Guía de práctica clínica (GPC)

para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia
Guía Completa

2013 - Guía No. GPC-2013-19

Instituto Nacional de Cancerología ESE

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Por el control del cáncer

©**Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud (COLCIENCIAS)**

Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Sistema de Seguridad Social, Colombia, 2013. Guía No. 19

ISBN: 978-958-57937-7-4

Bogotá, Colombia

Financiación: Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud. COLCIENCIAS, Convocatoria 500/2009, Contrato No. 283-2010 Código de proyecto No. 2101-500-26587.

Para la cita bibliográfica de este documento se sugiere: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado-Fedesalud, Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.

Independencia editorial

El contenido de la presente guía fue desarrollado con total independencia editorial de Colciencias y del Ministerio de Salud y Protección Social. Este documento debe citarse como: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE-Fedesalud. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Versión completa, Colombia, 2013.

Ministerio de Salud y Protección Social

Dirección General de Aseguramiento, Riesgos Profesionales y Pensiones

Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias)

Dirección de Fomento a la Investigación

Programa de Ciencia y Tecnología de la Salud

www.minsalud.gov.co

Dirección: Carrera 13 No. 32-76, Bogotá, D. C.

PBX: (57-1) 330 50 00

Fax: (57-1) 330 50 50

Línea gratuita de atención al usuario: desde Bogotá (57-1), 330 50 00 ext. 3380/81

Desde otras ciudades del país: 018000-910097

Correo electrónico de atención al ciudadano:

atencionalciudadano@minsalud.gov.co

Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias)

www.colciencias.gov.co

Dirección: Carrera 7B Bis No. 132-28, Bogotá, D. C.

PBX: (57-1) 625 84 80

Fax: (57-1) 625 17 88

Correo electrónico: contacto@colciencias.gov.co

Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Norman Julio Muñoz Muñoz

Viceministro de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal

Secretario general

José Luis Ortiz Hoyos

Jefe de la Oficina de Calidad

Carlos Fonseca Zárate

Director general

Paula Marcela Arias Pulgarín

Subdirectora general

Arleys Cuesta Simanca

Secretario General

Alicia Ríos Hurtado

Directora de Redes de Conocimiento

Carlos Caicedo Escobar

Director de Fomento a la Investigación

Vianney Motavita García

Gestora del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Director Ejecutivo

Aurelio Mejía Mejía

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

Iván Darío Flórez Gómez

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirectora de Participación y Deliberación

Por el control del cáncer

Autores

Miembros del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)

Fernando Perry Perry
Médico cirujano de mama y tumores de tejidos blandos
Asociación Colombiana de Mastología
Líder del grupo desarrollador

Oscar Armando García Angulo
Médico cirujano de mama y tumores de tejidos blandos
Asociación Colombiana de Mastología
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Sandra Esperanza Díaz Casas
Médico cirujano de mama y tumores de tejidos blandos
Asociación Colombiana de Mastología
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Luis Hernán GuzmanAbi-Saab
Médico cirujano de mama y tumores de tejidos blandos
Asociación Colombiana de Mastología
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Javier Ángel Aristizábal
Médico cirujano de mama y tumores de tejidos blandos
Asociación Colombiana de Mastología
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Carlos Lehmann
Médico cirujano de mama y tumores de tejidos blandos
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Jesús Oswaldo Sánchez
Médico cirujano
Especialista en oncología clínica
Magister en epidemiologia clínica
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Cesar Augusto Poveda Suárez
Médico cirujano
Especialista en radiología, e imagen oncológica.
Instituto Nacional de Cancerología ESE
Profesor asociado. Departamento de Imágenes diagnósticas
Facultada de medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Magda Jeannette Alba
Medica cirujana
Especialista en epidemiología

Fabio Alexander Sierra Matamoros
Psicólogo
Magíster en epidemiología clínica
Grupo de Investigación Clínica Instituto Nacional de Cancerología ESE

Esperanza Peña Torres
Coordinadora Grupo Desarrollador de la Guía
Magíster en administración de salud
Magíster en epidemiología clínica
Grupo de Investigación Clínica Instituto Nacional de Cancerología ESE

Andrés González Rangel
Médico cirujano
Magíster en epidemiología clínica
Grupo de Investigación Clínica Instituto Nacional de Cancerología ESE

Estela Medina Márquez
Medica cirujana
Especialista en psiquiatría

María Liliana Rosas Fuentes
Medica cirujana
Especialista en psquiatría
Residenteespecialización psiquiatría oncológica

Helena Martín
Medica cirujana
Especialista en psiquiatría
Magíster en educación

Ricardo Sánchez Pedraza
Médico cirujano
Especialista en psiquiatría
Magister en epidemiología clínica
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia
Grupo de Investigación Clínica Instituto Nacional de Cancerología ESE

Miguel Mauricio Moreno Capacho
Médico cirujano
Especialista en medicina física y rehabilitación
Coordinador grupo medicina fisca y rehabilitación
Instituto Nacional de Cancerología ESE

María Cristina López Assmus
Médico Cirujano
Cirujana plástica maxilofacial y de la mano
Cirujana plástica oncóloga
Magíster en educación
Secretaria de la junta directiva de la Asociación Colombiana de Mastología
Coordinadora del Grupo Área de Formación y Práctica
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Raúl Hernando Murillo Moreno
Médico cirujano
Magíster en salud pública
Director General
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Francisco Augusto Rossi Buenaventura
Médico cirujano
Especialista en epidemiología

Bernarda Jinneth Acosta Forero
Medica cirujana
Especialista en patología anatómica y clínica y patología oncológica.
Profesora asociada, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Martha Eugenia Cabarcas Santoya
Medica cirujana
Especialista enanatomía patológica
Profesora asociada,Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Delma Lucía Zea Llanos
Medica cirujana
Especialista en radioterapia oncológica
Centro Javeriano de Oncología
Hospital Universitario San Ignacio

Luis Felipe Torres Silva
Médico cirujana
Especialista en radioterapeuta oncológica.
Instituto Nacional de Cancerología ESE
Centro Control de Cáncer, Clínica del Country.

Clara Inés Serrano Falla

Medica cirujana
Especialista en radioterapia oncológica
Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Jorge Andrés Rugeles Mindiola
Médico cirujano
Magister en Genética epidemiológica con énfasis en medicina genómica
Residente de radioterapia oncológica
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Diego Efraín Moran Ortiz
Médica internista
Residente oncología clínica Universidad El Bosque-Instituto Nacional de Cancerología ESE

Natalia Arango Acevedo
Médica internista
Residente oncología clínica Universidad El Bosque-Instituto Nacional de Cancerología ESE

Javier Mauricio Cuello López
Médico cirujano
Especialista en medicina interna
Especialista en epidemiología clínica
Residente oncología clínica Universidad El Bosque-Instituto Nacional de Cancerología ESE

Ana María Mejía Múnera
Medica cirujana
Ginecobstetra
Residentemastología – Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Ana María Carvajal Barrera
Medica cirujana
Ginecobstetra
Residentemastología – Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Luz Esperanza Ayala de Calvo
Enfermera
Especialista en oncología
Magister en investigación y docencia universitaria
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Dennys del Rocío García Padilla
Psicóloga, Magister en Psicología clínica
Profesora Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana

María del Pilar García Padilla

Psicóloga, Magister en Psicología
Especialista en Psicología medica y de la salud
Profesora Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana

Grupo de Evaluación Económica

Mónica Ortegón Monroy
Medica cirujana
Doctor en Epidemiología clínica
Universidad del Rosario

Oscar Andrés Gamboa Garay
Médico cirujano
Especialista en estadística
Magister en economía (cand.)
Subdirección de investigaciones
Coordinador de Modelamiento
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Álvaro Muñoz Escobar
Médico cirujano
Doctoren economía y gestión de la salud (cand.)
Magister en dirección de empresas
Especialista en gerencia de servicios de salud

Teófilo Lozano Apache
Ingeniero de sistemas
Especialista en estadística aplicada
Subdirección de Investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Carlos Adolfo Gamboa Garay
Economista
Profesional estimación de costos. Subdirección de Investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Erika León Guzmán
Odontóloga
Especialista en epidemiología
Magister en epidemiologia clínica (cand.)
Universidad Nacional de Colombia
Subdirección de investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Ana Milena Gil Quijano
Fonoaudióloga
Candidata a Magister en salud y seguridad en el trabajo

Instituto Nacional de Cancerología ESE
Coordinadora operativa de investigación
Grupo de Investigación Clínica Instituto Nacional de Cancerología ESE

Representante de pacientes y cuidadores

Alejandra Toro Moreno
Profesionalen Restauración de arte
Relaciones Públicas y Cuidado al Paciente AMESE

Inés Elvira Turriago
Profesional en Diseño interior y dibujo arquitectónico
Ex –Directora Asociación AMESE

Alcira Beltrán
Profesional en Mercadología
Coordinadora de Voluntariado – Asociación AMESE

Personal de apoyo

Astrid González Bonilla
Auxiliar administrativa
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología ESE

Milady Johanna García Pérez
Psicóloga, Universidad Nacional de Colombia
Apoyo a búsqueda de literatura, comunicaciones y eventos
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología ESEQ

Declaración de Conflicto de Interes: *Ninguno declarado*

Evaluación externa

La evaluación externa de esta guía fue realizada por la Dra. María Eugenia Essandi, médica con maestría en Health Technology Assessment and Management de la Universidad de Barcelona (España) Investigadora del Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. Coordinadora del programa CPG de la Academia Nacional de Medicina. Miembro del Comité Científico de Guidelines International Network (GIN).Experta internacional en la elaboración de Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones Económicas.

La aprobación de las versiones finales de estos productos fue realizada por el Comité de Verificación conformado por el Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación- COLCIENCIAS- y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS-.

Contenido

Alcance y objetivos 48
Objetivos 48
Alcance 48
Antecedentes 48
Justificación 48
Población a la que se dirige 49
Ámbito asistencial 49
Aspectos clínicos centrales 49
Priorización de preguntas y desenlaces 49
Referencias 50

1. Metodología general para la generación de recomendaciones clínicas 52
1.1 Introducción 52
1.2 Búsqueda y evaluación de guías de práctica clínica existentes 52
1.3 Búsqueda y evaluación de revisiones sistemáticas y estudios primarios 54
1.4 Consenso de expertos 60
1.5 Elaboración de las recomendaciones 60
1.6 Actualización 61
Referencias 61

2. Algoritmos y recomendaciones 64
2.1 Algoritmos de manejo 64
2.3 Estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo 73
2.4 Carcinoma Ductal in Situ 74
2.5 Cáncer de mama temprano y localmente avanzado 76
2.6 Cáncer de mama metastásico o recurrente 80
Referencias 85

3. Tamización en la población general 88
3.1 Introducción 88
3.2 Efectividad de la mamografía como prueba de tamización 88
3.3 Edad de inicio de la tamización con mamografía 89
3.4 Daños y riesgos de la tamización con mamografía 90
3.5 Indicaciones de mamografía digital 91
3.6 Efectividad del autoexamen y del examen clínico como pruebas de tamización 91
3.7 Recomendaciones actuales de Guías de Práctica Clínica 92
3.8 Consideraciones éticas en pruebas de tamización 92
Referencias 93

4. Estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo 96
4.1 Población de alto riesgo 96
4.2 Recomendaciones para la detección temprana en mujeres de riesgo alto: 97

4.3 Indicaciones para solicitar estudio genético BRCA1 y 2 (criterios de Adelaida) (4) 98
Referencias 98

5. Carcinoma Ductal in Situ 102
5.1 Introducción 102
5.2 Estadificación-Resonancia Magnética 102
5.3 Tratamiento quirúrgico en CDIS 104
5.4 Márgenes quirúrgicos 104
5.5 Ganglio centinela 106
5.6 Radioterapia 107
5.7 Terapia Hormonal 109
5.8 Seguimiento 110
Referencias 111

6. Cáncer de mama temprano y localmente avanzado 115
6.1 Evaluación axilar de la paciente con cáncer de mama 115
6.2 Biopsia de aspiración con aguja fina (BACAF) 115
6.3 Biopsias escisionales guiadas por arpón 119
6.4 Márgenes quirúrgicos en cirugía conservadora de mama 122
6.5 Indicaciones de vaciamiento axilar de acuerdo con el resultadopatológico de ganglio centinela 124
6.6 Procesamientode la biopsia del ganglio centinela 127
6.7Resecciónde ductos terminales 128
6.8 Re-escición de tumorectomías 129
6.9Mastectomías 129
6.10 Radioterapia en cirugía conservadora de la mama 130
6.11 Reconstrucción mamaria inmediata versus diferida 132
6.12 Terapia sistémica neoadyuvante 134
6.13 Terapia sistémica adyuvante 142
6.14 Radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales 158
6.15 Radioterapia hipofraccionada 160
6.16 Radioterapia de refuerzo (boost) 162
6.17Perfiles de expresión genética 164
6.18 Radioterapia post-mastectomía 168
Referencias 169

7. Cáncer de mama metastásico o recurrente 179
7.1 Revaluación de receptores estrogénicos de progesterona y estado del receptor HER2 en recurrencia ó progresión del cáncer de mama 179
7.2 Terapiasistémica en enfermedad metastásica 181
7.2.2 Quimioterapia 185
7.2.3Terapias Anti HER2 190
7.3 Manejo de metástasis óseas 192
7.4 Manejo de metástasis cerebrales 194
7.5 Indicaciones de manejo quirúrgico de la mama en pacientes con cáncer de mama estado IV 195
7.6 Indicaciones de manejo quirúrgico de la recurrencia loco/regional 195
Referencias 196

8. Manejo integral e interdisciplinario de las mujeres con cáncer de mama 202

8.1 Tiempos óptimos de diagnóstico y tratamiento en cáncer de mama 202
8.2 Aspectos psicosociales 204
8.3 Rehabilitación en cáncer de mama 214
Referencias 218

9. Evaluación económica 224
9.1 Priorización recomendaciones....224
9.2 Metodología evaluaciones económicas 229
9.3 Estimación costos 233
9.4 Modelo de historia natural cáncer de mama....240
9.5 Estudio de costo-efectividad de la tamización en cáncer de mama 253
9.6 Estudio de costo-efectividad de trastuzumab en cáncer de mama temprano 263
9.7 Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama temprano....269
9.8 Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama avanzado 275
9.9 Estudio de costo-efectividad de las terapias anti HER 2+ en cáncer de mama avanzado 297
9.10 Estudio de costo-efectividad de los bifosfonatos en cáncer de mama avanzado con metástasis óseas 305
9.11 Análisis de costo efectividad de intervenciones en cáncer de mama usando la metodología CHOICE 309
Referencias 316

10. Implementación 320
10.1 Antecedentes generales y situación del cáncer de mama en Colombia 320
10.2 Metodología para el desarrollo del plan de implementación 323
10.3 Formulación del plan 326
10.4 Análisis del contexto 327
10.5 Construcción de estrategias generales para la implementación de la guía de cáncer de mama 330
10.6Indicadores de implementación de recomendaciones de la GPC sobre cáncer de mama 333
10.6 Anexos 335
Referencias 340

Anexo 1. Aspectos metodológicos.... 342
Resultados de la búsqueda de literatura 342
Consenso de expertos 388
Preguntas y resultados de la votación 390

ANEXO 2. Preguntas clínicas.... 397

Anexo 3. Tablas de evidencia tamización 408
Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones 408
Tamización en la población general 409
Edad de inicio de tamización en la población general 419
Intervalo de tiempo entre estrategias de tamización 426
Examen clínico de la mama....428
Autoexamen de la mama....432
Referencias 437

Anexo 4. Tablas de evidencia de estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo 442

Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones 442
Tamización en población de alto riesgo 442
Estrategias de manejo (mastectomía profiláctica, ooforectomía, quimoprevención) enpoblación de alto riesgo 459
Referencias..... 475

Anexo 5. Tablas de evidencia de Carcinoma Ductal in Situ 480
Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones 480
Estadificación – Resonancia Magnética..... 481
Márgenes quirúrgicos 494
Biopsia de ganglio centinela 500
Radioterapia..... 510
Terapia hormonal 524
Referencias..... 537

Anexo 6. Tablas de evidencia de cáncer de mama temprano y localmente avanzado 540
Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones 540
Evaluación axilar..... 543
Márgenes quirúrgicos 548
Indicaciones de vaciamiento axilar 555
Reconstrucción inmediata versus diferida 566
Quimioterapia neoadyuvante 569
Terapia hormonal neoadyuvante 585
Terapias antiHer2 en neoadyuvancia..... 626
Quimioterapia adyuvante 646
Terapia hormonal adyuvante en Premenopausia 656
Terapia hormonal adyuvante en Posmenopausia..... 682
Terapias anti HER2 en adyuvancia 723
Radioterapia en cirugía conservadora..... 748
Radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales 757
Radioterapia hipofraccionada 766
Radioterapia de refuerzo (boost)..... 777
Referencias..... 783

Anexo 7. Tablas de evidencia de cáncer de mama metastásico o recurrente 798
Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones 798
Revaluación de receptores hormonales y HER2..... 799
Terapia de primera línea en manejo de cáncer de mamametastastásico (terapia hormonal o quimioterapia)..... 813
Terapia hormonal de primera línea en manejo de cáncer de mamametastastásico (inhibidores de aromatasa o tamoxifeno)..... 817
Poliquimioterapia y monoquimioterapiaen pacientes con cáncer de mama metastásico y recurrente 833
Terapia antiHER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión. 874
Manejo de la enfermedad metastásica ósea 901
Referencias..... 913

Anexo 8. Formato de solicitud de estudio patológico.....920

Anexo 9. Clasificación TNM.....925

Bibliografía **929**

Índice de tablas generales

TABLA A. Bases de datos consultadas para la búsqueda de guías existentes **53**

TABLA B. Criterios de clasificación de las guías a partir de los puntajes del DELBI. **54**

TABLA C. Bases de datos consultadas para la búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios **55**

TABLA D. Ejemplos de adaptaciones de frases truncadas para la búsqueda en embase.com **55**

TABLA E. Calificación de evidencia y graduación de recomendaciones según el sistema GRADE **60**

TABLA F. Resultados de la tamización con mamografía a los 7 años de seguimiento **89**

TABLA G. Categorías de reporte de citología de la biopsia de aspiración con aguja fina **118**

TABLA H. Definiciones de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama **142**

TABLA I. Tratamiento sistémico por subtipo biológico **143**

TABLA 1.1. Estrategia de búsqueda de GPC en bases de datos **343**

TABLA 1.2. Resultados de búsqueda manual de GPC **343**

TABLA 1.3. Calificación de las GPC muy recomendadas de acuerdo con el sistema DELBI **345**

TABLA 1.4. Matriz de preguntas clínicas y GPC que las responden **346**

TABLA 1.5. Listado de participantes del consenso **389**

TABLA 1.6. Listado de colaboradores **390**

Índice de tablas evaluación económica

TABLA 9.1. Recomendaciones priorizadas para evaluación económica **227**

TABLA 9.2. Desenlaces usados en las evaluaciones **232**

TABLA 9.3. Conformación panel de expertos **235**

TABLA 9.4. Costos cáncer in situ **238**

TABLA 9.5. Costos cáncer local **239**

TABLA 9.6. Costos cáncer regional **239**

TABLA 9.7. Costos cáncer metastásico **239**

TABLA 9.8. Costos recaída sistémica **239**

TABLA 9.9. Costos recaída local **239**

TABLA 9.10. Distribución de la edad al inicio de la simulación (mujeres sin cáncer) **241**

TABLA 9.11.Tasa de incidencia de cáncer promedio anual específica en mujeres colombianas por edad por 100.000 mujeres durante los años 1998 – 2002 ..... **241**

TABLA 9.12. Probabilidad de morir por otras causas 242

TABLA 9.13. Características del tumor 242

TABLA 9.14. Características clínicas del tumor al diagnóstico 243

TABLA 9.15. Proporción de falsos positivos mamografía y examen clínico 243

TABLA 9.16. Estadio de la enfermedad de acuerdo al diámetro tumoral 245

TABLA 9.17. Probabilidad de síntomas de acuerdo al diámetro tumoral 245

TABLA 9.18. Parámetros funciones de supervivencia usadas en el modelo (distribución Weibull) 247

TABLA 9.19. Datos clínicos usados en el modelo 249

TABLA 9.20. Características del tumor 255

TABLA 9.21. Características clínicas del tumor al diagnóstico 256

TABLA 9.22. Proporción de falsos positivos mamografía y examen clínico 256

TABLA 9.23. Estadio de la enfermedad de acuerdo al diámetro tumoral 256

TABLA 9.24. Probabilidad de síntomas de acuerdo al diámetro tumoral 256

TABLA 9.25. Parámetros funciones de supervivencia usadas en el modelo 256

TABLA 9.26. Demoras a la confirmación diagnóstica y a los exámenes de extensión en mujeres con cáncer de mama ...256

TABLA 9.27. Costos usados en el análisis 257

TABLA 9.28. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados en una cohorte de 50.000 mujeres258

TABLA 9.29. Análisis de sensibilidad determinísticos 260

TABLA 9.30. Datos clínicos usados en el modelo 264

TABLA 9.31. Costo por ciclo esquemas de quimioterapia mas trastuzumab 265

TABLA 9.32. Datos de costos usados en el modelo 266

TABLA 9.33. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados 268

TABLA 9.34. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad 268

TABLA 9.35. Análisis de sensibilidad 268

TABLA 9.36. Datos clínicos usados en el modelo 271

TABLA 9.37. Costo anual de los esquemas de tratamiento hormonal 272

TABLA 9.38. Datos de costos usados en el modelo 272

TABLA 9.39. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados 274

TABLA 9.40. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad 274

TABLA 9.41. Análisis de sensibilidad 274

TABLA 9.42. Metodología PICOT 276

TABLA 9.43. Palabras clave búsqueda 276

TABLA 9.44. Resumen de ensayos clínicos incluidos 279

TABLA 9.45. Características estudio clínico incluido (Paridaens, 2008) 281

TABLA 9.46. Características estudio clínico incluido (Robertson, 2009) 282

TABLA 9.47. Resumen de calidad metodológica, calificación de los revisores para los enunciados de calidad para cada estudio incluido 283

TABLA 9.48. Estrategia PECOT+R 285

TABLA 9.49. Estrategias de búsqueda 285

TABLA 9.50. Estudios de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea tratamiento cáncer de mama avanzado 288

TABLA 9.51. Valores observados y esperados para progresión con tamoxifeno , en pacientes receptor Hormonal positivo con cáncer de mama avanzado 293

TABLA 9.52. Probabilidad muerte por otras causas población mujeres. Colombia.2008 293

TABLA 9.53. Probabilidades utilizadas en el modelo. 294

TABLA 9.54. Costos contemplados en el modelo hormonoterapia en cáncer de mama avanzado. 294

TABLA 9.55. Resultados de análisis costo- efectividad IA versus tamoxifeno para los AVGLE 295

TABLA 9.56. Resultados de análisis costo- efectividad IA versus tamoxifeno para los AVAD 295

TABLA 9.57. Datos clínicos usados en el modelo 299

TABLA 9.58. Costo por ciclo esquemas de quimioterapia anti HER 2+ 300

TABLA 9.59. Datos de costos usados en el modelo 300

TABLA 9.60. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados 302

TABLA 9.61. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad 303

TABLA 9.62. Análisis de sensibilidad 304

Tabla 9.63. Datos clínicos usados en el modelo 306

TABLA 9.64. Costo anual de los esquemas de tratamiento hormonal 307

TABLA 9.65. Datos de costos usados en el modelo 307

TABLA 9.66. Resultados análisis de costo-efectividad para las complicaciones esqueléticas evitadas 308

TABLA 9.67. Análisis de sensibilidad de una vía 308

TABLA 9.68. Lista y breve descripción de los escenarios de intervención incluidos en el modelo. 311

TABLA 9.68. Impacto de las intervenciones en las tasas de mortalidad de los estadíos de cáncer de seno 313

TABLA 9.69. Costos, efectividad y costo efectividad de las intervenciones analizadas 314

Índice de tablas de perfil de evidencia

TABLA 3.1. Perfil de evidencia para tamización en población genera , GPC: "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia " 409

TABLA 3.2. Características operativas de estrategias de tamización para cáncer de mama en población general 411

TABLA 3.3. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC: "Management of Breast Cancer" 411

TABLA 3.4. Perfil de evidencia para tamización en población general, estudio: "Screening for breast cancer with mammography (Review)" 414

TABLA 3.5. Perfil de evidencia GRADE comparando el grupo de tamización con mamografía y el grupo control (sin mamografía) en mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Gøtzche y Nielsen, 2011).....415

Tabla 3.6. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC: "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement" 420

TABLA 3.7. Perfil de evidencia GRADE comparando tamización con el grupo de tamización con mamografía y el grupo control (sin mamografía) por grupos de edad de inicio en mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis incluido en la guías de práctica clínica de la USPSTF) 422

Tabla 3.8. Perfil de evidencia GRADE comparando tamización con mamografía y el grupo control (sin mamografía) en mujeres 50 años o más y mujeres menores de 50 años sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Gøtzche y Nielsen,2011) 423

TABLA 3.9. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia" 427

TABLA 3.10. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement" 427

TABLA 3.11. Perfil de evidencia para examen clínico de la mama, GPC "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia" 428

TABLA 3.12. Perfil de evidencia para examen clínico de la mama , GPC "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement" 429

TABLA 3.13. Perfil de evidencia para examen clínico de la mama, estudio "Clinical Breast Examination: Preliminary Results from a Cluster Randomized Controlled Trial in India" 430

TABLA 3.14. Perfil de evidencia GRADE comparando tamización el grupo examen clínico de la mamay el grupo control en mujeres entre 30 y 69 años sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Ensayo por conglomerados – resultados preliminares; Sankaranarayanan y cols., 2011) 431

TABLA 3.15. Perfil de evidencia para autoexamen de mama, GPC "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia" 433

TABLA 3.16. Perfil de evidencia para autoexamen de la mama, GPC "Management of Breast Cancer" 433

TABLA 3.17. Perfil de evidencia para autoexamen de la mama, GPC "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement" 434

TABLA 3.18. Perfil de evidencia GRADE comparando el grupo de tamización con autoexamen y el grupo control en mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama y quienes no están en alto riesgo (Revisión sistemática de la literatura; Gøtzche y Köster, 2008) 435

TABLA 4.1. Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, GPC "Familial breast cancer The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care." 443

TABLA 4.2. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio MARIBS (Leach y cols.,

2005) 446

TABLA 4.3. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio MRISC (Kriege y cols., 2004) 447

TABLA 4.4. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio de Warner y cols., 2004 447

TABLA 4.5. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio de Kuhl y cols., 2005 447

TABLA 4.6. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio International Breast resonancia magnética Consortium Working Group study (Lehman y cols., 2005) 448

TABLA 4.7. Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, GPC "Management of Breast Cancer" 448

TABLA 4.8. Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, estudio "MRI and Mammography Surveillance of Women atIncreased Risk for Breast Cancer:Recommendations Using an Evidence-based Approach" 451

TABLA 4.9. Tasa de detección de cáncer, falsos positivos y sensibilidad, sin discriminar por estatus BRCA (Todos los estudios incluidos, Granader y cols., 2008) 452

TABLA 4.10. Tasa de detección de cáncer, falsos positivos y sensibilidad, discriminando por estatus BRCA (incluyendo solo los estudios de MARIBS, Kuhl, Kriege; Granader y cols., 2008) 452

TABLA 4.11. Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, estudio "Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to ScreenWomen at High Risk for Breast Cancer" 452

TABLA 4.12. Características operativas, razones de probabilidad y odds ratio diagnóstico de los estudios incluidos en la revisión de Warner y cols., 2008 453

TABLA 4.13. Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, estudio "Combined Screening With Ultrasound and Mammography versus Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer" 454

TABLA 4.14. Características operativas de la mamografía y el ultrasonido en el estudio ACRIN 6666 publicado en el 2008, sin discriminar por BIRADS 455

TABLA 4.15. Características operativas de la mamografía y el ultrasonido en el estudio ACRIN 6666 publicado en el 2008, discriminando por BIRADS 455

TABLA 4.16. Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, estudio "Detection of Breast Cancer WIth Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women With Elevated Breast Cancer Risk" 456

TABLA 4.17 Características operativas de la mamografía y el ultrasonido en el estudio ACRIN 6666 publicado en el 2012 458

TABLA 4.18. Perfil de evidencia para efectividad de las estratégias profilácticas para cáncer de mama en población de alto riesgo, estudio "Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review" 459

TABLA 4.19. Perfil de evidencia GRADE comparando mastectomía bilateral profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007) 461

TABLA 4.20. Perfil de evidencia GRADE comparando mastectomía contralateral profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007) 462

TABLA 4.21. Perfil de evidencia GRADE comparando ooferectomía profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de

mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007) 462

TABLA 4.22. Perfil de evidencia GRADE comparando salpingooferectomía bilateral profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007).....464

TABLA 4.23. Perfil de evidencia GRADE comparando ooferectomía bilateral profiláctica versus salpingooferectomía en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007).....464

TABLA 4.24. Perfil de evidencia GRADE comparando ligadura de trompas versus control en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007) 465

TABLA 4.25. Perfil de evidencia GRADE comparando tamoxifeno versus control en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007) 465

TABLA 4.26. Perfil de evidencia GRADE comparando anticonceptivos orales versus control en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007) 466

TABLA 4.27. Perfil de evidencia para efectividad de las estratégias profilácticas para cáncer de mama en población de alto riesgo, estudio "Meta_analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 o BRCA2 Mutation Carriers" 467

TABLA 4.28. Perfil de evidencia GRADE comparando salpingooferectomía versus control en mujeres con mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Rebbeck, T y cols., 2009) 468

TABLA 4.29. Perfil de evidencia para efectividad de las estratégias profilácticas para cáncer de mama en población de alto riesgo, estudio "Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer" 469

TABLA 5.1. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 481

TABLA 5.2. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, estudio: "Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis" 483

TABLA 5.3. Perfil de evidencia GRADE de resonancia magnética en la evaluación preoperatoria de pacientes con cáncer primario, detección de cáncer multifocal/ multicéntrico. Exactitud diagnóstica. (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Plana y cols., 2012).....484

TABLA 5.4. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, estudio: "Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer" 486

TABLA 5.5. Perfil de evidencia GRADE de resonancia magnética en la detección de cáncer multifocal/multicéntrico. Impacto en la conducta quirúrgica. (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Houssami y cols., 2008) 486

TABLA 5.6. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, Estudio: "The Influence of Preoperative MRI on breast Cancer Treatment" 487

TABLA 5.7. Perfil de evidencia GRADE de Influencia preoperatoria de la Resonancia Magnética en el tratamiento del cáncer de mama. (Millar y cols., 2012).....488

TABLA 5.8. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, estudio: "Preoperative Breast MRI in the Surgical Treatment of Ductal Carcinoma In Situ".....488

TABLA 5.9. Perfil de evidencia GRADE de resonancia magnética preoperatoria en el tratamiento quirúrgico del CDIS (Estudio observacional; Kropcho, y cols., 2012) 489

TABLA 5.10. Pefil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, estudio: "The Impact of Preoperative Magnetic Resonance Imaging on Surgical Treatment and Outcomes for Ductal Carcinoma In Situ"..... 489

TABLA 5.11. Perfil de evidencia GRADE de Impacto de la resonancia magnética preoperatoria en el tratamiento quirúrgico del CDIS (Estudio observacional; Itakura y cols., 2011)..... 490

TABLA 5.12. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, Estudio: "Comparative effectiveness of MRI in Breast Cancer (COMICE) trial: a randomized controlled trial" 491

TABLA 5.13. Perfil de evidencia GRADE comparando resonancia magnética y triple evaluación (clínica, radiológica y patología) versus triple evaluación sin resonancia magnética en pacientes con cáncer de mama primario programado para resección local amplia (Ensayo clínico controlado; Turnbull y cols., 2010)..... 492

TABLA 5.14. Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"..... 494

TABLA 5.15. Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos en CDIS, estudio: "Network Meta-analysis of Margin Threshold for Women With Ductal Carcinoma in Situ"..... 495

TABLA 5.16. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes de resección en pacientes con CDIS después de cirugía conservadora de la mama con y radioterapia (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Wang y cols., 2012) 496

TABLA 5.17. Perfil de evidencia de márgenes quirúrgicos en CDIS, Estudio: "Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ" 498

Tabla 5.18. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes de resección en pacientes con CDIS después de cirugía conservadora de la mama y radioterapia (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Dunne y cols., 2009) 498

TABLA 5.19. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"..... 500

TABLA 5.20. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "Indication Sentinel Lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ"..... 503

TABLA 5.21. Perfil de evidencia GRADE de indicaciones de biopsia de ganglio centinela enpacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS por biopsia con aguja gruesa (Estudio observacional; Miyake y cols., 2011)..... 503

TABLA 5.22. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Lymph Node Biopsy" 503

TABLA 5.23. Perfil de evidencia GRADE de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS (Estudio observacional; Son y cols.,2011) 504

TABLA 5.24. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, estudio: "Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer"..... 504

TABLA 5.25. Perfil de evidencia GRADE de metástasis en biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS comparado con pacientes con carcinoma ductal componente invasivo intraductal (Estudio observacional; Tada y cols., 2010)..... 505

TABLA 5.26. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "The impact of sentinellymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ" 505

TABLA 5.27. Perfil de evidencia GRADE del impacto de la biopsia de ganglio centinela en desenlaces de pacientes con CDIS (Revisión de estudios observacionales; Tuttle y cols., 2010)..... 506

TABLA 5.28. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: is it justified" 507

TABLA 5.29. Perfil de evidencia GRADE de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS (Doyle y cols.,2009) 507

TABLA 5.30. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, estudio: "Sentinel Node Biopsy Is Not a Standard Procedure in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast" 508

TABLA 5.31. Perfil de evidencia GRADE biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS puro (Intra M y cols.,2008) .509

TABLA 5.32. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, Estudio: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 511

TABLA 5.33. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, Estudio: "Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review)" 513

TABLA 5.34.Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico mas radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes con CDIS de la mama (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Goodwin y cols., 2009).....514

TABLA 5.35. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, Estudio: "Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast" 517

TABLA 5.36. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes con CDIS de la mama (Metanálisis de datos individuales de 4 ensayos clínicos; EBCTCG, 2010).....518

TABLA 5.37. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, estudio: "Long term Outcomes of invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B17 and B24 Randomized clinical Trials for DCIS" 520

TABLA 5.38. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes conCDIS de la mama (Ensayo clínico actualización NSABP B-17, Wapniry cols., 2011). 520

TABLA 5.39. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, estudio: "Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ:long term results from the UK/ANZ DCIS trial".....521

TABLA 5.40. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes conCDIS de la mama (Ensayo clínico factorial 2x2, actualización UKCCCR, UK/ANZ DCIS trial, Cuzick y cols., 2011) 522

TABLA 5.41. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment".....524

TABLA 5.42. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, GPC: "Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia".....525

TABLA 5.43. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, Estudio: "Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS".....527

TABLA 5.44. Perfil de evidencia GRADE comparando cirugía conservadora y radioterapia y tamoxifeno con cirugía conservadora y radioterapia sin tamoxifeno (placebo) en pacientes conCDIS de la mama (Ensayo clínico, actualización NSABP B-24; Wapnir y cols., 2011).....527

TABLA 5.45. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, estudio: "Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial".....529

TABLA 5.46. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico y tamoxifeno con tratamiento quirúrgico sin tamoxifeno en pacientes con CDIS de la mama (Ensayo clínico factorial 2x2, actualización UKCCCR, UK/ANZ DCIS trial, Cuzick y cols.,2011) 529

TABLA 5.47. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, estudio: "Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: A meta-analysis of 2 randomized trials" 532

TABLA 5.48. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia más tamoxifeno con tratamiento quirúrgico más radioterapia sin tamoxifeno en pacientes conCDIS de la mama (Metaanálisis, NSABP B-24 y UK/ANZ DCI; Petrelli y Barni, 2011) 533

TABLA 5.49. Estudios que comparan terapia hormonal en pacientes con CDIS 535

TABLA 6.1. Perfil de evidencia para evaluación axilar, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 544

TABLA 6.2. Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos, GPC "Management of Breast Cancer" 549

TABLA 6.3. Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos, estudio "Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy" 549

TABLA 6.4. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 2mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 1 (Metanálisis; Houssami y cols., 2012)..... 552

TABLA 6.5. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 5mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 1 (Metanálisis; Houssami y cols., 2012)..... 553

TABLA 6.6. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 2mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 2 (Metanálisis; Houssami y cols., 2012)..... 553

TABLA 6.7. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 5mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 2 (Metanálisis; Houssami y cols., 2012)..... 554

TABLA 6.8. Perfil de evidencia para evaluación axilar, estudio "Margin Status Influence on the Outcome of Patients Treated with Breast Conserving Surgery" 555

TABLA 6.9. Perfil de evidencia para vaciamiento axilar, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 556

TABLA 6.10. Perfil de evidencia para vaciamiento axilar, estudio "Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis" 560

TABLA 6.11. Perfil de evidencia GRADE comparando biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB) versus vaciamiento linfático axilar (ALND) en pacientes mayores de 18 años con carcinoma de mama invasivo primario confirmado histopatológicamente (Metanálisis; Wang y Chen, 2011) 562

TABLA 6.12. Perfil de evidencia para vaciamiento axilar, estudio "Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A randomised Clinical Trial" 563

TABLA 6.13. Perfil de evidencia GRADE comparando disección de ganglio linfático centinela sólo (SLNB) versus disección de ganglios linfáticos axilares (ALND) en pacientes con cáncer de mama invasivo (Ensayo clínico aleatorizado; Giuliano y cols., 2011) 564

TABLA 6.14. Perfil de evidencia para reconstrucción imediata versus diferida, GPC "Management of Breast Cancer".... 566

TABLA 6.15. Perfil de evidencia para reconstrucción inmedita versus diferida, estudio "Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis" 567

TABLA 6.16. Perfil de evidencia GRADE comparando radioterapia versus no radioterapia en mujeres con cáncer de mama con reconstrucción de la mama (Revisión sistemática de la literatura; Barry y Kell, 2011) 568

TABLA 6.17. Perfil de evidencia GRADE comparando reconstrucción autóloga versus reconstrucción con prótesis en

mujeres con cáncer de mama con reconstrucción de la mama (Revisión sistemática de la literatura; Barry y Kell, 2011) 569

TABLA 6.18. Perfil de evidencia GRADE comparando reconstrucción autóloga inmediata y radioterapia versus radioterapia y reconstrucción autóloga demorada en mujeres con cáncer de mama con reconstrucción de la mama (Revisión sistemática de la literatura; Barry y Kell, 2011) 569

TABLA 6.19. Perfil de evidencia para quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment" 570

TABLA 6.20. Perfil de evidencia para quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama temprano, estudio "Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients" 578

Tabla 6.21. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en el grupo con respuesta patológica completa versus el grupo sin respuesta patológica completa (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Kong y cols., 2011) 579

TABLA 6.23. Perfil de evidencia para quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama temprano, estudio "Taxanes as Primary Chemotherapy for Early Breast Cancer" 580

TABLA 6.24. Perfil de evidencia GRADE comparando esquema de antraciclinas más taxanos secuencial o concomitante versus cualquier quimioterapia con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Cuppone y cols., 2009) 581

TABLA 6.25. Perfil de evidencia GRADE comparando esquema antraciclinas más taxanos en administración secuencial versus cualquier quimioterapia con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Cuppone y cols., 2009) 583

TABLA 6.26. Perfil de evidencia GRADE comparando esquema de antraciclinas más taxanos en administración concomitante con cualquier quimioterapia con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Cuppone y cols 2009) 584

TABLA 6.27 . Perfil de evidencia para quimioterapia versus terapia hormonal en cáncer de mama temprano, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 586

TABLA 6.28. Perfil de evidencia para quimioterapia versus terapia hormonal en cáncer de mama temprano, estudio "GEICAM 2006-03. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study" 591

TABLA 6.29. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia neoadyuvante versus exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado luminal (Ensayo clínico Fase II; Alba y cols., 2010, 2012) 592

TABLA 6.30. Perfil de evidencia para quimioterapia versus terapia hormonal en cáncer de mama temprano, estudio "Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer" 594

TABLA 6.31. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante versus quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase II; Semiglazov y cols., 2007) 594

TABLA 6.32. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment" 598

TABLA 6.33. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "ACOSOG Z1031AC. Randomized

Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype”..... 601

TABLA 6.34. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con letrozol versus exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase IIACOSOG Z1031AC; Ellis y cols., 2011) 601

TABLA 6.35. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con anastrazol versus exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase IIACOSOG Z1031AC; Ellis y cols., 2011) 602

TABLA 6.36. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con letrozol versus anastrazol en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase IIACOSOG Z1031AC; Ellis y cols., 2011) 603

TABLA 6.37. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio “Letrozol vs tamoxifeno como terapia neoadyuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado ” 603

TABLA 6.38. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con letrozol versus tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Novoa y cols., 2011) 604

TABLA 6.39. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio “Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial ” 605

TABLA 6.40. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con letrozol en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase II; Olson y cols., 2009) 605

TABLA 6.41. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio “Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial” 607

TABLA 6.42. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase II; Barnadas y cols., 2009) .. 607

TABLA 6.43. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio “Exemestane as Neoadjuvant Hormonotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Results of a Phase II Trial” 609

TABLA 6.44. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con exemestane en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo Fase II, Tubiana Hulin y cols., 2007)..... 610

TABLA 6.45. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio “Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial” 611

TABLA 6.46. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con anastrazol versus tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo Clínico, PROACT trial, Cataliotti y cols., 2006)..... 612

TABLA 6.47. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio “Outcomes of Japanese breast cancer patients treated with pre-operative and post-operative anastrozole or tamoxifeno.(seguimiento a largo plazo del PROACT en mujeres japonesas)” 614

TABLA 6.48. Perfil de evidencia GRADE comparación terapia hormonal neoadyuvante anastrazol, tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.(seguimiento a largo plazo del

estudio PROACT en mujeres japonesas, Fujiwara y cols.,2012) 615

TABLA 6.49. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cáncer".....616

TABLA 6.50. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con inhibidores de aromatasa versus tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo. (Metanálisis; Seo y cols., 2009) 617

TABLA 6.51. Perfil de evidencia para comparación de terapias hormonales en posmenopausia, estudio Terapia combinada inhibidor de aromatasa mas celecoxib, estudio "Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer".....618

TABLA 6.52. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con exemestane asociado a celecoxib versus exemestane y comparando exemestane asociado a celecoxib versus letrozol en mujeres cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo Clínico; Chow y cols., 2008).....619

TABLA 6.53. Perfil de evidencia para comparación de terapias hormonales en premenopausia, estudio "Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial cancer".....621

TABLA 6.54. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con anastrazol versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas que reciben goserelin. (Ensayo Clínico, STAGE trial. Masuda y cols., 2012).....621

TABLA 6.55. Perfil de evidencia para comparación de terapias hormonales en premenopausia, estudio "Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer" 623

TABLA 6.56. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con letrozol y análogo GnRH en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo. (Serie de casos retrospectiva; Torrisi y cols., 2007) 624

TABLA 6.57. Perfil de evidencia terapia anti HER2 en neoadyuvancia, estudio "Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial cancer" 626

TABLA 6.58. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia anti HER2 neoadyuvante lapatinib más quimioterapia versus trastuzumab mas quimioterapia en pacientes con cáncer de mama operable o localmente avanzado (Ensayo clínico Fase III; GeparQuinto, GBG 44, Untch y cols., 2012) 628

TABLA 6.59. Perfil de evidencia terapia anti HER2 en neoadyuvancia, estudio "Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial" 630

TABLA 6.60 a. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia anti HER2 neoadyuvante lapatinib mas trastuzumab versus trastuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (Ensayo clínico Fase III NeoALTTO; Baselga y cols., 2012) 632

TABLA 6.60 b. Perfil de evidencia GRADE comparación terapia anti HER2 neoadyuvante lapatinib con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (Ensayo clínico Fase III.NeoALTTO.Baselga y cols 2012) 633

TABLA 6.61. Perfil de evidencia terapia anti HER2 en neoadyuvancia, estudio "Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere):a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial" 635

TABLA 6.62. Perfil de evidencia terapia anti HER2 en neoadyuvancia, estudio "Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study" 636

TABLA 6.63. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia anti HER2 neoadyuvante trastuzumab mas quimioterapia basada en esquema antraciclina taxano versus quimioterapia neoadyuvante esquema antraciclina taxano (Estudio observacional Gepar Quattro; Untch y cols., 2010) 637

TABLA 6.64. Perfil de evidencia terapia anti HER2 en neoadyuvancia, estudio "Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups" 638

TABLA 6.65. Perfil de evidencia GRADE de terapia anti HER2 neoadyuvante con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina-taxano más trastuzumab (Ensayo clínico fase II TECHNO trial; Untch y cols., 2011) 640

TABLA 6.66. Perfil de evidencia terapia anti HER2 en neoadyuvancia, estudio "Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis" 641

TABLA 6.67. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia anti HER2 neoadyuvante trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante versus quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Valachis y cols., 2011) 642

TABLA 6.68. Perfil de evidencia terapia anti HER2 en neoadyuvancia, estudio "Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials" 644

TABLA 6.69. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia anti HER2 neoadyuvante trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina taxano versus quimioterapia neoadyuvante esquema antraciclina taxano en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Petrelli y cols., 2011) 645

TABLA 6.70. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment" 646

TABLA 6.71. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante em cáncer de mama temprano, estudio "Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials" 650

TABLA 6.72. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia basada en taxanos versus quimioterapia sin taxanos en pacientes con cáncer de mama no metastásico (Revisión sistemática y Metanálisis; Ginés y cols., 2011) 651

TABLA 6.73. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante em cáncer de mama temprano, estudio "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials" 652

TABLA 6.74. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia con taxanos versus quimioterapia sin taxanos en pacientes con cáncer de mama metastásico (Metanálisis de datos individuales; EBCTCG, Peto y cols., 2012) 653

TABLA 6.75. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano, estudio "Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer" 654

TABLA 6.76. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas com cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment" 656

TABLA 6.77. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, GPC "Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia" 660

TABLA 6.78. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women" 664

TABLA 6.79. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009) 665

TABLA 6.80. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009) 666

TABLA 6.81. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009).....668

TABLA 6.82. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus agonistas LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009).....669

TABLA 6.83. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009).....669

TABLA 6.84. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más inhibidores de aromatasa versus agonistas LHRH más tamoxifeno, en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009) 670

TABLA 6.85. Perfil de evidencia GRADEcomparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más quimioterapia versus agonistas LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009).....671

TABLA 6.86. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más quimioterapia vresus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009).....671

TABLA 6.87. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno más quimioterapia versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009) 673

TABLA 6.88. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62 month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial" 674

TABLA 6.89. Perfil de evidencia GRADE comparando ácido zoledrónico versus terapia hormonal en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009).....675

TABLA 6.90. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno versus anastrazol en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009).....675

TABLA 6.91. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno más ácido zoledrónico versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009).....676

TABLA 6.92. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante mas ácido zoledrónico versus no ácido zoledrónico en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009).....676

TABLA 6.93. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con anastrazol versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009).....677

TABLA 6.94. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials" 678

TABLA 6.95. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonista LHRH versus no terapia sistémica en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzick y cols., 2007) 679

TABLA 6.96. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia con o sin tamoxifeno versus agonistas LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzick y cols., 2007) 679

TABLA 6.97. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzick y cols., 2007)..... 680

TABLA 6.98. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzick y cols., 2007) 680

TABLA 6.99. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzick y cols., 2007)..... 681

TABLA 6.101. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment" 682

TABLA 6.102. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, GPC "Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia" 686

TABLA 6.103 Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: Meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy" 700

TABLA 6.104. Perfil de evidencia GRADE comparando inhibidor de aromatasa en monoterapia versus tamoxifeno en monoterapia, pacientes posmenopáusicas, receptor homonal positivo con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y metanálisis; Josefsson y cols., 2010) 701

TABLA 6.105. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia secuencial tamoxifeno seguido de inhibidor de aromatasa versus tamoxifeno en monoterapia, pacientes posmenopáusicas, receptor homonal positivo con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Josefsson y cols., 2010) 702

TABLA 6.106. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia extendida 5 años con inhibidor de aromatasa versus no tratamiento extendido o con placebo en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor homonal positivo (Revisión sistemática y Metanálisis; Josefsson y cols., 2010) 704

TABLA 6.107. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen" 705

TABLA 6.108. Perfil de evidencia GRADE comparando inhibidor de aromatasa versus tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas receptor homonal positivo con cáncer de mama temprano (Cohorte 1. Metanálisis; Dowsett y cols.,

2010)....706

TABLA 6.109. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia secuencial tamoxifeno 2 a 3 años seguido de inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años de terapia hormonal versus tamoxifeno por 5 años en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor homonal positivo (Cohorte 2. Metanálisis; Dowsett y cols., 2010) 706

TABLA 6.110. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Longer-Term Outcomes of Letrozole Versus Placebo After 5 Years of Tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 Trial: Analyses Adjusting for Treatment Crossover"....707

TABLA 6.111. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial"708

TABLA 6.112. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia secuencial tamoxifeno 2 a 3 años seguido de exemestane versus exemestane en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Van de Velde y cols., 2011)....709

TABLA 6.113. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up" 712

TABLA 6.114. Perfil de evidencia GRADE comparando letrozol versus tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Regan y cols., 2011) 714

TABLA 6.115. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia secuencial tamoxifeno seguido de letrozol versus letrozol en monoterapia enpacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Regan y cols., 2011)..718

TABLA 6.116. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia secuencial letrozol seguido de tamoxifeno versus letrozol en monoterapia en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Regan y cols., 2011) .718

TABLA 6.117. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial"....719

TABLA 6.118. Perfil de evidencia GRADE comparando anastrazol versus tamoxifeno en monoterapia en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Cuzick y cols., 2010)....720

TABLA 6.119. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Long-Term Benefits of 5 Years of Tamoxifen: 10-Year Follow-Up of a Large Randomized Trial in Women at Least 50 Years of Age With Early Breast Cancer" 722

TABLA 6.120. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia adyuvante tamoxifeno 5 años versus terapia adyuvante tamoxifeno por 2 años, seguimiento a 10 años, pacientes de 50 y más años pre y posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico;Hackshaw y cols., 2011)....723

TABLA 6.121. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment" 724

TABLA 6.122. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer" 729

TABLA 6.123. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab asociado a quimioterapia estándar basada en antraciclinas-taxanos (AC-T) más trastuzumab versus quimioterapia estándar basada en atraciclinas-taxanos (AC-T) en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo (Ensayo clínico; Slamon y cols., 2011) 730

TABLA 6.124. Perfil de evidencia GRADE comparando docetaxel, carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH) versus doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas(AC-T) en pacientes con cáncer de mama temprano, HER 2 positivo (Ensayo clínico; Slamon y cols., 2011) 732

TABLA 6.125. Perfil de evidencia GRADE comparando doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas (AC-T) más trastuzumab versus docetaxel, carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH) en pacientes con cáncer de mama temprano, HER 2 positivo (Ensayo clínico; Slamon y cols., 2011) 734

TABLA 6.126. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia , estudio "Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial" 735

TABLA 6.127. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab en terapia adyuvante versus control en pacientes con cáncer de mama temprano, HER 2 positivo (Ensayo clínico HERA, seguimiento a 4 años; Gianni y cols., 2011) 736

TABLA 6.128. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials" 737

TABLA 6.129. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia adyuvante más trastuzumab versus quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano,HER2 2 positivo (Metanálsis; Yin y cols., 2011) 738

TABLA 6.130. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia , estudio "Sequential versus concurrent Trastuzumab in Adjuvant Chemotheray for Breast Cancer. NCCTG9831" 741

TABLA 6.131. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab secuencial a quimioterapia estándar versus quimioterapia sin trastuzmab en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Ensayo Clínico, NCCTG9831; Perez y cols., 2011) 743

TABLA 6.132. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab concurrente con quimioterapia versus trastuzumab secuencial en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Ensayo Clínico, NCCTG9831; Perez y cols., 2011) 743

TABLA 6.133. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "Metanalysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better" 744

Tabla 6.134. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab concomitante con quimioterapia adyuvante versus quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Revisión sistemática y metanálisis; Petrelli y cols.,2011) 745

TABLA 6.135. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab secuencial a quimioterapia adyuvante versus quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Revisión sistemática y metanálisis; Petrelli y cols., 2011) 745

TABLA 6.136. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "TRastuzumab in the Adyuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Mata-Analysis of Randomized Controlled Trials" .. 746

TABLA 6.137. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia adyuvante más trastuzumab versus quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Revisión sistemática y metanálsisis; Dahabreh y cols., 2008) 747

TABLA 6.138. Perfil de evidencia para radioterapia en cirugía conservadora para cáncer de mama temprano y localmente avanzado, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 749

TABLA 6.139. Perfil de evidencia para radioterapia en cirugía conservadora para cáncer de mama temprano y localmente

avanzado, estudio "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15 year breast cancer death: meta-analysis of individual patients data for 10801 womwn in 17 randomised trials" 753

TABLA 6.140. Perfil de evidencia GRADE comparando el grupo radioterapia y el grupo control (sin radioterapia) en mujeres con cáncer de mama temprano, tratadas con cirugía conservadora (Metanálisis; Darby y cols., 2011) 754

TABLA 6.141. Tasa de eventos para cualquier recurrencia (locoregional o distante): primera recurrencia (% por año), razón de tasas para varios factores considerados separadamente durante 0 a 9 años en mujeres con enfermedad ganglionar negativa (n=7287).....755

TABLA 6.142. Efecto de la radioterapia después de cirugía conservadora de la mama (riesgo a 10 años de cualquier primera recurrencia, locoregional o distante) 756

TABLA 6.143. Perfil de evidencia para radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 758

TABLA 6.144. Perfil de evidencia para radioterapia hipofraccionada, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 767

TABLA 6.145. Perfil de evidencia para radioterapia hipofraccionada, estudio "Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer (Review)" 774

TABLA 6.146. Perfil de evidencia GRADE comparando fraccionamiento no convencional (más de 2Gy) versus fraccionamiento convencional (1.8 – 2 Gy) en mujeres con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora (Revisión sistemática de la literatura; James y cols., 2010) 775

TABLA 6.147. Perfil de evidencia para radioterapia de refuerzo (boost), GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 777

TABLA 7.1. Perfil de evidencia para revaluación de receptores hormonales y HER2, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 799

TABLA 7.2. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies" 803

TABLA 7.3. Perfil de evidencia GRADE de reevaluación de receptores en pacientes con cáncer de mama metastásico o en progresión. (Análisis agrupado de datos individuales de 2 estudios prospectivos; Amir y cols., 2012) 804

TABLA 7.4. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer".....805

Tabla 7.5. Perfil de evidencia GRADE de reevaluación de receptores hormonales y HER2 en pacientes con cáncer de mama metastásico o en progresión. (Cohorte prospectiva; Amir y cols., 2012) 806

TABLA 7.6. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Loss of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Metastatic Sites of HER2-Overexpressing Primary Breast Tumors" 808

TABLA 7.7. Perfil de evidencia GRADE comparando expresión de receptores HER2 en biopsia de la lesión primaria con expresión de receptores HER2 en biopsia de las lesiones metastásicas (Serie de casos retrospectiva. MD Anderson Cancer Center; Niikura, 2012) 809

TABLA 7.8. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis".....810

TABLA 7.9. Perfil de evidencia GRADE comparando expresión de receptores HER2 en biopsia de la lesión primaria con expresión de receptores HER2 en biopsia de las lesiones metastásicas. (Metaanálisis; Houssami, 2011).....810

TABLA 7.10. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer"..... 811

TABLA 7.11. Perfil de evidencia GRADE comparando expresión de receptores hormonales y HER2 en biopsia de la lesión primaria con expresión de receptores hormonales y HER2 en biopsia de las lesiones metastásicas. (Serie de casos; Liedtke y cols., 2009)..... 812

TABLA 7.12. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Comparison of HER 2 and hormone receptor status between primary breast cancer and corresponding distant metastasis sites with double check assessment"..... 813

TABLA 7.13. Perfil de evidencia para terapia de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"..... 814

TABLA 7.14. Perfil de evidencia para terapia de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico, estudio "Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone formetastatic breast cancer (Review)" 815

TABLA 7.15. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal sola con quimioterapia sola en tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico (Actualización Cochrane; Wilcken y cols., 2011)..... 816

TABLA 7.16. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"..... 818

TABLA 7.17. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "Aromatase Inhibitor Versus Tamoxifen in Postmenopausal Woman With Advanced Breast Cáncer: A Literature-Based Meta-Analysis"..... 820

TABLA 7.18.Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal con Inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas (Metanálisis; Xu y cols., 2011) 820

TABLA 7.19. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women Cochrane Database of Systematic Reviews"..... 822

TABLA 7.20.Perfil de evidencia GRADE compara terapia hormonal con inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Gibson y cols., 2009-actualización 2008) 823

TABLA 7.21.Perfil de evidencia GRADE Compara terapia hormonal con inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Gibson y cols, 2007-reimpresión 2009) 824

TABLA 7.22. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast"..... 826

TABLA 7.23.Perfil de evidencia. Revisión sistemática de la literatura estudios que comparan inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama avanzado o metastásico, mujeres posmenopáusicas (Revisión sistemática; Riemsma y cols., 2011) 827

TABLA 7.24. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "An indirect comparison of aromatase inhibitors in the first line treatment of pos menopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer" 829

TABLA 7.25.Perfil de evidencia GRADE de comparaciones indirectas anastrazol versus letrozol en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas (Kleijnen y cols., 2010) 829

TABLA 7.26.Perfil de evidencia GRADE de comparaciones indirectas exemestane versus letrozol en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Kleijnen y cols., 2010) 829

TABLA 7.27.Perfil de evidencia GRADE comparaciones indirectas exemestane versus anastrazol en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Kleijnen y cols., 2010) 830

TABLA 7.28. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer".....831

TABLA 7.29.Perfil de evidencia GRADE comparación everolimus más exemestane con exemestane más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado que presentan recurrencia o progresión con inhibidores de aromatasa no esteroideos. (Baselga y cols., 2012).....831

TABLA 7.30. Perfil de evidencia para poliquimioterapia y monoquimioterapia en cáncer de mama mestastásico, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 833

TABLA 7.31. Perfil de evidencia para quimioterapia combinada docetaxel con otro agente versus docetaxel en monoterapia, estudio "Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer" 839

TABLA 7.32.Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia combinada docetaxel con otro agente versus docetaxel en monoterapia (Revisión sistemática y metanálisis; Belfiglio y cols., 2012).....840

TABLA 7.33. Perfil de evidencia para quimioterapia combinada con taxanos más otro agente versus taxanos en monoterapia en pacientes tratadas previamente con antraciclinas, estudio "A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer cancer" 842

TABLA 7.34. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia combinada con taxanos más otro agente versus taxanos en monoterapia en pacientes tratadas previamente con antraciclinas. (Revisión sistemática y metanálisis; Xu y cols., 2011).....843

TABLA 7.35. Perfil de evidencia quimioterapia combinada antraciclinas con taxanos versus terapia combinada régimen basado en antraciclinas, estudio "Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With MetastaticBreast Cancer".....845

TABLA 7.36. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia combinada antraciclinas más taxanos versus terapia combinada régimen basado en antraciclinas (Metanálisis; Piccarty cols., 2011) 846

TABLA 7.37. Perfil de evidencia GRADE comparando monoquimioterapia con taxanos versus monoquimioterapia con antraciclinas (Metanálisis; Piccarty cols., 2011) 847

TABLA 7.38. Perfil de evidencia GRADE comparando regímenes con taxanos (en terapia combinada o taxano en monoterapia) versus régimen basado en antraciclinas (terapia combinada o monoterapia) (Metanálisis; Piccart y cols., 2008).....848

TABLA 7.39. Perfil de evidencia para diferentes regímenes de poliquimioterapia versus monoquimioterapia, estudio "Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Review).Cochrane Database" 849

TABLA 7.40. Perfil de evidencia GRADE comparando diferentes regímenes de poliquimioterapia versus monoquimioterapia (Revisión sistemática y metanálisis; Carrick y cols., 2009) 850

TABLA 7.41. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, GPC "Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up".....855

TABLA 7.42. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Iniparib plus chemotherapy in

metastatic triple-negative breast cancer" 857

TABLA 7.43. Perfil de evidencia GRADE comparando iniparib, gemcitabine, carboplatino versus gemcitabine, carboplatino en pacientes con cáncer de mama triple negativo (Ensayo clínico fase II; O'Shaughnessyy cols., 2011) 858

TABLA 7.44. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Phase 3 Study of Iniparib (I) Plus Gemcitabine (G) and Carboplatin (C) in Metastatic Triple-negative Breast Cancer (mTNBC) – Results of an Exploratory Analysis by Prior Therapy" 859

TABLA 7.45. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "The efficacy and safety of gemcitabine plus paclitaxel combination first-line therapy for Japanese patients with metastatic breast cancer including triple-negative phenotype" 861

TABLA 7.46. Perfil de evidencia GRADE de gemcitabine más paclitaxel en terapia de primera línea. Pacientes japonesas con cáncer de mama metastásico incluyendo triple negativo. (Ensayo clínico; Aogi y cols., 2011) 861

TABLA 7.47. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane" 863

TABLA 7.48. Perfil de evidencia GRADE comparando ixabepilone más capecitabine versus capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico (ensayo clínico fase III; Sparano y cols., 2010) 864

TABLA 7.49. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer" 868

TABLA 7.50. Perfil de evidencia GRADE comparando ixabepilone más capecitabine versus capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico (Pivot y cols., 2009, revisión de la publicación de Thomas y cols., 2007) 868

TABLA 7.51. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Sorafenib (SOR) plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with triple-negative (TN) advanced breast cancer (BC): subgroup analysis of SOLTI-0701, a double-blind, randomised, placebo (PL)-controlled phase 2b study" 870

Tabla 7.52. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cáncer: a proof-of-concept trial" 871

TABLA 7.53. Perfil de evidencia GRADE comparando olaparib 400 mg 2 veces por día versus 100 mg dos veces por día en pacientes con mutaciones confirmadas BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (Estudio observacional; Tutt y cols., 2010) 872

TABLA 7.54. Perfil de evidencia GRADE de olaparib en pacientes con mutaciones confirmadas BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (Estudio observacional; Tutt y cols., 2010) 874

TABLA 7.55. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 875

TABLA 7.56. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, estudio "The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis" 879

TABLA 7.57. Perfil de evidencia GRADE comparando adición de terapia anti HER2 a tratamiento estándar versus tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ (Metanálsis; Harris y cols., 2011) 880

TABLA 7.58. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Lapatinib and HER2 status: Results of a meta-analysisof randomized phase III trials in metastatic

breast cancer”.....882

TABLA 7.59. Perfil de evidencia GRADE comparando lapatinib más quimioterapia o terapia hormonal versus quimioterapia o terapia endocrina solas o con placebo en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ y HER2- (Metanálsis; Amir y cols., 2010) 883

TABLA 7.60. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, estudio “A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabineversus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses” 885

TABLA 7.61. Perfil de evidencia GRADE comparando lapatinib más capecitabine con capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han progresado con trastuzumab (Ensayo clínico Fase III; Cameron y cols., 2008) 886

***TABLA 7.62.* Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio “Randomised phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group” 887**

TABLA 7.63. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia secuencial con trastuzumab seguida de trastuzumab más docetaxel con terapia combinada trastuzumab más docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. (Ensayo clínico Fase III; Inoue y cols., 2010) 888

***TABLA 7.64.* Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio “Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study” 889**

TABLA 7.65. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab más capecitabine versus capecitabine solo en pacientes con cáncer de mama HER2 postivo localmente avanzado y metastásico. (Ensayo clínico; Von Minckwitz y cols., 2009) 890

***TABLA 7.66.* Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio “Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positivebreast cancer” 891**

Tabla 7.67. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio “Single-agent lapatinib for HER2-overespressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first –or second line trastuzumab–containing regimens” 892

TABLA 7.68. Perfil de evidencia GRADE de lapatinib en monoterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, HER2+, que progresan con regímenes que contienen trastuzumab como terapia de primera o segunda línea (Estudio en fase II; Blackwell y cols., 2009) 893

***TABLA 7.69.* Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio “Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. EGF 104900” 894**

TABLA 7.70. Perfil de evidencia GRADE comparando lapatinib más trastuzumab con lapatinib solo en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que progresan con regímenes que contienen trastuzumab. (Blackwell y cols., 2011) 895

Tabla 7.71. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio “Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study” 897

TABLA 7.72. **Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer . CLEOPATRA Study Group" 898**

TABLA 7.73. Perfil de evidencia GRADE comparando pertuzumab más trastuzumab más docetaxel versus trastuzumab más docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico, primera línea. (Estudio CLEOPATRA, Baselga y cols., 2012) 899

Tabla 7.74. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer" 900

TABLA 7.75. Perfil de evidencia GRADE comparando lapatinib más letrozol versus letrozol más placebo en pacientes con cáncer de mama metastásico, primera línea (Ensayo aleatorizado fase III; Johnston y cols., 2009) 900

Tabla 7.76. Perfil de evidencia manejo de la enfermedad metastásica ósea, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 901

Tabla 7.77. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica ósea, estudio "Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer (Review)" 903

TABLA 7.78. Perfil de evidencia GRADE comparando bifosfonatos versus grupo control en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Metanálsis; Wong y cols., 2012) 904

TABLA 7.79. Perfil de evidencia GRADE comparando denosumab versus bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012) 905

TABLA 7.80. Perfil de evidencia GRADE comparando bifosfonatos endovenosos versus grupo control en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012) 905

TABLA 7.81. Perfil de evidencia GRADE comparando bifosfonatos orales versus control en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012) 906

TABLA 7.82. Perfil de evidencia GRADE comparando ácido zoledrónico 4 mg endovenoso versus control en pacientes con cáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012) 906

TABLA 7.83. Perfil de evidencia GRADE comparando pamidronato 90 mg endovenoso versus control en pacientes con cáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012) 906

TABLA 7.84. Perfil de evidencia GRADE comparando ibandronato 6 mg endovenoso versus control en pacientes concáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012) 907

TABLA 7.85. Perfil de evidencia GRADE comparando ibandronato 50 mg vía oralversus control en pacientes concáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012) 907

TABLA 7.86. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica ósea, estudio "Radioisotopes for metastatic bone pain (Review)" 908

TABLA 7.87. Perfil de evidencia GRADE comparando radioisótopos versus placebo en pacientes concáncer de mama y metastásis óseas (Revisión sistemática de la literatura; Roqué I Figuls y cols, 2011) 909

TABLA 7.88. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica ósea, estudio "Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: A systematic review)" 910

TABLA 7.89. Perfil de evidencia GRADE comparando Sr-89, 150 MBq versus Sm-153,37 MBq/kg en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas dolorosas (Revisión sistemática de la literatura; Christensen y Petersen, 2012) 911

TABLA 7.90. Perfil de evidencia GRADE comparando Sr -89,150 MBq versus Re-186,1400 MBq en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas dolorosas (Revisión sistemática de la literatura; Christensen y Petersen, 2012).....911

TABLA 7.91. Perfil de evidencia GRADE comparandoSm-153, 18 MBq versus Sm-153, 37 MBq en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas dolorosas (Revisión sistemática de la literatura; Christensen y Petersen, 2012).....912

Índice de figuras

Figura 9.1. Formulario electrónico HERRAMIENTA 20. Matriz para el GDG: priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas.....225

Figura 9.2. Formulario electrónico HERRAMIENTA 21. Matriz para el grupo gestor: priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas.....226

Figura 9.3. Formulario electrónico. HERRAMIENTA 22. Matriz de consenso priorización de recomendaciones para la evaluación económica. 226

Figura 9.4. Intervenciones dentro de la historia natural del cáncer de mama 231

.....231

Figura 9.5. Modelo de historia natural cáncer de mama 240

.....241

Figura 9.6. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer dentro del modelo.....244

Figura 9.7. Eventos cáncer in-situ, cáncer local y regional 245

Figura 9.8. Evento cáncer metastásico 245

Figura 9.9. Eventos después de tratamiento 246

Figura 9.10. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer en el modelo.....254

Figura 9.11. Eventos que le pueden ocurrir a una mujer en el modelo durante la tamización 255

Figura 9.12. Tasa de incidencia y mortalidad observada y estimada por el modelo 257

Figura 9.13. Fronteras de eficiencia para los resultados con y sin descuento 258

Figura 9.13. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer con cáncer de mama temprano HER 2+ dentro del modelo 263

Figura 9.14. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo.....267

Figura 9.15. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas 269

Figura 9.16. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer pos menopáusica con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo.....270

Figura 9.17. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo.....273

Figura 9.18. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas 275

Figura 9.19. Diagrama flujo del proceso de búsqueda de artículos.....277

Figura 9.20. Supervivencia Global. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera

línea de tratamiento. 283

Figura 9.21. Supervivencia libre progresión. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento 283

Figura 9.22. Beneficio Clínico. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento 284

Figura 9.23. Respuesta Objetiva. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento 284

Figura 9.24. Flujograma de los estudios de la revisión de costo efectividad 286

Figura 9.25. Modelo Markov de hormonoterapia en cáncer de mama avanzado. 290

Figura 9.26. Umbral de Costo efectividad para Colombia. 291

Figura 9.27. Supervivencia libre de progresión estimada y observada para tamoxifeno en cáncer de mama avanzado 293

Figura 9.28. Análisis de sensibilidad de una vía 295

Figura 9.29. Curvas de aceptabilidad 296

Figura 9.30. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer con cáncer de mama avanzado HER 2+ dentro del modelo 297

Figura 9.31. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo 301

Figura 9.32. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas 304

Figura 9.33. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer con cáncer de mama avanzado metastásico a hueso 305

Figura 9.34. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas 309

Figura 9.35. Modelo matemático de cáncer de seno. ix1-ix4: tasas de incidencia, mx1-mx4: tasas de mortalidad específica por estadío. 310

Figura 1.1 Proceso de búsqueda de guías de práctica clínica 342

Abreviaturas y siglas

ACV	Accidente cerebro vascular
AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASUFINC	Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología
BVS	Biblioteca Virtual en Salud
CCO	Cancer Care Ontario
CDIS	Carcinoma Ductal in Situ
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluorouracilo
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
COLCIENCIAS	Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DECS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DELBI	Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DMP	Diferencia de Media Ponderada
DMO	Densidad Mineral Osea
ECC	Ensayo Clínico Controlado
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EBCCG	Early Breast Cancer Collaborative Group
EE	Error Estándar
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMBASE	Excerpta Medica Database
ER+	Receptor de estrógeno positivo
PR+	Receptor de progesterona positivo
ESE	Empresa Social del Estado
FAC	5-fluorouracilo, Doxorrubicina y Ciclofosfamida
FDA	Food and Drug Administration
FEDESALUD	Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GPC	Guía de Práctica Clínica
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
G-I-N	Guidelines International Network
Gn RH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment Database
HR	Hazard Ratio

IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia Cardiaca Congestiva
INC	Instituto Nacional de Cancerología
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante)
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NNT	Número Necesario a Tratar
NNH	Número Necesario para hacer daño
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OR	Odds Ratio
PICO	Población, intervención, comparación y desenlace
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RR	Riesgo Relativo
RE	Receptor de estrógenos
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNC	Sistema Nervioso Central
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

Alcance y objetivos

Objetivos

Antecedentes

Justificación

Población a la que se dirige

Ámbito asistencial

Aspectos clínicos centrales

Priorización de preguntas y desenlaces

Alcance y objetivos

Objetivos

Generar recomendaciones para la detección temprana en mujeres, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en Colombia que ayuden a mejorar la eficiencia, la calidad y la oportunidad de la atención así como reducir la morbilidad y mortalidad de esta patología.

Alcance

Las recomendaciones generadas en esta guía podrán contribuir a la toma de decisiones en salud y la gestión sanitaria.

Antecedentes

El Ministerio de la Protección Social (MPS) como parte de la reforma integral del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), planeó el desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC)en áreas prioritarias para la salud de la población colombiana. Resultado de un proceso de selección adelantado entre 2009 y 2010, la propuesta presentada por el Instituto Nacional de Cancerología (INC) fue seleccionada para desarrollar la Guía de Practica Clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en conjunto con la Sociedad Colombiana de Mastología, la Asociación Colombiana de Radiología, la Asociación Colombiana de Enfermería Oncológica, la Asociación Colombiana de Cuidado Paliativo, la Asociación Colombiana de Rehabilitación, el Instituto de Salud Pública de México y el respaldo de FEDESALUD. Una vez conocida la aprobación, se inicia su elaboración atendiendo las orientaciones y normas del Ministerio de la Protección Social (MPS) registradas en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Las recomendaciones objeto de la guía se basan en una revisión y calificación de la evidencia disponible al momento de desarrollarla y tiene el propósito de racionalizar los gastos de atención que ocasiona la detección, tratamiento y rehabilitación de estos pacientes.

Justificación

El cáncer de mama es un crecimiento anormal e incontrolable de las células mamarias usualmente como resultado de mutaciones en genes que controlan la proliferación y muerte celular. En la mayoría de los casos, estas mutaciones ocurren debido a eventos aún no plenamente entendidos con efectos acumulativos durante el tiempo de vida de la persona. El tumor resultante tiene la característica de invadir localmente los tejidos sanos vecinos así como enviar células tumorales a órganos a distancia, con una destrucción progresiva de los mismos(1).

Según estimaciones locales, durante el periodo 2002-2006, Colombia tuvo una tasa cruda de incidencia anual de 32.6 por 100.000 habitantes y una tasa cruda corregida de mortalidad anual de 9.5 por 100.000 muertes(2). Según datos reportados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC por su sigla en inglés)(3) la incidencia anual estandarizada por edad es de 31.2 por 100.000 mujeres y la mortalidad de 10 por 100.000 muertes de mujeres. Actualmente, es el cáncer de mayor incidencia del sexo femenino con una mortalidad similar a la del cáncer de cérvix.

La disminución en las tasas de mortalidad en países desarrollados se explica por la introducción de los programas organizados de tamización y por importantes avances en el tratamiento de quimioterapia citotóxica y hormonoterapia. Este fenómeno no se ve reflejado de la misma forma en países en desarrollo con recursos limitados, en donde se ha incrementado la mortalidad. Probablemente debido a la falta de programas de alto cubrimiento para la detección temprana. Resulta por tanto relevante que en nuestro país se diseñen o adapten Guías de Práctica

Clínica (GPC) de tamización, diagnóstico y tratamiento.

Las guías de práctica clínica son estrategias que facilitan la toma de decisiones clínicas frente a la atención de una patología determinada, sus recomendaciones se basan en una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura, que se complementa (en caso necesario) por la opinión y consenso de expertos en el tema, adicionalmente incluye actores implicados en los diferentes tópicos que enmarcan la patología.

En Colombia el cáncer de mama es una preocupación de salud pública y se hace necesaria la estandarización de la atención bajo preceptos de eficiencia, calidad y oportunidad, teniendo en cuenta lineamientos que involucren los diferentes escenarios de atención con una buena utilización de los avances tecnológicos y científicos en campos de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, acoplados de manera racional con los recursos disponibles que posee el país para tal efecto.

Actualmente existe una gran cantidad de literatura sobre detección temprana, tratamiento y rehabilitación en cáncer de mama. Atendiendo las recomendaciones y acuerdos de organismos internacionales sobre la pertinencia de adaptar guías, al momento de elaborar el protocolo de la GPC de cáncer de mama, se hizo una búsqueda sistemática de GPC. Los hallazgos de esta búsqueda retribuyeron documentos en donde se evidenció suficiente material que permitió adaptación y también desarrollo de novo de las preguntas de interés del GDG.

Población a la que se dirige

- Mujeres de población general susceptibles a ser tamizadas.
- Mujeres con riesgo de tener cáncer de mama.
- Mujeres y hombres con diagnóstico de cáncer de mama en cualquier estado.

Ámbito asistencial

Profesionales de la salud: médicos, enfermeras, fisioterapeutas y demás profesionales que intervengan en el proceso de detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que incluye desde el primer hasta el tercer nivel de atención y que involucra el cuarto nivel de complejidad. La guía para pacientes se dirige a mujeres blanco de tamización y pacientes diagnosticados con cáncer de mama.

Aspectos clínicos centrales

Detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Estas áreas no hicieron parte del alcancey objetivos de esta guía:

- Uso de terapias complementarias (terapias alternativas)
- Cáncer de mama y embarazo. Se presentan las recomendaciones generales para este subgrupo de pacientes.

Priorización de preguntas y desenlaces

Con el fin de realizar un ejercicio documentado de priorización de preguntas y desenlaces se efectuó el siguiente proceso:

- Construcción de una matriz con un listado de preguntas preliminares extraídas de las principales GPC internacionales y nacionales que se relacionaban con los aspectos clínicos a tratar en la presente guía.
- Envío del anterior documento a los miembros candidatos del grupo desarrollador.

- Discusión de preguntas y desenlace en reunión de consenso no formal el 5 de diciembre de 2009. La mecánica de la reunión fue la siguiente:
    - Notificación del objetivo de la reunión.
    - Explicación de los dominios de trabajo para la construcción de las preguntas a saber: detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.
    - Sesión de comentarios y sugerencia por parte de los profesionales participantes.

Referencias

1. Roses DF. Breast cancer. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. xv, 812 p. p.
2. Instituto Nacional de Cancerología (INC), International Agency for Research on Cancer (IARC). Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 1995-1999. Bogotá2005.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2008. 2008 [20/6/2010.]. Available from: http://globocan.iarc.fr/.

Capítulo 1

Metodología general para la generación de recomendaciones clínicas

1.1 Introducción
1.2 Búsqueda y evaluación de guías de práctica clínica existentes
1.3 Búsqueda y evaluación de revisiones sistemáticas y estudios primarios
1.4 Consenso de expertos
1.5 Elaboración de las recomendaciones
1.6 Actualización

1. Metodología general para la generación de recomendaciones clínicas

1.1 Introducción

El presente capítulo describe los aspectos específicos de la metodología utilizada para la elaboración de las recomendaciones clínicas. Una descripción más detallada de los métodos empleados así como sus fundamentos teóricos puede encontrarse en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (1).

1.2 Búsqueda y evaluación de guías de práctica clínica existentes

Fuentes de información

- Bases de datos de literatura biomédica (Tabla A)
- Buscadores de guías de práctica clínica: TRIP Database, Guidelines International Network (G-I-N) y National Guidelines Clearinghouse (NGC).
- Páginas Web de organizaciones que desarrollan guías de práctica clínica reconocidas internacionalmente: National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y New Zealand Guidelines Group (NZGG).
- Publicaciones en páginas Web de asociaciones científicas y otras instituciones que producen recomendaciones para la práctica clínica.
- Inventario de documentos sugeridos por los expertos clínicos y guías referidas en otras guías de práctica clínica.

Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda manual en todas las fuentes excepto bases de datos se rastrearon las palabras “cáncer” y “neoplasia” o su equivalente en otros idiomas para localizar los títulos relevantes tanto en los buscadores como en los listados de publicaciones.

Para la búsqueda en bases de datos se utilizó la estrategia de búsqueda descrita en la Tabla 1.1 del Anexo 1.Se usó el mismo proceso de traducción de sintaxis que para las búsquedas de revisiones sistemáticas y estudios primarios (ver sección 1.3). Adicionalmente, para la búsqueda en BVS, todas las palabras clave fueron traducidas al español (incluyendo términos DeCS) y se corrió la estrategia en todos los campos en lugar de especificar campos de búsqueda debido a limitaciones del buscador.

No se usaron filtros en las búsquedas de guías de práctica clínica. Sin embargo, se establecieron límites de idioma (español, inglés) y año de publicación (2006 en adelante) para todos los buscadores excepto BVS.

Criterios de inclusión

- Alusión específica a uno de los temas definidos por el alcance y objetivos de la guía.
- Guía de Práctica Clínica (GPC)en cualquiera de sus versiones (corta, para pacientes o resumida), o consenso de expertos con metodología formal.
- GPC basadas en evidencia cuyas estrategias de búsqueda y tablas de resumen de evidencia permitieran evaluar y replicar los pasos sistemáticos en su elaboración.
- GPC publicadas en inglés o español, con fecha de publicación no mayor a 5 años del año de inicio de desarrollo de la GPC (2011).

Criterios de exclusión

- Texto completo no disponible.

TABLA A. Bases de datos consultadas para la búsqueda de guías existentes

Buscador	Bases de datos
Embase.com	Excerpta Medica Data Base (EMBASE)
Ovid	American College of Physicians (ACP) Journal Club Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Methodology Register Database of Resuments of Reviews of Effects (DARE) Health Technology Assessment (HTA) National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations Ovid MEDLINE Daily Update Ovid Nursing Database
Biblioteca Virtual en Salud (BVS)	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) MEDLINE Scientific Electronic Library Online (SciELO) Biblioteca Cochrane Cidades/Municípios Saudáveis (CidSaúde) Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud (MedCarib) Pan American Health Organization (PAHO) World Health Organization Library Information System (WHOLIS) Repositorio del Campus Virtual en Salud Pública (CVSP)
PubMed	MEDLINE PubMed In-process citations OLDMEDLINE Life science journals PubMed Central National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf

Proceso de selección

Los resultados de las diferentes búsquedas fueron combinados en un administrador de referencias donde se removieron los duplicados. Los criterios de inclusión fueron revisados de forma pareada por dos expertos metodológicos, y los desacuerdos fueron resueltos por un tercero. Se obtuvo el texto completo de los documentos seleccionados y de aquellos en donde existieron dudas sobre el cumplimiento de los criterios.

Los documentos preseleccionados fueron sometidos a un segundo filtro en el que se seleccionaron aquellos que cumplieran las siguientes condiciones:

- Ser una GPC basada en la evidencia.
- Presentar un reporte de procedimientos de búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la literatura.
- Formular recomendaciones para preguntas clínicas definidas.
- Tener alcance nacional o regional.
- Estar escritas en un idioma comprensible por el grupo elaborador.

Los documentos que no cumplieron con las condiciones previamente descritas se clasificaron como documentos de consulta o de referencia para su uso posterior.

- Documento de consulta: Texto cuyo contenido se considera de alto interés para orientar secciones de la guía, sin que sea empleado directamente en la elaboración de tablas de evidencia.
- Documento de referencia: Material que por la calidad de su metodología se considera una fuente potencial de evidencia o un soporte en la evaluación de la misma para recomendaciones específicas (por ejemplo, revisión sistemática de la literatura o evaluación de tecnología sanitaria).

Evaluación

La evaluación de calidad de las guías se realizó por 4 evaluadores independientes usando la herramienta DELBI (2). Las guías se clasificaron en tres grupos a partir de los criterios descritos en la Tabla B. Para la clasificación no se tuvo en cuenta el puntaje del dominio ocho debido a que no todas las guías evaluadas eran producto de una adaptación.

TABLA B. Criterios de clasificación de las guías a partir de los puntajes del DELBI.

Muy recomendada para adaptación • Cuatro o más dominios con puntaje superior a 60%, incluyendo el dominio tres.
Recomendada para adaptación con modificaciones • Tres dominios con puntaje superior a 60%, incluyendo el dominio tres. • Uno o más dominios con puntaje menor o igual a 60% pero mayor a 30%.
No recomendada para adaptación Cualquiera de los siguientes: • Puntaje del dominio tres menor o igual a 60%. • Tres dominios con puntaje superior a 60%, incluyendo el dominio tres; pero los dominios restantes con puntaje menor o igual a 30%. • Dos o menos dominios con puntaje superior a 60%, incluyendo el dominio tres.

Se escogieron finalmente las guías clasificadas como "muy recomendada" que respondieran puntualmente las preguntas planteadas inicialmente por el grupo elaborador. Los resultados del proceso de selección y evaluación de guías existentes se encuentra en el Anexo 1.

A las guías elegidas para adaptación se les aplicaron las herramientas de ADAPTE para la evaluación de sus recomendaciones (1). Se realizó una actualización de la evidencia que soporta las recomendaciones de las guías adaptadas para determinar si los estudios más recientes confirman o contradicen las recomendaciones dadas.

Las recomendaciones adaptadas provinieron de varias GPC calificadas como "muy recomendadas". En los casos que no fue posible la adaptación se desarrolló la pregunta de novo. La redacción de las recomendaciones estuvo a cargo del grupo desarrollador de la guía (GDG).

1.3 Búsqueda y evaluación de revisiones sistemáticas y estudios primarios

Se buscaron revisiones sistemáticas y estudios primarios tanto para la actualización de las guías a adaptar como para responder las preguntas que no fueron cubiertas por las guías adaptadas (metodología *de novo*).

Adaptación de las estrategias de búsqueda

El Anexo 1 muestra, para cada pregunta, la estrategia de búsqueda para la base de datos MEDLINE usando la sintaxis de Ovid[1], la cual fue adaptada para buscar en las demás bases de datos.

Para la traducción a Embase los términos MeSH fueron introducidos sin modificaciones, pues Embase.com los

1Para mayor información consultar http://www.ovid.com/site/help/documentation/ospa/es/index.htm

convierte automáticamente a términos Emtree. Se introdujeron términos Emtree adicionales cuando se creyó pertinente. Para las demás palabras clave se tradujeron los campos de búsqueda equivalentes (por ejemplo, conversión del campo .ti a :ti para título o .pt a :it para tipo de publicación). El campo por defecto de Ovid (.mp), sin equivalente en Embase, fue llevado a sus componentes individuales: título, resumen, fabricante de dispositivo o medicamento, nombre comercial de medicamento y encabezados indexados (:ti,ab,df,mn,tn,tt,de). El campo texto (.tw) fue traducido a sus componentes título, resumen y nombre comercial de medicamento (:ti,ab,tn). Los subencabezados flotantes (.fs en Ovid) inexistentes en Embase fueron omitidos.

TABLA C. Bases de datos consultadas para la búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios

Base de datos	Cobertura	Plataforma	Usada para buscar
Excerpta Medica database (Embase)	1974 al presente	www.embase.com	Estudios primarios y secundarios
MEDLINE, incluye citaciones en proceso y las no indexadas	1946 al presente	http://gateway.ovid.com	Estudios primarios y secundarios
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)	1991 al presente*	http://gateway.ovid.com http://www.thecochranelibrary.com	Estudios primarios
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	2005 al presente*		Estudios secundarios
Database of Resuments of Reviews of Effects (DARE)	1991 al presente		Estudios secundarios
Health Technology Assessment Database (HTA)	2001 al presente		Estudios secundarios
Ovid Nursing Database	1948 al presente	http://gateway.ovid.com	Estudios primarios y secundarios

* La cobertura de Ovid para estas bases incluye hasta un mes antes de la búsqueda.

Al momento de realizar las búsquedas embase.com no permitía buscar frases con palabras truncadas, lo que obligó a hacer aproximaciones. Se usó el operador de proximidad NEXT/1 junto con comillas para ensamblar frases. Sin embargo, en otras situaciones el término original de búsqueda tuvo qué modificarse para adaptarse a los requisitos de la base. Algunos ejemplos de dichas situaciones se muestran en la Tabla D.

TABLA D. Ejemplos de adaptaciones de frases truncadas para la búsqueda en embase.com

Término de búsqueda en Ovid	Traducción a la sintaxis de embase.com
comput$ tomogra$	comput* NEXT/1 tomogra*
external beam radio$	'external beam' NEXT/1 radio*
preoperat$ systemic therap$	Puesto que preoperat* NEXT/1 systemic NEXT/1 therap* no es posible, se adaptó a preoperat* NEXT/1 'systemic therapy' OR preoperat* NEXT/1 'systemic therapies'
lymph$ node$ resect$	Las posibles variantes de cada palabra como resultado del comodín fueron combinadas y unidas con el operador OR. ('lymph node' NEXT/1 resect*) OR ('lymph nodes' NEXT/1 resect*) OR ('lymphatic node' NEXT/1 resect*) OR ('lymphatic nodes' NEXT/1 resect*)

Al momento de realizar la búsqueda en CDSR, la plataforma Ovid no admitía el uso de encabezados MeSH, subencabezados flotantes ni campos de texto (.tw) en ésta base. Los dos primeros fueron traducidos al campo .kw (palabras clave), mientras que Ovid traduce automáticamente el tercero al campo por defecto (que en ésta base incluye título, resumen, palabras clave, nota al pie y texto completo), incrementando la sensibilidad de la búsqueda. Se buscó directamente en la página de la biblioteca Cochrane (la cual permite la búsqueda utilizando términos MeSH

pero no las demás ventajas del buscador de Ovid) cuando se consideró prioritaria la inclusión de términos MeSH para incrementar la especificidad de la estrategia. Una limitación similar existió en la base DARE, en la que la plataforma Ovid no admitía el uso de encabezados MeSH ni subencabezados flotantes, los cuales fueron traducidos al campo .kw (palabras clave).

Filtros

Para las búsquedas en las bases de datos MEDLINE y Embase se usaron los filtros adaptados por SIGN para revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de diagnóstico y estudios observacionales (3), los cuales son modificaciones de filtros existentes desarrollados por otros grupos. Aunque las adaptaciones hechas por SIGN están orientadas a obtener máxima especificidad, las características operativas de sus modificaciones no han sido evaluadas aún (comunicación personal).

Debido al número de resultados obtenidos, en casos puntuales se utilizó el filtro para ensayos clínicos del Manual Cochrane y los filtros para terapia, diagnóstico y pronóstico desarrollados por la Universidad de McMaster (4, 5).

Revisiones sistemáticas SIGN

1. meta-analysis as topic/
2. meta analy$.tw.
3. metaanaly$.tw.
4. meta-analysis/
5. (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw.
6. exp review literature as topic/
7. or/1-6
8. cochrane.ab.
9. embase.ab.
10. (psychlit or psyclit).ab.
11. (psychinfo or psycinfo).ab.
12. (cinahl or cinhal).ab.
13. science citation index.ab.
14. bids.ab.
15. cancerlit.ab.
16. or/8-15
17. reference list$.ab.
18. bibliograph$.ab.
19. hand-search$.ab.
20. relevant journals.ab.
21. manual search$.ab.
22. or/17-21
23. selection criteria.ab.
24. data extraction.ab.
25. 23 or 24
26. review/
27. 25 and 26
28. comment/
29. letter/
30. editorial/
31. animal/

32. human/
33. 31 not (31 and 32)
34. or/28-30,33
35. 7 or 16 or 22 or 27
36. 35 not 34

Estudios observacionales SIGN
1. epidemiologic studies/
2. exp case control studies/
3. exp cohort studies/
4. case control.tw.
5. (cohort adj (study or studies)).tw.
6. cohort analy$.tw.
7. (follow up adj (study or studies)).tw.
8. (observational adj (study or studies)).tw.
9. longitudinal.tw.
10. retrospective.tw.
11. cross sectional.tw.
12. cross-sectional studies/
13. or/1-12

Ensayos clínicos SIGN
1. randomized controlled trials as topic/
2. randomized controlled trial/
3. random allocation/
4. double blind method/
5. single blind method/
6. clinical trial/
7. clinical trial, phase i.pt.
8. clinical trial, phase ii.pt.
9. clinical trial, phase iii.pt.
10. clinical trial, phase iv.pt.
11. controlled clinical trial.pt.
12. randomized controlled trial.pt.
13. multicenter study.pt.
14. clinical trial.pt.
15. exp clinical trials as topic/
16. or/1-15
17. (clinical adj trial$).tw.
18. ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw.
19. placebos/
20. placebo$.tw.
21. randomly allocated.tw.
22. (allocated adj2 random$).tw.
23. or/17-22
24. 16 or 23
25. case report.tw.

26. letter/
27. historical article/
28. or/25-27
29. 24 not 28

Ensayos clínicos colaboración Cochrane (alta precisión)
1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab.
4. placebo.ab.
5. clinical trials as topic.sh.
6. randomly.ab.
7. trial.ti.
8. or/1-7
9. exp animals/ not humans.sh.
10. 8 not 9

Estudios sobre terapia HIRU (mejor balance de sensibilidad y especificidad, Embase)
1. random$.tw.
2. placebo$.mp.
3. double-blind$.tw.
4. or/1-3

Estudios sobre diagnóstico SIGN, Medline
1. exp "sensitivity and specificity"/
2. sensitivity.tw.
3. specificity.tw.
4. ((pre-test or pretest) adj probability).tw.
5. post-test probability.tw.
6. predictive value$.tw.
7. likelihood ratio$.tw.
8. or/1-7

Estudios sobre diagnóstico SIGN, Embase
1. exp "sensitivity and specificity"/
2. sensitivity.tw.
3. specificity.tw.
4. ((pre-test or pretest) adj probability).tw.
5. post-test probability.tw.
6. predictive value$.tw.
7. likelihood ratio$.tw.
8. *Diagnostic Accuracy/
9. or/1-8

Estudios sobre diagnóstico HIRU (máxima especificidad)
specificity.tw.

Estudios sobre pronóstico HIRU (máxima especificidad)
1. prognos:.tw.
2. first episode.tw.
3. cohort.tw.
4. or/1-4

Criterios de inclusión
- Evaluar la población objetivo de interés para la pregunta.
- Evaluar la intervención de interés para la pregunta.
- Incluir el comparador de interés para la pregunta (cuando aplica).
- Evaluar los desenlaces de interés para la pregunta.
- Tener uno de los diseños epidemiológicos requeridos para responder la pregunta.

Criterios de exclusión
- Fecha de publicación del estudio anterior a los límites de fecha establecidos.
- Texto completo no disponible.
- Texto completo en idioma no manejable por el equipo elaborador.
- Versión antigua de una revisión actualizada ya incluida (para revisiones sistemáticas).
- Estudio incluido en una revisión ya evaluada (para ensayos clínicos y estudios primarios).

Proceso de selección
La verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión se realizó de manera pareada a partir de los títulos y resúmenes obtenidos en la búsqueda. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. Se obtuvo el texto completo de los documentos seleccionados y de aquellos donde permanecían dudas sobre su inclusión. A partir de los textos completos se reevaluaron los criterios de inclusión y se valoraron los criterios de exclusión de manera individual. Los reportes correspondientes a un mismo estudio fueron agrupados para no generar duplicados.

Para cada una de las preguntas se seleccionó la evidencia disponible en el siguiente orden:
1. Revisiones sistemáticas (de ensayos clínicos, estudios observacionales o estudios de evaluación de pruebas diagnósticas según aplique) a partir de la fecha de última búsqueda de la guía existente. En caso de abordaje *de novo*, a partir de la cobertura de cada base de datos.
2. Ensayos clínicos aleatorizados a partir de la fecha de última búsqueda de la revisión sistemática relevante más reciente encontrada. En caso de no existir, a partir de la cobertura de cada base de datos.
3. Estudios observacionales (estudios de cohorte, casos y controles o de evaluación de pruebas diagnósticas según el tipo de pregunta) a partir de la fecha de última búsqueda de la revisión sistemática relevante más reciente encontrada. En caso de no existir, a partir de la cobertura de cada base de datos.

Evaluación
Se aplicaron las herramientas de GRADE para la evaluación de la calidad metodológica y la extracción de los datos de los artículos incluidos en el proceso de actualización de las guías adaptadas y los estudios seleccionados para responder las preguntas *de novo* (6). A partir de la información obtenida se elaboraron las tablas de evidencia que sustentaron las recomendaciones. La evidencia proveniente de las GPC se dejó en el sistema de evaluación original.

El Anexo 1 contiene el reporte completo de la búsqueda de la literatura con las estrategias para cada pregunta y los resultados obtenidos.

1.4 Consenso de expertos

Fueron llevadas a consenso las preguntas de la guía en las que no se encontró evidencia de alta calidad para ser resueltas, o en las que la evidencia obtenida era contradictoria. Una vez se identificaron dichos temas se resumió la evidencia y se envió a los expertos clínicos previo al consenso junto con un listado de las preguntas a discutir.

Conformación del panel

El panel fue conformado por un grupo multidisciplinario de expertos clínicos en diferentes áreas de la atención del cáncer. Participaron representantes de los pacientes y especialistas de las áreas de Salud Pública, Epidemiología, Oncología, Enfermería Oncológica, Radioterapia, Radiología, Patología, Nutrición, Rehabilitación, Cuidado Paliativo y Mastología. Se buscó la máxima representatividad tanto regional como profesional en los integrantes de la mesa de votación. El listado de integrantes del panel se muestra en el Anexo 1. Adicionalmente, los expertos asistentes al evento que no eran parte del panel fueron invitados a participar en las sesiones previas a la votación.

Reunión de consenso

El primer consenso nacional de expertos en la atención del cáncer de mama fue realizado el24 y 25de mayo de 2012 en el Hotel Tequendama de la ciudad de Bogotá. Se realizó un consenso formal con la metodología de grupo nominal, la cual se encuentra descrita en detalle en la guía metodológica (1). En los casos en que hubo un panel muy pequeño (menor a 10 votantes) se usó para el análisis de las votaciones la comparación de la mediana y rango de las puntuaciones en las zonas de decisión en lugar de la prueba estadística de Kruskal-Wallis.

1.5 Elaboración de las recomendaciones

Una vez evaluados los estudios, elaboradas las tablas de evidencia y realizado el consenso de expertos fueron formuladas las recomendaciones de acuerdo con el sistema GRADE (6,7). Este sistema tiene en cuenta la calidad de la evidencia (alta, moderada o baja) así como la fuerza de la recomendación (fuerte o débil). Las letras representan la calidad de la evidencia y los números la fuerza de la recomendación como se indica en la tabla E.

TABLA E. Calificación de evidencia y graduación de recomendaciones según el sistema GRADE

Grado de recomendación y Nivel de evidencia		Balance beneficio versus riesgo	Calidad metodológica de la evidencia	Implicaciones
1A	Recomendación fuerte Alta calidad de la evidencia	Los beneficios claramente superan los riesgos y la carga de la enfermedad, o los riesgos claramente superan los beneficios	Ensayos clínicos aleatorizados sin importantes limitaciones metodológicas o evidencia contundente de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias sin reservas
1B	Recomendación fuerte Moderada calidad de la evidencia	Los beneficios claramente superan los riesgos y la carga de la enfermedad, o los riesgos claramente superan los beneficios	Ensayos clínicos aleatorizados con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, fallas metodológicas, comparaciones indirectas o imprecisión) o, excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias sin reservas

Grado de recomendación y Nivel de evidencia		Balance beneficio versus riesgo	Calidad metodológica de la evidencia	Implicaciones
1C	Recomendación fuerte Baja calidad de la evidencia	Los beneficios claramente superan los riesgos y la carga de la enfermedad, o los riesgos claramente superan los beneficios	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación fuerte pero puede cambiar si aparece evidencia de buena calidad.
2A	Recomendación débil Alta calidad de la evidencia	Los beneficios y los riesgos están muy balanceados	Ensayos clínicos aleatorizados sin importantes limitaciones metodológicas o evidencia contundente de estudios observacionales	Recomendación débil, mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, de los pacientes o de los valores sociales.
2B	Recomendación débil Moderada calidad de la evidencia	Los beneficios y los riesgos están muy balanceados	Ensayos clínicos aleatorizados con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, fallas metodológicas, comparaciones indirectas o imprecisión) o, excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales	Recomendación débil, mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, de los pacientes o de los valores sociales
2C	Recomendación débil Baja calidad de la evidencia	Los beneficios y los riesgos están muy balanceados	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación muy débil. Otras alternativas pueden ser razonables.

Las recomendaciones generadas de manera adicional a esta clasificación fueron redactadas a través de consenso informal entre los integrantes del Grupo Desarrollador de la Guía, para identificarlas se utilizó la sigla CGD.

1.6 Actualización

La revisión y actualización de esta guía debería realizarse en 3 años. Pueden requerirse revisiones antes del tiempo señalado para una pregunta en particular o para toda la guía en atención al alto volumen de publicaciones en cáncer de mama. Esta decisión está sujeta a las consideraciones del organismo gestor.

Referencias

1. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
2. Association of the Scientific Medical Societies in Germany, Agency for Quality in Medicine. German Instrument for Methodological Guideline Appraisal [Internet]. Berlín: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2008 [citado 2012 Jul 15]. Disponible en: http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/german-guideline-appraisal-instrument-delbi
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2012 [actualizado 2012 Feb 27; citado 2012 Jul 15]. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html
4. Higgins JPT, Green S (editores). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet].Versión 5.1.0.London: The Cochrane Collaboration; 2011 [actualizado2011 Mar; citado 2012 Jul 15]. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
5. Health Information Research Unit. Hedges [Internet].Hamilton (ON): McMaster University; 2011 [actualizado 2011 Feb; citado 2012 Jul 15]. Disponible en: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx

6. Guyatt G, Oxman AD, Akl E a, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 Apr [citado 2012 Jul 15];64(4):383–94. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583
7. Guyatt G, Gutterman D, Baumann N, Addrizzo-Harris D, Hylek E, Phillips B, et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. Report From an American College of Chest Physicians Task Force. Chest. 2006 Jan; 129 (1): 174-181

Capítulo 2

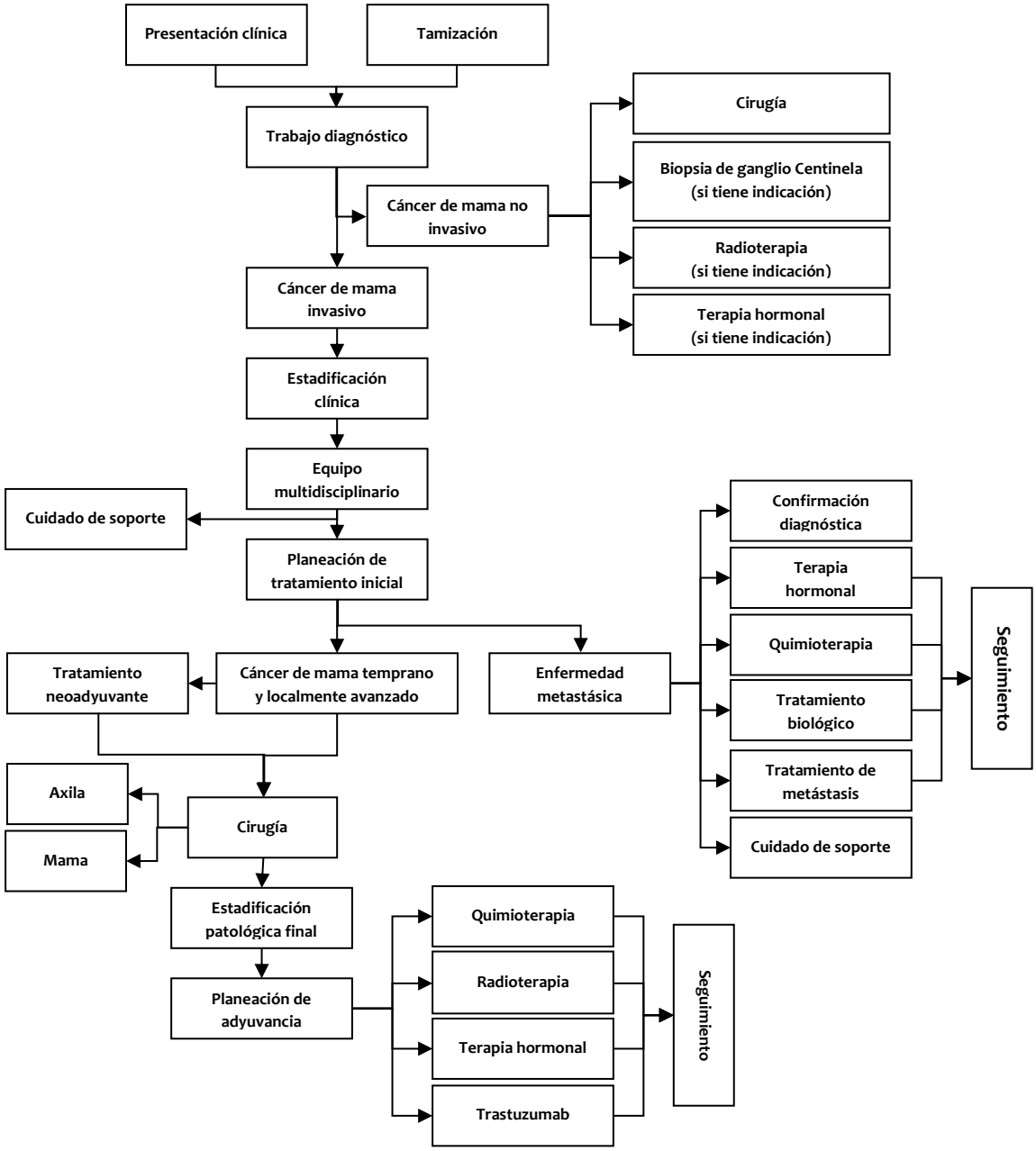
Algoritmos y recomendaciones

2.1 Algoritmos de manejo
2.2 Tamización en la población general
2.3 Estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en la población de alto riesgo
2.4 Carcinoma Ductal in Situ
2.5 Cáncer de mama temprano y localmente avanzado
2.6 Cáncer de mama metastásico o recurrente
2.7 Cuidado de soporte

2. Algoritmos y recomendaciones

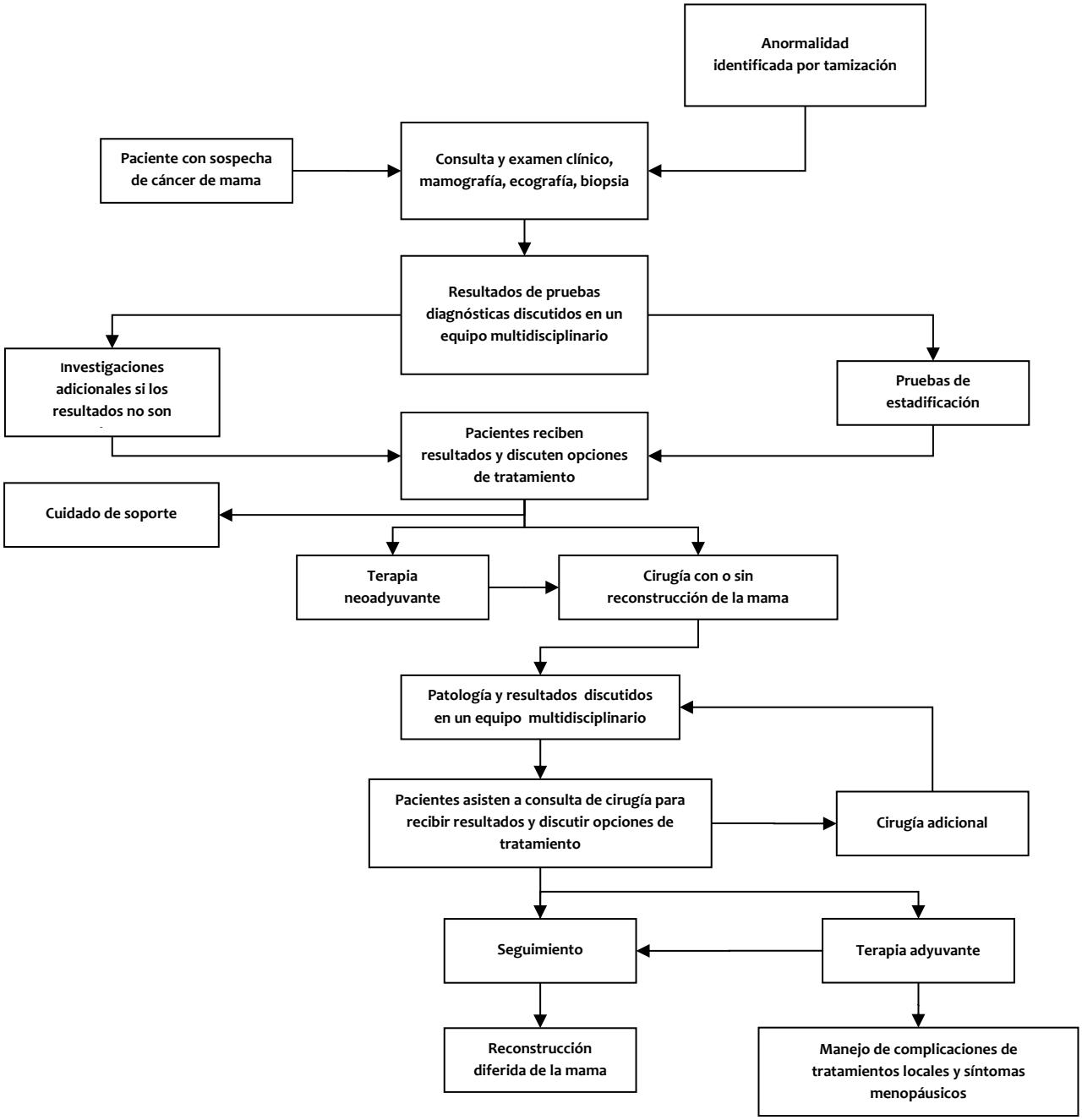
2.1 Algoritmos de manejo

Algoritmo general



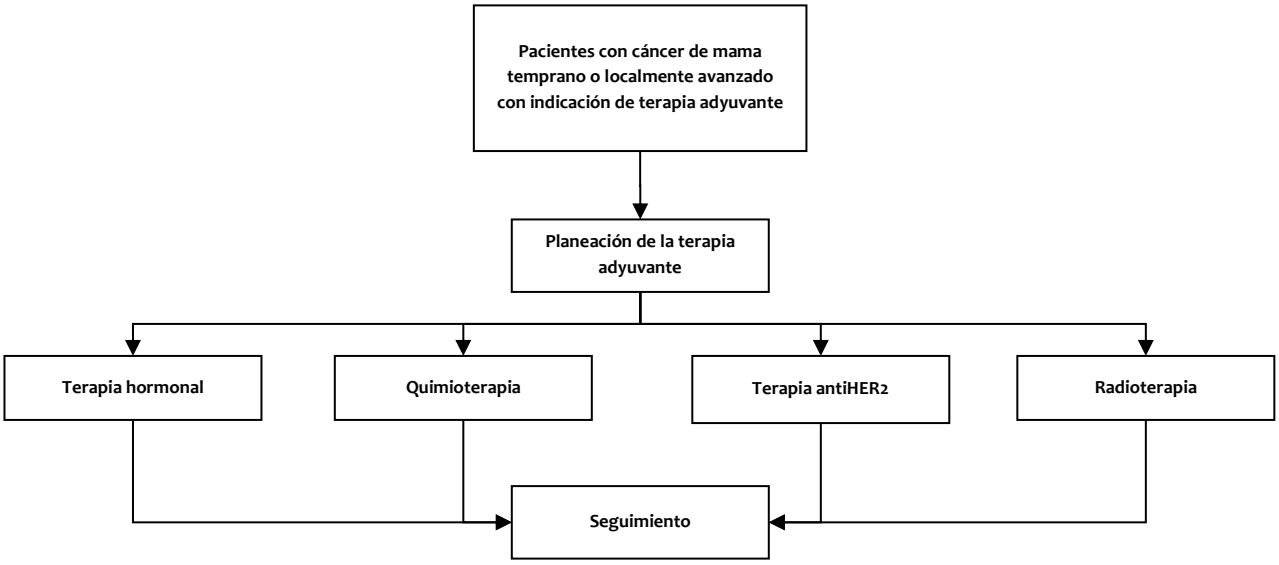
Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica del Cáncer de mama del colegio oncológico de Bruselas (1).

Cáncer de mama temprano y localmente avanzado



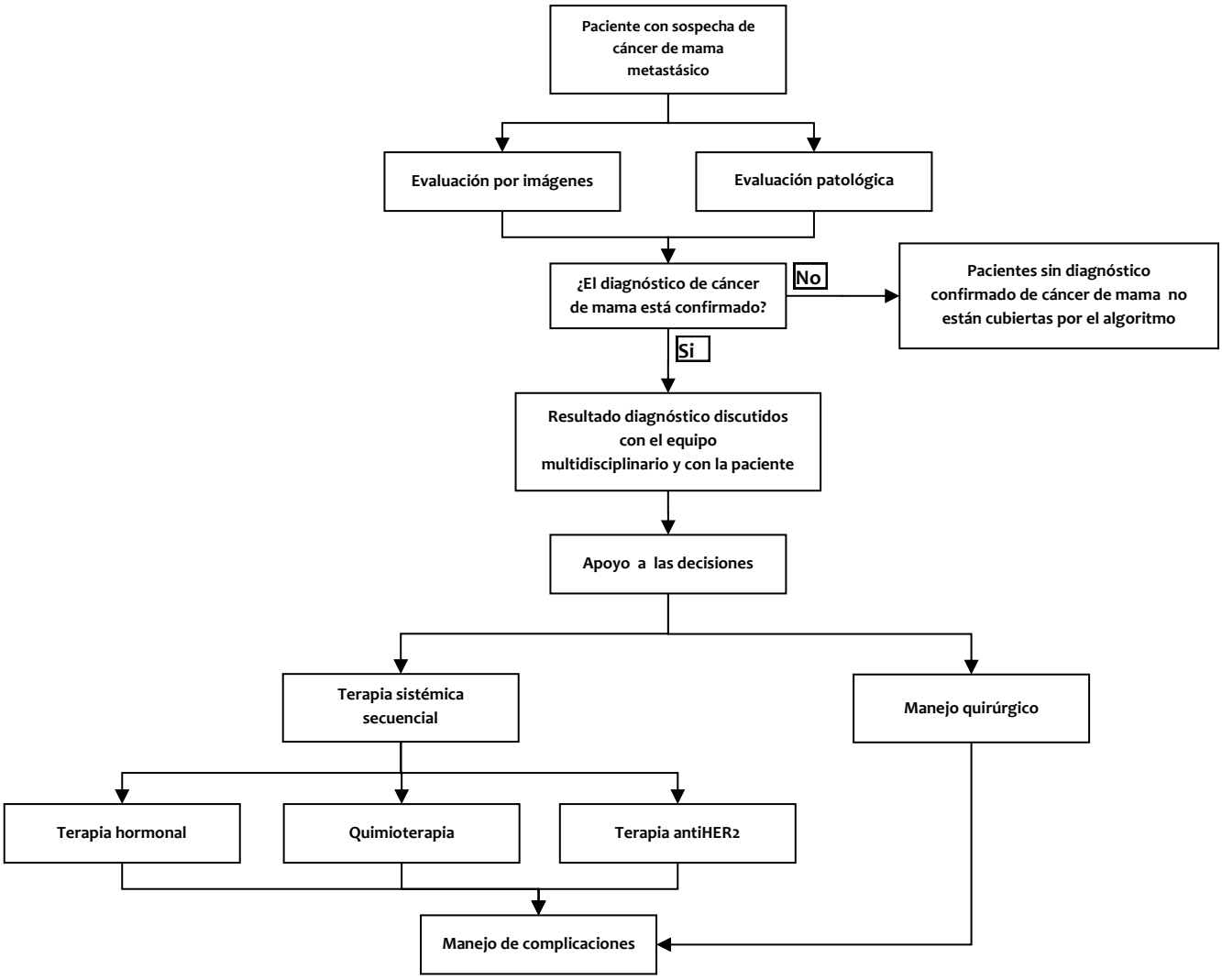
Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama temprano y localmente avanzado (2).

Cáncer de mama temprano y localmente avanzado: terapia adyuvante



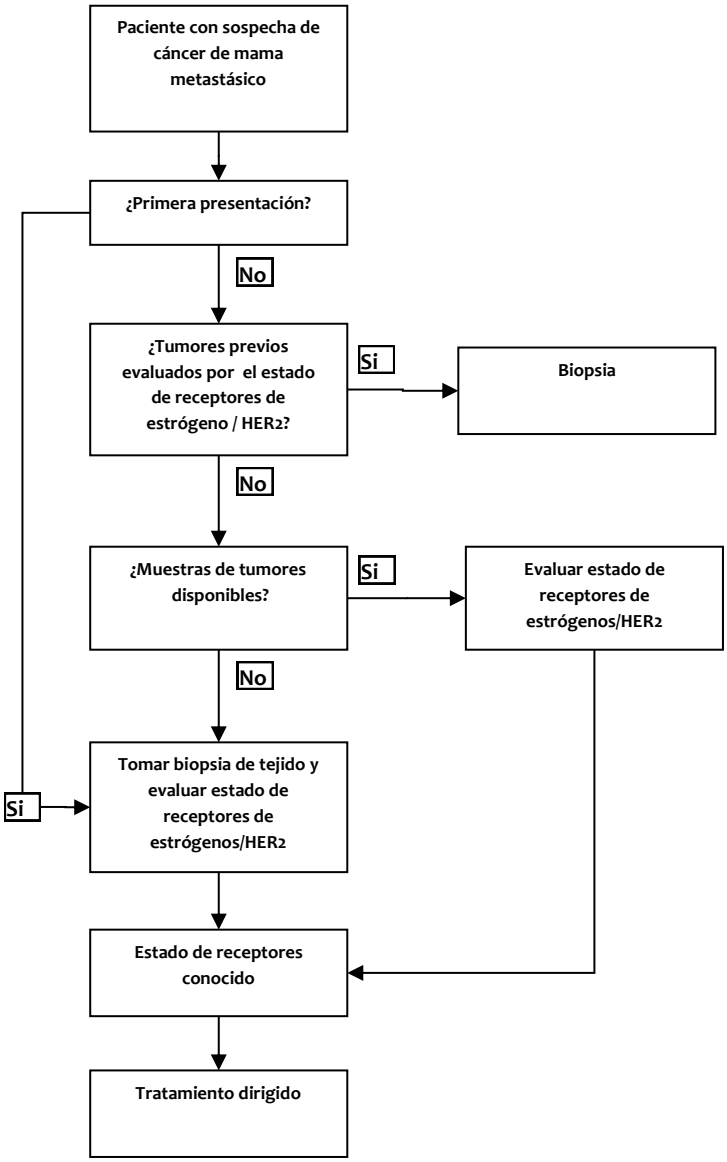
Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama temprano y localmente avanzado (2).

Cáncer de mama metastásico



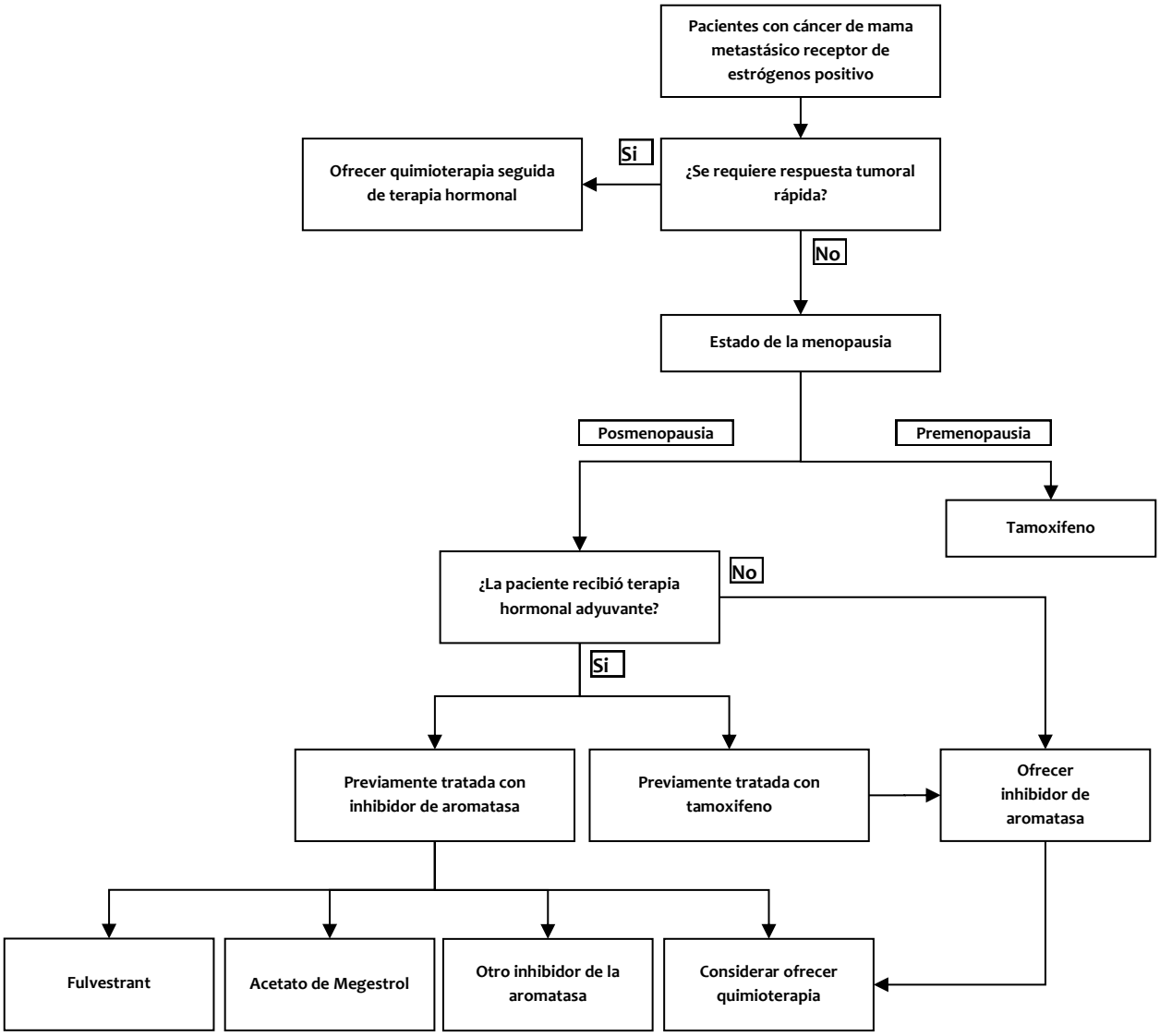
Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama avanzado (3).

Cáncer de mama metastásico: evaluación patológica



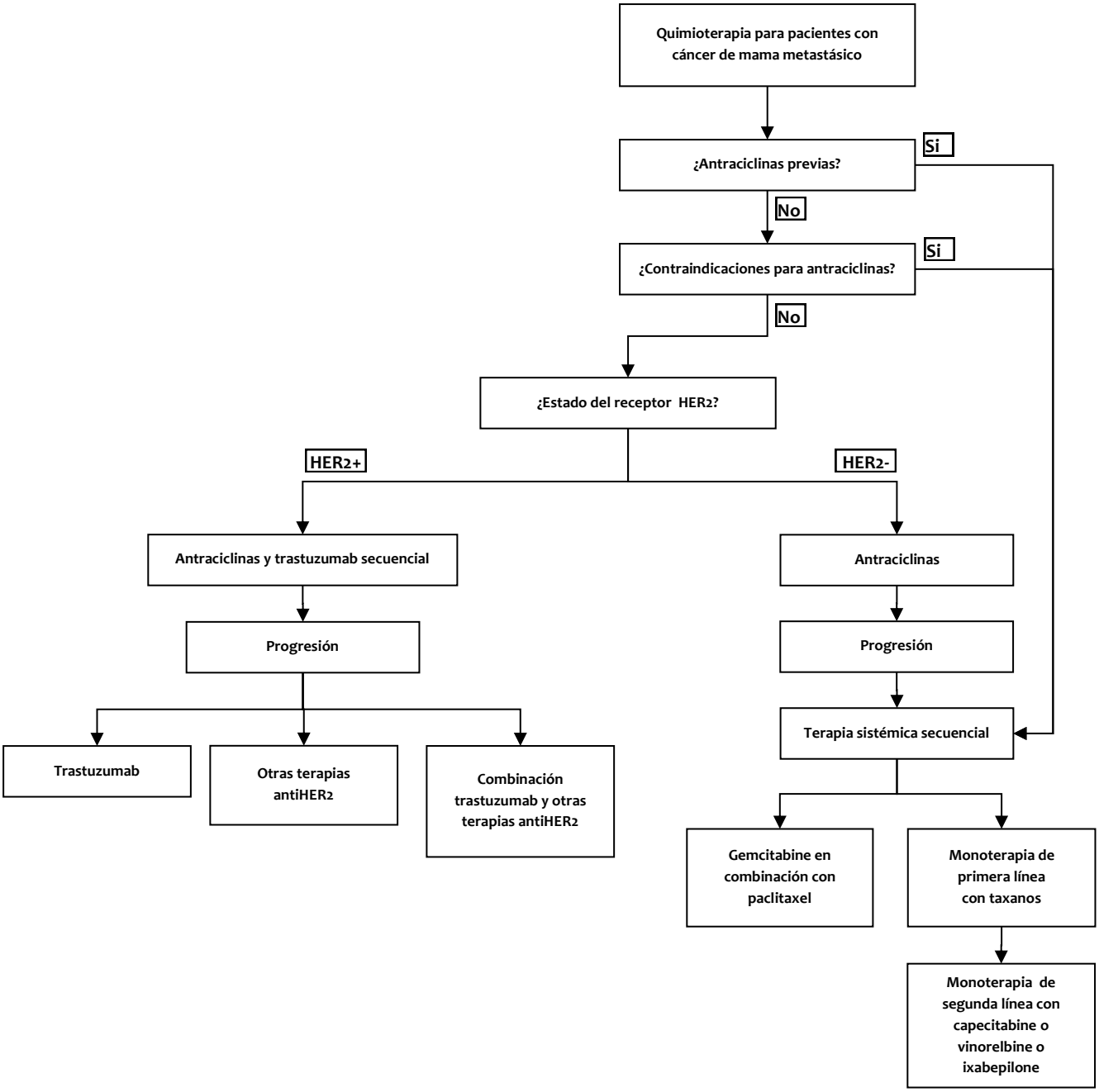
Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama avanzado (3).

Cáncer de mama metastásico: terapia hormonal



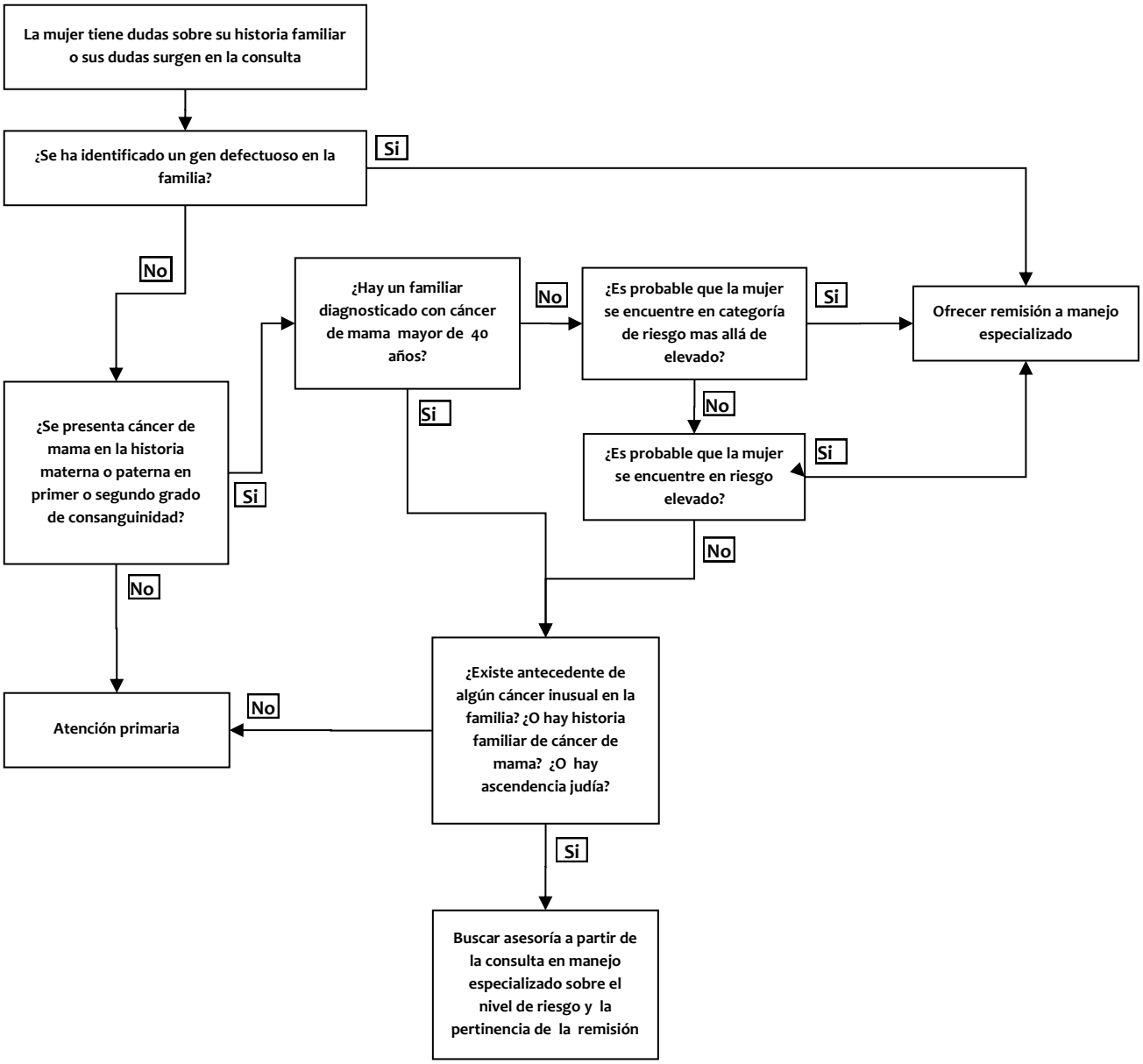
Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama avanzado (3).

Cáncer de mama metastásico: quimioterapia y terapia biológica



Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama avanzado (3).

Cáncer de mama familiar: manejo de atención primaria

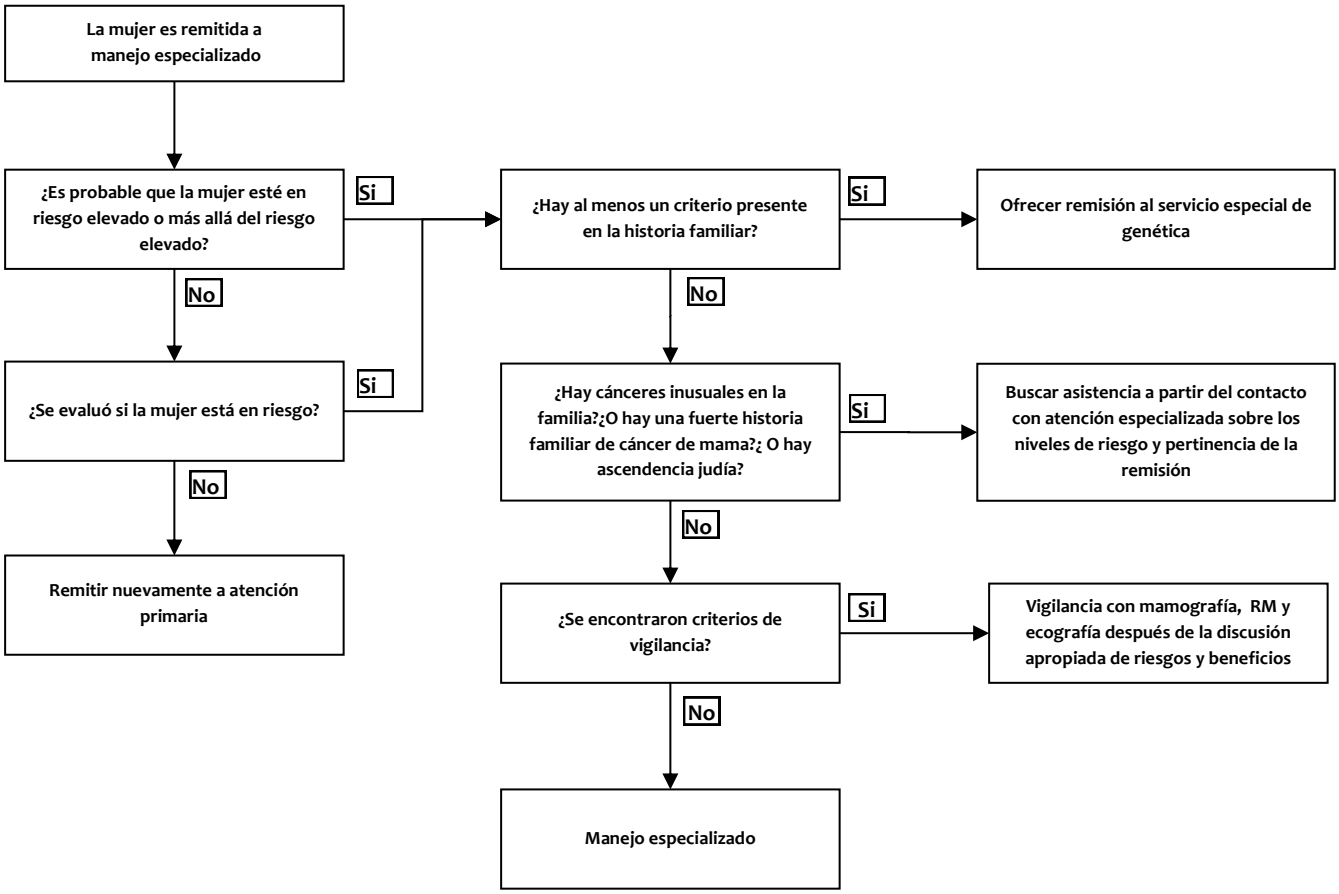


Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama familiar (4).

Riesgo más allá de elevado : cumple por lo menos uno de los siguientes criterios: un familiar en primer grado y un familiar en segundo grado diagnosticados en promedio antes de los 50 años, dos familiar en primer grado diagnosticados antes de los 50 años, tres o más familiar en primer o segundo grado diagnosticados a cualquier edad, un familiar hombre en primer grado diagnosticado en cualquier edad, un familiar en primer grado con cáncer de mama bilateral con el primer diagnóstico antes de los 50 años (cada mama debe contarse como un familiar), un familiar en primer o segundo grado de cualquier edad con cáncer de ovario y un familiar en primer o segundo grado de cualquier edad con cáncer de mama(uno debe ser un familiar en primer grado).

Riesgo elevado: cumple uno de los siguientes criterios en la historia familiar: un familiar en primer grado diagnosticado antes de los cuarenta años, un familiar en primer grado y un familiar en segundo grado diagnosticados en promedio después de los 50 años, dos familiar en primer grado diagnosticados en promedio después de los 50 años.

Cáncer de mama familiar: manejo de atención especializada



Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama familiar (4).

Las recomendaciones fueron graduadas de acuerdo con el sistema GRADE (5)con las siguientes categorías:

Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia.
Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.
Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia.
Recomendación débil, alta calidad de la evidencia.
Recomendación débil, moderada calidad de la evidencia.
Recomendación débil, baja calidad de la evidencia.

Se generaron recomendaciones adicionales como puntos de buena práctica clínica a criterio del GDG mediante consenso informal.

2.2 Tamización en la población general

Mamografía

1. Se recomienda realizar tamización de base poblacional organizada mediante mamografía de dos proyecciones, cada dos años en mujeres de 50 a 69 años de edad, siempre incluido dentro de un programa de detección, diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer de mama.

Recomendación fuerte.

2. No se recomienda realizar tamización de rutina con mamografía en mujeres de 40-49 años de edad. La decisión de iniciar tamización regular con mamografía cada dos años antes de los 50 años debe ser individual y debe tener en cuenta el contexto del paciente incluyendo sus valores en relación con beneficios y daños.

Recomendación fuerte.

3. Se recomienda realizar detección temprana en mujeres sintomáticas independientemente de su edad, utilizando las estrategias diagnósticas adecuadas que pueden incluir la mamografía o la ecografía.

Punto de buena práctica clínica

Examen clínico y autoexamen

4. Se recomienda la realización del examen clínico de la mama a partir de los 40 años, como parte del examen clínico general de la mujer, por lo menos una vez al año con un método estandarizado y por parte de médicos debidamente entrenados, asegurando la referencia inmediata y oportuna a un sistema de diagnóstico adecuado, en el evento de haber detectado lesiones sospechosas.

Recomendación fuerte.

5. Se recomienda la implementación de escenarios para la enseñanza del examen clínico de la mama, con el fin de generalizar y estandarizar la técnica.

Punto de buena práctica clínica.

6. No se recomienda la realización del autoexamen de la mama como estrategia de tamización. Se recomienda la enseñanza del autoexamen como estrategia de concientización y autoconocimiento.

Punto de buena práctica clínica.

2.3 Estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo

Tamización

7. Se recomienda alguna de estas medidas para disminuir la probabilidad de cáncer de mama en mujeres del grupo de alto riesgo:
- Mastectomía bilateral profiláctica
- Ooforectomía bilateral
- Uso de tamoxifeno o raloxifeno

Recomendación fuerte.

8. Se recomienda considerar cada caso de manera individual(edad, paridad, tipo de mama) y discutir ampliamente con la mujer hasta encontrar la estrategia más adecuada.

Punto de buena práctica clínica.

9. Se recomienda realizar anualmente resonancia magnética con contraste en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama.

Recomendación fuerte.

10. Se recomienda reemplazar el uso de la resonancia magnética en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama con las pruebas de mamografía más ecografía cuando la resonancia no esté disponible o cuando hay contraindicación para realizarla (falla renal crónica severa o claustrofobia).

Recomendación fuerte. Consenso formal del grupo desarrollador.

11. En el grupo de mujeres de riesgo medio, se realizar tamización imagenológica anual desde los 30 años con mamografía y sustituir la RM por ecografía anual, además del examen clínico de la mama.

Recomendación fuerte. Consenso formal del grupo desarrollador.

2.4 Carcinoma Ductal in Situ

Estadificación

12. No se recomienda el uso rutinario de resonancia magnética en la evaluación preoperatoria de pacientes con diagnostico de carcinoma ductal in situ confirmado por biopsia.

Recomendación fuerte.

13. Se sugiere realizar resonancia magnética en pacientes con CDIS cuando:
- existe discrepancia en la extensión de la enfermedad por examen clínico, evaluación de mamografía y ultrasonografía para planear el tratamiento.
- existe aumento de la densidad mamaria que no permite con los hallazgos de la mamografía descartar enfermedad multicéntrica y enfermedad bilateral.

Recomendación débil.

Márgenes quirúrgicos

14. En las pacientes con carcinoma ductal in situ tratadas con cirugía conservadora de la mama se recomiendan márgenes de resección quirúrgica mínimo de 2mm.

Recomendación fuerte.

15. Se debe considerar la reintervención (ampliación de márgenes) si los márgenes son menores de 2 mm, discutiendo los riesgos y

beneficios con la paciente.

Recomendación fuerte.

Ganglio centinela

16. No se recomienda la realización de biopsia de ganglio centinela de rutina en pacientes con diagnostico preoperatorio de carcinoma ductal in situ a quienes se les realiza cirugía conservadora de la mama.

Recomendación fuerte.

17. Se recomienda realizar biopsia de ganglio centinela a pacientes con carcinoma ductal in situ con alto riesgo de enfermedad invasiva (masa palpable, alto grado nuclear o componente de comedonecrosis).

Recomendación fuerte.

18. Se recomienda biopsia de ganglio centinela a todas las pacientes con carcinoma ductal in situ llevadas a mastectomía.

Recomendación fuerte.

Radioterapia

19. Se recomienda radioterapia adyuvante a pacientes con CDIS posterior a la cirugía conservadora de mama (con verificación de bordes libres de tumor) y discutir con las pacientes los potenciales beneficios y riesgos.

Recomendación fuerte.

20. Se sugiere discutir los potenciales beneficios y riesgos de la radioterapia en el subgrupo de pacientes con carcinoma ductal in situ con bajo riesgo de recurrencia en quienes la adición de radioterapia tendría poco beneficio(pacientes mayores de 70 años con CDIS menores de 1cm, de bajo grado nuclear, con márgenes amplios libres de tumor, con receptores hormonales positivos

Recomendación débil.

Terapia hormonal

21. Se recomienda terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno por 5 años para pacientes con CDIS receptor hormonal positivo. Las pacientes deben conocer los posibles beneficios y riesgos asociados a la terapia.

Recomendación fuerte.

22. Actualmente no existe evidencia para recomendar el uso de inhibidores de aromatasa en pacientes con CDIS.

Punto de buena práctica clínica.

23. En algunas pacientes(CDIS bajo grado y ancianas) se debe tener en cuenta los eventos adversos asociados a tamoxifeno probablemente con un mínimo beneficio clínico.

Punto de buena práctica clínica.

Seguimiento de pacientes con CDIS

24. En pacientes con CDIS la primera mamografía de seguimiento debe realizarse a los 6 meses de finalizada la radioterapia adyuvante,
se sugiere seguimiento clínico cada 6 meses los primeros 3 años y después seguimiento anual. Se debe hacer mamografía bilateral anual.

Punto de buena práctica clínica.

2.5 Cáncer de mama temprano y localmente avanzado

Evaluación axilar

25. Se recomienda evaluación ecográfica axilar previa al tratamiento a todas las pacientes con cáncer de mama temprano y, si hay evidencia de ganglios linfáticos morfológicamente anormales, se recomienda practicar BACAF guiado por ecografía.

Recomendación fuerte.

Márgenes quirúrgicos

26. Se sugiere realizar resección completa del tumor con márgenes mayores o iguales a 2mm en cirugía conservadora de la mama. Si el margen es menor de 2mm se sugiere considerar los siguientes factores si se requiere una rescisión:

- Edad.
- Histología del tumor (invasión linfovascular, grado histológico, componente intraductal extenso y tipo histológico del tumor, tal como carcinoma lobular).
- Cuál es el margen más cercano al tumor (márgenes estrechas pueden ser aceptables para márgenes superficiales y profundos).

Extensión del cáncer que se aproxima al margen.

Recomendación débil.

Indicaciones de vaciamiento axilar

27. En las pacientes con ganglio centinela negativo no se sugiere vaciamiento axilar complementario.

Recomendación débil.

28. Se sugiere no ofrecer vaciamiento axilar a pacientes con células tumorales aisladas en la biopsia de ganglio linfático centinela. Estas pacientes deben ser catalogadas como con ganglios negativos.

Recomendación débil.

29. Se sugiere ofrecer vaciamiento axilar a pacientes con cáncer de mama invasivo temprano quienes tienen macrometástasis en el reporte de patología del ganglio centinela o aquellas con BACAF guiada por ecografía de ganglios axilares positiva para metástasis.

Recomendación débil.

30. En pacientes con reporte patológico de micrometástasis en el ganglio centinela, la decisión de realizar un vaciamiento axilar complementario dependerá del juicio del grupo tratante luego de la evaluación de otros factores pronósticos asociados y en decisión conjunta con la paciente informada de los riesgos y beneficios de la conducta tomada.

Punto de buena práctica clínica

Radioterapia en cirugía conservadora

31. Se recomienda realizar radioterapia adyuvante a todas las pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora de la mama y de las cuales se obtuvieron márgenes negativos.

Recomendación fuerte.

Reconstrucción inmediata versus diferida

32. En pacientes candidatas a reconstrucción mamaria utilizando colgajos libres y que además requieran radioterapia post-mastectomía, se recomienda diferir la reconstrucción hasta completar la radioterapia.

Recomendación fuerte.

33. En pacientes que vayan a recibir radioterapia post-mastectomía se recomienda la reconstrucción mamaria con tejido autólogo. No se recomienda la reconstrucción mamaria con prótesis.

Recomendación fuerte.

Quimioterapia neoadyuvante

34. En pacientes con tumores operables unifocales muy extensos no aptos para una cirugía conservadora de la mama, se recomienda la terapia sistémica neoadyuvante.

Recomendación fuerte.

35. En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado con indicación de neoadyuvancia se recomienda administrar tratamientos con antraciclinas y taxanos secuenciales o concurrentes.

Recomendación fuerte.

36. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que han recibido quimioterapia neoadyuvante se debe indicar tratamiento local con cirugía(mastectomía y en algunos casos cirugía conservadora de la mama) seguida de radioterapia.

Recomendación fuerte.

Hormonoterapia neoadyuvante

37. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tempranoy localmente avanzado, receptor hormonal positivo con contraindicación para recibir quimioterapia citotóxica se recomiendaofrecer terapia neoadyuvantecon inhibidores de aromatasa.

Recomendación fuerte.

38. No existe suficiente evidencia para recomendar neoadyuvancia hormonal en pacientes premenopáusicascon cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo.

Punto de buena práctica clínica.

39. La evidencia es insuficiente para soportar el uso de análogos LHRH en neoadyuvancia hormonal en mujeres premenopáusicas.

Punto de buena práctica clínica.

Terapias antiHER2 en neoadyuvancia

40. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad temprana y localmente avanzada se recomienda la administración de trastuzumaben neoadyuvancia.

Recomendación fuerte. Calidad de evidencia: Moderada.

41. Se recomienda evaluar la función cardiaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab.

Recomendación fuerte.

42. No administrartrastuzumab en caso de:

- la fracción de eyección es del 50% o menos

- existe historia documentada de falla cardiaca congestiva
- arritmias no controladas
- enfermedad coronaria sintomática
- HTA no controlada
- enfermedad valvular clínicamente significativa.

Recomendación fuerte.

43. Se debe realizar seguimientode la fracción de eyección (FEVI) cada 3 meses. Se debe suspender trastuzumab si la FEVI se reduce un 10%o más de la basal o cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar trastuzumab si se recuperala FEVI.

Punto de buena práctica clínica.

Terapia sistémica adyuvante

44. La elección de la terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama invasivo debe basarse en la sensibilidad hormonal del tumor, la edad de la paciente, el estado de menopausia y las comorbilidades presentes.

Recomendación fuerte.

Quimioterapia adyuvante

45. En pacientes con cáncer de mama estados I a III se recomiendan regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas asociados o no a taxanos.

Recomendación fuerte.

46. Se recomienda ofrecer terapia adyuvante con antraciclinas y taxanos a las pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzadocon ganglios positivos.

Recomendación fuerte.

47. Se recomienda administración de paclitaxel semanal o docetaxel cada 21 días.

Recomendación fuerte.

48. En pacientes con cáncer de mama y embarazo se puede administrar quimioterapia después del primer trimestre de gestación.

Recomendación débil.

Terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas

49. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo recomienda el uso de inhibidor de aromatasa en algún momento del tratamiento adyuvante:

- Tamoxifeno 2 a 3 años seguido de inhibidor de aromatasa hasta completar tiempo total de terapia hormonal por 5 años, o Inhibidor de aromatasa por 2 años seguido de tamoxifeno hasta completar 5 años de terapia hormonal.

Recomendación fuerte.

50. En pacientes posmenopáusicas sin compromiso ganglionar se recomienda la terapia hormonal adyuvante durante 5 años con tamoxifeno, aunque también se puede considerar el uso de inhibidores de aromatasa.

Recomendación fuerte.

51. En mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo con ganglios positivos, que han completado 5 años de terapia adyuvante con tamoxifeno se recomienda considerar terapia extendida por otros 5 años con un inhibidor de aromatasa.

Recomendación fuerte.

Terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas

52. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo se recomienda adyuvancia hormonal con tamoxifeno por 5 años.

Recomendación fuerte.

53. En mujeres menores de 40 años que continúan premenopáusicas después de haber recibido quimioterapia adyuvante se recomienda la ablación/supresión ovárica. Se deben discutir con la paciente los beneficios, efectos secundarios y tipos de ablación, para la selección o no de la terapia.

Recomendación fuerte.

54. No está indicado el uso de inhibidores de aromatasa en adyuvancia hormonal en mujeres premenopáusicas.

Punto de buena práctica clínica.

Terapias antiHER2 en adyuvancia

55. Se recomienda administración de trastuzumab secuencial a la administración de antraciclinas (doxorubicina) en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER2 positivo.

Recomendación fuerte.

56. Se recomienda administar trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad (lo que primero ocurra).

Recomendación fuerte.

57. No existe contraindicación para la administración de trastuzumab con taxanos, radioterapia u hormonoterapia.

Punto de buena práctica clínica.

58. Se recomienda evaluar la función cardiaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab. No administar trastuzumab en caso de:

- fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 50% o menos.
- historia documentada de falla cardiaca congestiva.
- arritmias no controladas.
- enfermedad coronaria sintomática.
- HTA no controlada.
- enfermedad valvular clínicamente significativa.

Recomendación fuerte.

59. Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección cada 3 meses. Se debe suspender trastuzumab si la FEVI se reduce 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, inclusive si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar trastuzumab si se recupera la FEVI.

Punto de buena práctica clínica.

Radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales

60. No recomienda radioterapia adyuvante en la axila o fosa supraclavicular a pacientes con cáncer de mama temprano quienes hayan mostrado ser histológicamente negativas para compromiso de ganglios linfáticos.

Recomendación fuerte.

61. No se recomienda radioterapia adyuvante en la axila después de vaciamiento linfático axilar para pacientes con cáncer de mama temprano.

Recomendación fuerte.

62. Si no es posible realizar un vaciamiento linfático axilar después de una biopsia de ganglio linfático centinela axilar positiva o cuatro muestras de ganglios linfáticos, se recomienda ofrecer radioterapia adyuvante en la axila.

Recomendación fuerte.

63. Se recomienda radioterapia adyuvante en la fosa supraclavicular en pacientes con cáncer de mama temprano y cuatro o más ganglios linfáticos axilares involucrados.

Recomendación fuerte.

64. Se recomienda radioterapia adyuvante en la fosa supraclavicular en pacientes con cáncer de mama temprano y con uno a tres ganglios linfáticos axilares positivos si ellas tienen otros factores de pobre pronóstico (por ejemplo T3 o tumores en grado histológico 3) y buen estado funcional.

Recomendación fuerte.

65. No se recomienda radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer de mama temprano quienes hayan tenido un manejo quirúrgico adecuado.

Recomendación fuerte.

Radioterapia hipofraccionada

66. Se recomienda usar radioterapia de haz externo dando 40 Gy en 15 fracciones como practica estándar para pacientes con cáncer de mama invasivo temprano después de la cirugía conservadora de mama o mastectomía.

Recomendación fuerte.

Radioterapia de refuerzo (boost)

67. Se recomienda una sobre impresión de haz externo (boost) al sitio de resección local a pacientes con cáncer de mama invasivo temprano quienes se encuentran en alto riesgo de recurrencia local después de cirugía conservadora de mama con márgenes negativas y radioterapia a la mama completa.

Recomendación fuerte.

68. Se debe informar a la paciente sobre los efectos colaterales asociados a esta estrategia, incluyendo un pobre resultado estético principalmente en mujeres con mamas grandes.

Punto de buena práctica clínica.

2.6 Cáncer de mama metastásico o recurrente

Revaluación de receptores hormonales y HER 2

69. Se recomienda evaluar la expresión de receptor de estrógenos y HER 2 al momento de la recurrencia si no fue evaluado al

momento del diagnóstico inicial.

Recomendación fuerte.

70. En pacientes con sospecha de recurrencia local o regional se recomienda la toma de la biopsia de la lesión para confirmación de la recaída y la reevaluación de los marcadores.

Recomendación fuerte.

71. Se recomienda realizar biopsia a las lesiones metastásicas siempre que su comportamiento clínico sea inusual respecto a su tipo biológico y sean de fácil acceso.

Recomendación fuerte.

72. La decisión de realizar biopsia a la lesión metastásica debe estar basada en las condiciones de la paciente y factores relacionados con el tumor. Los clínicos deben considerar cuidadosamente el método, la accesibilidad para la toma de la muestra y el riesgo del procedimiento.

Punto de buena práctica clínica.

Terapia sistémica

73. Se recomienda ofrecer terapia hormonal como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivo a menos que exista resistencia a la terapia hormonal o enfermedad que requiera respuesta rápida.

Recomendación fuerte.

74. Se recomienda ofrecer quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivo en quienes la enfermedades una amenaza inminente para la vida o requieran alivio rápido de los síntomas por compromiso visceral, asegurando que las pacientes entienden y están preparadas para aceptar la toxicidad.

Recomendación fuerte.

75. Para pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivo que han sido tratadas con quimioterapia como terapia de primera línea, se recomienda administrar terapia hormonal como terapia de mantenimiento después de completar la quimioterapia.

Recomendación fuerte.

Terapia hormonal

76. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo se recomienda como terapia hormonal de primera línea inhibidores de aromatasa. El tamoxifeno sigue siendo una opción viable en un grupo selecto de pacientes.

Recomendación fuerte.

77. No existe evidencia directa para recomendar un inhibidor de aromatasa de tercera generación sobre otro.

Punto de buena práctica clínica.

78. Luego de falla a inhibidores de aromatasa se recomienda considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasa con mecanismo de acción diferente, fulvestrant y acetato de megestrol.

Recomendación fuerte.

79. En mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo o receptor

desconocido se recomienda la supresión/ablación de la función ovárica en combinación con tamoxifeno como terapia de primera línea cuando no han recibido tratamiento previo con tamoxifeno.

Recomendación fuerte.

Poliquimioterapia versus Monoquimioterapia

80. En pacientes con enfermedad metastásica en quienes está indicada la quimioterapia se recomienda el tratamiento secuencial con monoagente.

Recomendación fuerte.

81. Considere el uso de quimioterapia combinada para pacientes con progresión rápida de la enfermedad, presencia de metástasis viscerales que amenazan la vida, la necesidad de lograr rápido alivio de síntomas y/o control rápido de la enfermedad. Se deben tener en cuenta los factores pronóstico, las preferencias de la paciente, su escala funcional y la capacidad física para tolerar la toxicidad adicional.

Punto de buena práctica clínica.

82. En cáncer de mama metastásico se recomiendan los regímenes de monoagente con antraciclinas o taxanos en pacientes que no los recibieron como parte de su tratamiento inicial o progresan luego de un año de haberlos finalizado, siempre y cuando la dosis acumulada y el nivel de toxicidad permitan su reintroducción.

Recomendación fuerte.

83. En pacientes que presentan falla o resistencia a antraciclinas y que no han recibido taxanos se recomienda considerar quimioterapia con taxanos en monoterapia.

Recomendación fuerte.

84. Si la condición clínica justifica la terapia combinada y si el beneficio supera las consideraciones de toxicidad se recomienda asociar taxano con gemcitabine o capecitabine.

Recomendación fuerte.

85. Para pacientes con cáncer de mama avanzado quienes no son candidatas para recibir antraciclinas (por contraindicación o porque recibieron esquemas previos como terapia adyuvante o en el escenario metastásico), se recomienda administrar quimioterapia sistémica en la siguiente secuencia

- primera línea : monoterapia-docetaxel cada 21 días o paclitaxel semanal.
- segunda línea: monoterapia capecitabine o vinorelbine siempre y cuando se considere la sensibilidad a agente que actúe sobre microtúbulos y se quiera menor perfil de toxicidad.
- tercera línea: monoterapia-capecitabine, vinorelbine o ixabepilone (cualquiera que no se haya utilizado en la segunda línea de tratamiento).

Recomendación fuerte.

86. No existe evidencia fuerte sobre la mayor efectividad de una alternativa en tercera línea de tratamiento sobre otras.

Punto de buena práctica clínica.

Enfermedad triple negativo

87. En las pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo recomienda quimioterapia citotóxica.

Recomendación fuerte.

88. Se recomienda el uso de régimen basado en taxanos como primera línea de terapia en pacientes que progresan después de quimioterapia basada en antraciclinas.

Recomendación fuerte.

89. La selección del mejor agente debe ser individualizada.

Punto de buena práctica clínica.

90. Se sugiere la administración de poliquimioterapia en la enfermedad triple negativo debido al mayor compromiso visceral, el curso agresivo y el riesgo de un rápido deterioro de la paciente.

Recomendación débil.

91. En algunos casos sin enfermedad extensa o sin enfermedad que amenaza la vida se recomienda tratamiento con un único agente de quimioterapia.

Recomendación fuerte.

92. Por falta de información que demuestre la superioridad de un tratamiento se sugiere que la terapia de segunda línea sea definida según las condiciones particulares de cada paciente.

Recomendación débil.

93. La duración de cada régimen y el número de regímenes debe ser evaluado en cada paciente.

Punto de buena práctica clínica.

94. Una tercera línea de tratamiento se sugiere en pacientes con buen desempeño funcional y respuesta previa a la quimioterapia.

Punto de buena práctica clínica.

95. No está indicado el uso de dosis altas de quimioterapia.

Punto de buena práctica clínica.

Terapias AntiHER2

96. En pacientes con cáncer de mama metastasico HER 2 positivo sin terapia dirigida anti HER 2 previa se recomienda el uso de trastuzumab asociado o no a quimioterapia o terapia hormonal y siempre que no exista contraindicación para su uso.

Recomendación fuerte.

97. En pacientes que ya recibieron trastuzumab en neoadyuvancia o adyuvancia y que presentan progresión de la enfermedad, se recomienda reiniciar trastuzumab.

Recomendación fuerte.

98. En pacientes que están recibiendo trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad se desconoce cual es la secuencia óptima de agentes anti HER 2. Se recomienda cambiara otro agente anti HER 2, continuar trastuzumab o combinar agentes antiHER 2.

Recomendación fuerte.

Manejo de la enfermedad metastásica ósea

99. Se recomienda administrar bifosfonatos de manera rutinaria asociado a otras terapias sistémicas en pacientes con cáncer de

mama metastásico y compromiso óseo.

Recomendación fuerte.

100. Todas las pacientes deben tener valoración odontológica previa al inicio de tratamiento con bifosfonatos.

Punto de buena práctica clínica.

101. Se recomienda Denosumab en pacientes que presentan hipersensibilidad a bifosfonatos.

Recomendación fuerte.

102. Hasta el momento el esquema óptimo y la duración del tratamiento con bifosfonatos son desconocidos.

Punto de buena práctica clínica.

103. En pacientes con metástasis óseas que presentan dolor o metástasis óseas que ponen en peligro a la paciente se recomienda la radioterapia como tratamiento de elección.

Recomendación fuerte.

104. En pacientes con metástasis óseas se recomienda radioterapia externa en una fracción única de 8Gy.Otras modalidades igualmente efectivas para administración de radioterapia externa son 5x4 Gy o 10x3Gy.

Recomendación fuerte.

105. Todas las pacientes con riesgo de fractura de huesos largos deben ser evaluadas por un ortopedista para considerar cirugía profiláctica.

Punto de buena práctica clínica.

106. Se recomienda administrar suplencia de calcio y vitamina D a todas las pacientes con metástasis óseas.

Recomendación fuerte.

107. En las pacientes con enfermedad metastásica ósea considerar la evaluación por el equipo de rehabilitación para entrenamiento en cuidados óseos y prevención de eventos esqueléticos.

Punto de buena práctica clínica.

*No disponible en el país con esta indicación.

Metástasis cerebrales

108. Pacientes con metástasis cerebral única o con pocas lesiones potencialmente resecables se sugiere cirugía o radiocirugía.

Recomendación débil.

109. Se sugiere radioterapia holoencefálicac uando no existe opción para la cirugía o la radiocirugía.

Recomendación débil.

Cuidado de soporte

110. Antes de dar inicio a los tratamientos todas las pacientes con cáncer de mama deben ser valoradas por el equipo de rehabilitación para el conocimiento del estado basal funcional y definir las características de intervención según los potenciales riesgos funcionales o de discapacidad.

Punto de buena práctica clínica.

111. Se deben definir los objetivos en rehabilitación en conjunto con el grupo de profesionales tratantes, teniendo en cuenta los límites que impone la enfermedad además de las necesidades particulares de la persona con diagnóstico de cáncer de mama según los tratamientos que haya recibido o estén pendientes.

Punto de buena práctica clínica.

112. Para el diagnóstico del síndrome de linfoidea asociado al cáncer de mama con tratamiento de mastectomía unilateral, cuadrantectomía más vaciamiento ganglionar axilar o ganglio centinela, se deben tomar medidas en diferentes niveles del segmento corporal comprometido obteniendo puntos de referencia anatómicos, se deberá tener como parámetro de comparación el lado contralateral o no afectado. Una diferencia mayor o igual a 2cm en una o más mediciones hace el diagnóstico.

Punto de buena práctica clínica.

113. Para el diagnóstico del síndrome de linfedema asociado al cáncer de mama con tratamiento de mastectomía bilateral se deben tomar medidas en diferentes niveles del segmento corporal comprometido obteniendo puntos de referencia anatómicos, se deberá tener como parámetro de comparación el lado del cual no se hizo vaciamiento ganglionar. Una diferencia mayor o igual a 2cm en una o más mediciones hace el diagnóstico.

Punto de buena práctica clínica.

114. Para el diagnóstico del síndrome de linfedema asociado al cáncer de mama con tratamiento de mastectomía bilateral más vaciamiento ganglionar bilateral se deben tomar medidas en diferentes niveles del segmento corporal comprometido obteniendo puntos de referencia anatómicos. El parámetro de comparación es la medida previa a la intervención quirúrgica. De no tenerla es importante la valoración de características clínicas, cambios en consistencia de los tejidos y sintomatología referida.

Punto de buena práctica clínica.

Referencias

1. Cardoso F, Stordeur S, Vlayen J, BourGPCn C, Carly B, Christiaens M, et al. Soutien scientifique au Collège d'Oncologie: mise à jour des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du sein. Francia: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2010.
2. National Institute for Clincal Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline.: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. UK: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Familial breast cancer The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care: National Collaborating Centre for Primary Care; 2006.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr;336(7650):924-6. PubMed PMID: 18436948. Pubmed Central PMCID: PMC2335261. eng.

Capítulo 3
Tamización en la población general

3.1 Introducción
3.2 Efectividad de la mamografía como prueba de tamización
3.3 Edad de inicio de la tamización mamográfica
3.4 Daños y riesgos de la tamización con mamografía
3.5 Indicaciones de la mamografía digital
3.6 Efectividad del examen clínico y del autoexamen como pruebas de tamización
3.7 Recomendaciones actuales de Guías de Práctica Clínica
3.8 Consideraciones éticas en pruebas de tamización

3. Tamización en la población general

3.1 Introducción

De forma anticipada a la puesta en marcha de programas y estrategias de tamización,es fundamental hacer una evaluación rigurosa de sus posibles beneficios y daños. Valorar el peso de losdaños frente a los beneficios es una tarea compleja que frecuentemente incluye aspectos preferenciales y personales que dificultan una apreciación válida de los aspectos relevantes. La tamización en cáncer de mama tiene como objetivo principal disminuir la mortalidad por cáncer de mama y a su vez identificar el cáncer de mama en estados clínicos tempranos paramejorar el pronóstico de los pacientes. De manera paradójica la tamización expone a la población a daños y riesgos adicionales como sobrediagnóstico y sobretratamiento, como consecuencia de un examen falso positivo. Los países de altos ingresos han puesto en marcha programas organizados de detección temprana que han logrado disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente 2.2% anual (1). Esta reducción es atribuible a la tamización con mamografía, a la disponibilidad de terapias endocrinas, quimioterapia y a los recientesavances en cirugía y radioterapia, sin que sea posible desagregar el efecto que cada una de estas intervenciones aporta a la reducción de la mortalidad (2).

3.2 Efectividad de la mamografía como prueba de tamización

La efectividad de la mamografía como prueba (única o combinada) de tamización para la disminución de la mortalidad por cáncer de mama se empezó a evaluar desde 1960 en grandes estudios aleatorizados, cuyo desenlace principal fue la mortalidad por cáncer de mama. La validez de estos estudios ha sido cuestionada por vicios en los procedimientos de aleatorización, inconsistencias en el análisis por intención de tratar, evaluación de la causa de muerte, diferencias en varios reportes del mismo estudio, diferencias entre los reportes de los estudios y los registros de reportes, entre otros(3-6). Los resultados del seguimiento a 7 años de losensayos individuales se presentan en la TablaF. En el metanálisis desarrollado por Gotzche y cols.,2009 (4), los estudios con adecuada aleatorización que comparan tamización con mamografía (7-10) no muestran una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama de la tamización con mamografía contra 13 años de seguimiento clínico sin mamografía de tamización (RR 0.90, IC95% 95% 0.79-1.02). El efecto al agrupar los estudios con adecuada aleatorización (7-10) y los que tuvieron aleatorización inadecuada (11-13)muestra un efecto significativo en la mortalidad atribuible a cáncer de mama a los 13 años de seguimiento, RR 0.67, IC95% 0.67-0.83, sin embargo los autores presentan a la mortalidad por cáncer de mama como un desenlace poco confiable y sesgado en favor de la mamografía en atención a que los estudios que tuvieron una calidad adecuada en la aleatorización no encontraron una diferencia significativa en la mortalidad por cáncer incluyendo el cáncer de mama después de 10 años, RR 1.02, IC95% 0.95-1.10 o en todas las causas de mortalidad después de 13 años, RR 0.99, IC95% 0.95-1.03. De igual modo, presentan que hubo mayor número de tumorectomías y mastectomías en el grupo que estuvo expuesto a la tamización con mamografía, RR 1.31, IC95% 1.22-1.42, este desenlace fue medido en los estudios con aleatorización adecuada. El incremento en intervenciones radioterapéuticas también fue mayor en el grupo tamizado (4).

Una Revisión Sistemática de la Literatura de buena calidad publicada porGotzche y Nielsen en 2011(14), estima que la tamización con mamografía probablemente reduzca la mortalidad por cáncer de mama pero la magnitud del efecto es incierta.La tamización arroja resultados de tumores que no necesariamente se manifestan clínicamente oproducen la muerte; si bien es cierto lleva a una reducción de la mortalidad en el 15% hayun aumento de 30% en sobrediagnóstico y sobretratamiento, por lo cual no es claro si el cribado produce más daño que beneficio(5). Los resultadospor desenlaces se muestran en el Anexo 1.

3.3 Edad de inicio de la tamización con mamografía

No hay consenso acerca del valor de la tamización con mamografía para las mujeres de 40 a 49 años porque en esta población la incidencia de cáncer de mama es menor y la mamografía menos sensible. La reducción de la mortalidad por cáncer de mama es de 15 a 16%, aunque estos cálculos han sido criticados porque incluyen beneficios que se acumularon por la tamización antes de que esas mujeres cumplieran 50 años. Los dos estudios diseñados específicamente para evaluar la disminución de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años mostraron que no hubo una reducción significativa de la mortalidad luego de 10 a 14 años de seguimiento (RR 0.84, IC95% 0.74–0.95). En un ejercicio de evaluación del beneficio tardío contra los daños por los falsos positivos, la tamización rutinaria no debiera ser indicada en mujeres de 40 a 49 años, excepto cuando la decisión médico-paciente es compartida, con la declaración explícita de los potenciales daños y beneficios (15). La recomendación actual de las Guías de Práctica Clínica (GPC) es no recomendar la tamización con mamografía antes de los 50 años, sin embargo la Sociedad Americana de Cáncer (ACS por su sigla en inglés) considera que la tamización deber ser propuesta a mujeres a partir de los 40 años.

TABLA F. Resultados de la tamización con mamografía a los 7 años de seguimiento

Estudio	Año	Grupos de edad	Intervención	Control	Calidad Metodológica	OR (IC 95%) Mortalidad por cáncer de mama	OR (IC 95%) Mortalidad global
HIP (11)	1963	40-64	Mamografía + EC* (n=31,000)	Nada	Poco robusta	0.65 (0.49 - 0.86)	0.95 (0.87 - 1.04)
Malmö (12)	1976	> 44	Mamografía (n=21,088)	Nada	Adecuada	0.96 (0.68 - 1.35)	0.99 (0.93 - 1.05)
Koppaberg(16)	1977	40-74	Mamografía (n=39,051)	Nada	Poco robusta	0.66 (0.46 - 0.94)	1.03 (0.96 - 1.10)
Östergötland(16)	1978	> 40	Mamografía (n=39,034)	Nada	Poco robusta	0.77 (0.54 - 1.10)	0.99 (0.94 - 1.05)
Malmö 2 (12)	1978	45-50	Mamografía (n=9581)	Nada	Poco robusta	0.75 (0.46 - 1.24)	1.15 (0.99 - 1.33)
TEDBC Edinburgh (17)	1979	45 - 64	Mamografía + EC (n=22,926)	AE **(n=21,342)	Sesgada	0.83 (0.54 - 1.27)	Reducida
NBSS1 (18)	1980	40-49	Mamografía + EC (n=25,214)	EC inicial + AE(25,216)	Adecuada	1.36 (0.83 - 2.21)	1.02 (0.82 - 1.27)
NBSS2 (19)	1980	50-59	Mamografía + EC (n=19,711)	EC+AE (n=19,694)	Adecuada	0.97 (0.62 - 1.52)	1.01 (0.85 - 1.20)
Stockholm (12)	1981	40-64	Mamografía (n=38,525)	Nada (n=20.651)	Poco robusta	0.71 (0.47 - 1.07)	0.91 (0.85 - 0.99)
Göteborg (20)	1982	39-59	Mamografía (n=10,821/9903)	Nada (n=13101/15708)	Poco robusta	0.73/0.90 (0.26 - 2.00/0.53 - 1.54)	1.17 /0.91 (0.95 -1.439 /0.82 - 1.06)
UKCCR (10)	1991	39-41	Mamografía (n=53,884)	Nada (n=106,956)	Adecuada	0.83 (0.66 - 1.04)	0.97 (0.89 - 1.04)

Tomado de: Paesmans 2010 (21). EC*: Examen Clínico; AE*: Autoexamen.

La evidencia de resultados controversiales no ha dejado de lado la recomendación de realizar tamización con mamografía a los 50 años de edad en mujeres con riesgo promedio para desarrollar cáncer de mama (22-24), múltiples estudios han realizado la evaluación del intervalo de tiempo para la tamización, los resultados obtenidos se presentan de forma resumida en la Tabla F. Aunque los resultados difieren la mayoría de los autores está de acuerdo

en realizar tamización con mamografía cada 2 años entre los 50 y 69 años. En los países donde la tamización con mamografía inicia a los 40 años, el examen se debería realizar anualmente, dado que en este grupo de edad la tasa de crecimiento de los tumores es más alta. El examen anual previene 2 muertes adicionales por cáncer x 1000 mujeres tamizadas, no se asocia con incremento de la enfermedad avanzada en mayores de 50 años pero si en mujeres de 40 a 49 años: OR 1,35 (IC95% 1.01- 1.81). La guía para la detección temprana del cáncer de mama del INC, recomienda adicionalmente, la detección temprana en mujeres sintomáticas (22).

Características operativas de la mamografía:

Las sensibilidad de la mamografía es aproximadamente del 63% en mamas muy densas y 87% en mamas muy grasas, su especificidad está entre 87% y99%(22).

La mamografía digital como prueba diagnóstica y de tamización, fue aprobada desde el año 2000, por la Federal Drug Administration (FDA) para uso clínico en Estados Unidos de América, su empleo se ha ido extendiendo en forma progresiva pasando del 30% en 2006, al 70% en 2011 del total de mamografías tomadas en ese país. En Colombia no se dispone de datos, pero el uso de técnica digital en la adquisición de mamografías igualmente va en incremento.

El rendimiento de la mamografía digital ha sido evaluado en forma comparativa con la mamografía analógica en términos de sensibilidad y especificidad para detectar cáncer de mama. No existen muchos estudios que las comparen en forma extensa, pero la mayoría de los trabajos han mostrado que en general, al considerar en forma global ambas técnicas, las dos demuestran al menos igual exactitud diagnóstica, o otros, que la técnica digital permite un muy ligero incremento en la tasa de detección. (25-31). En la mayor cohorte descrita hasta ahora de casi 330.000 mujeres, con seguimiento a 12 meses (25) se encontró sensibilidad tanto para cáncer de mama invasivo como in-situ de 84% con mamografía digital, y de 81.9% con analógica, con especificidad del 90.4% y 91% respectivamente. Igualmente al analizar los diferentes subgrupos, se ha encontrado que con la mamografía digital existe una ligera mayor sensibilidad para detectar tumores malignos de la variedad de receptores estrogénicos negativos, y en el subgrupo de mujeres con parénquima extremadamente denso, características más frecuentes en mujeres jóvenes, que se refleja en mejor sensibilidad con mamografía digital que con analógica (82.4% versus 75.6%) en el grupo de mujeres de 40 -49 años. (25, 26, 28). Desventajas de las mamografías digitales no son muchas, y contradictorias entre los estudios, pero se han enunciado mayor tasa de rellanado (27), y en algunos ligera menor especificidad. EL Valor Predictivo Positivo (VPP) de ambas pruebas es igual (30, 31).

Considerando las condiciones actuales de desarrollo y disponibilidad tecnológica de Colombia, las dos clases de mamografía (digital y analógica) tienen un rendimiento muy similar para detectar cáncer de mama en las mujeres, teniendo solo en consideración el grupo mujeres de 40-49 años en el que la mamografía digital tiene una pequeña mejor sensibilidad.

3.4 Daños y riesgos de la tamización con mamografía

Un riesgo potencialmente importante es el sobrediagnóstico aunque no es clara la magnitud de este problema en el cáncer invasivo. Una persona sobrediagnosticada acumulará los efectos adversos de todas las intervenciones (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia) sin recibir beneficios(15).

El diagnóstico del carcinoma ductal in situ (CDIS), se conoció después de la introducción dela tamizaciónmamográfica y actualmente representa más del 25% de los cánceres de mama; el 90% de esta patología se identifica por imágenes. La mayoría de CDIS no se asocia a cáncer invasivo, sin embargo, la mayoría de estas pacientes son llevadas a tumorectomía con radioterapia y una importante proporción serán llevadas a mastectomía.

Otro daño es el dolor causado por la compresión de la mama durante el examen que es considerado de moderado a grave por el 20% a 30% de las mujeres. El cáncer de mama inducido por radiación se estima en 86 canceres de mama y 11 muertes por 100.000 mujeres tamizadas anualmente de 40 a 55 años de edad con una tasa de beneficio a riesgo de 4.5 a 1 en vidas salvadas y de 9.5 a 1 en años de vida ganados (15).

Recomendación
1. Se recomienda realizar tamización de base poblacional organizada mediante mamografía de dos proyecciones, cada dos años en mujeres de 50 a 69 años de edad, siempre incluido dentro de un programa de detección, diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer de mama. *Recomendación fuerte.*
2. No se recomienda realizar tamización de rutina con mamografía en mujeres de 40-49 años de edad. La decisión de iniciar tamización regular con mamografía cada dos años antes de los 50 años debe ser individual y debe tener en cuenta el contexto del paciente incluyendo sus valores en relación con beneficios y daños. *Recomendación fuerte.*
3. Se recomienda realizar detección tempraneen mujeres sintomáticas independientemente de su edad, utilizando las estrategias diagnósticas adecuadas que pueden incluir la mamografía o la ecografía. *Punto de buena práctica clínica*

Ver tablas de evidencia 3.1 a 3.10 (Anexo 3)

3.5 Indicaciones de mamografía digital

El contraste entre el tejido mamario y los tumores mamarios es mayor con la mamografía digital que con la analógica, en especial en mujeres con mamas densas. Los estudios demuestran mayor sensibilidad de la mamografía digital en relación con la mamografía analógica en mujeres jóvenes 57% versus 27% (p=0.0013) y en mujeres pre menopáusicas con mamas densas 53% versus 69% (p=0.031) (15).

3.6 Efectividad del autoexamen y del examen clínico como pruebas de tamización

La recomendación del autoexamen de mama fue ampliamente recomendada, sin embargo los estudios que conducidos para evaluar los resultados, no encontraron diferencias significativas entre el grupo tamizado y el grupo control. Los dos ensayos clínicos conducidos en Rusia y ShanGPC no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cáncer mamario entre quienes se realizaron el autoexamen y quienes no lo hicieron (RR 1.05, IC95% 0.90-1.24); casi eldoble de biopsias con resultados benignos se hicieron en el grupo de autoexamen comparado con el grupo control. Se concluyó con estos resultados que el autoexamen no disminuye la mortalidad por cáncer de mama(32).

El examen clínico de la mama ha sido evaluado solo o combinado con mamografía, el valor adicional que el examen clínico aporta a la mamografía para detección de cáncer es controversial, la recomendación de su uso puede variar entre Guías de Práctica Clínica (22, 23, 33). Un ensayo poblacional de examen clínico realizado por médicos combinado con autoexamen fue incluido en la Revisión Cochrane de autoexamen mamario, la intervención fue descontinuada por pobre seguimiento y sin que pudieran obtenerse conclusiones por lo tanto los beneficios y daños permanecen inciertos (32).El estudio de Sankaranarayanan (34) realizado en India, presenta en los hallazgos de la primera ronda trianual: 275 conglomerados que incluyeron 115.652 mujeres de 39 a 69 años. La asignación los grupos fue aleatoria, paraexamen clínico: 133 conglomerados 55.844 mujeres, en el grupo control: 142 conglomerados y 59.808 mujeres. Sensibilidad del examen clínico: 51.7%, IC95% 38.2-65; especificidad: 94.3%, IC95% 94.1-94.5, falsos positivos: 5.7%, IC95% 5.5-5.9, valor predictivo positivo (VPP) 1.%, IC95% 0.7-1.5.

3.7 Recomendaciones actuales de Guías de Práctica Clínica

Las recomendaciones internacionales descartan la mamografía de base a las menores de 40 años, todas ellas, recomiendan mamografía de tamización rutinaria para mujeres entre los 50 y 69 años con intervalos de uno a dos años con base en los datos de ensayos aleatorizados. Solamente las entidades estadounidenses hacen recomendaciones positivas para la mamografía de tamización en mujeres entre los 40 y 49 años y en mujeres de 70 años y más. Otras organizaciones concluyen que no hay evidencia suficiente para hacer una recomendación en favor o en contra de la tamización en estos grupos etáreos. Las recomendaciones para el examen clínico (EC) son paralelas a las de la mamografía con la excepción de que el grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos (USPSTF por su sigla en inglés) considera el examen clínico opcional; la Sociedad Americana de Cáncer (ACS por su sigla en inglés) recomienda que la tamización con examen clínico comience a los 20 años. El grupocanadiense de servicios preventivos (Canadian Task Force) y el Reino Unido recomiendan no enseñar a las mujeres el autoexamen. La ACS recomienda informar a las mujeres que se hagan el autoexamen en la tercera década y acerca de los potenciales beneficios y daños y consideran aceptable que decidan no practicarlo. La mamografía sigue siendo el pilar de la tamización de cáncer de mama, hay poca controversia de que la mamografía reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de mama en 23% en las mujeres entre los 50 y 69 años, aunque los daños asociados a los resultados falsos positivos y el sobrediagnóstico limitan el beneficio neto de la mamografía. Las mujeres entre 70 y 80 años pueden obtener un pequeño beneficio de la tamización pero en este grupo de edad aumenta el sobrediagnóstico así como otras causas de mortalidad. Aunque hay nuevos datos que sustentan una reducción de 16% en la mortalidad de cáncer de mama para mujeres entre los 40 y 49 años luego de 10 años de tamización el beneficio neto es menos persuasivo, en parte por su menor incidencia de cáncer de mama y porque la mamografía es menos sensible y específica en las mujeres menores de 50 años. Es particularmente importante informar a las mujeres en este grupo de edad acerca de su probabilidad de obtener un resultado falso positivo, de ser llevada a biopsia mamaria,así como acerca del cáncer de mama (15).

La mamografía digital es más sensible que la mamografía analógica sin que pierda su especificidad en mujeres jóvenes. Sin embargo, no se han demostrado mejorías en los desenlaces de cáncer de mama ni mejorías en exactitud diagnostica en mujeres mayores, así la mamografía digital tiene el mayor potencial de beneficio cuando se usa para la tamización de mujeres premenopáusicas con mamas densas, la Resonancia Magnética (RM) beneficia a las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, como las portadoras de mutación genética BRCA1 y BRCA2.

Recomendación
4. Se recomienda la realización del examen clínico de la mama a partir de los 40 años, como parte del examen clínico general de la mujer, por lo menos una vez al año con un método estandarizado y por parte de médicos debidamente entrenados, asegurando la referencia inmediata y oportuna a un sistema de diagnóstico adecuado, en el evento de haber detectado lesiones sospechosas. *Recomendación fuerte.*
5. Se recomienda la implementación de escenarios para la enseñanza del examen clínico de la mama, con el fin de generalizar y estandarizar la técnica. *Punto de buena práctica clínica.*
6. No se recomienda la realización del autoexamen de la mama como estrategia de tamización. Se recomienda la enseñanza del autoexamen como estrategia de concientización y autoconocimiento. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 3.11 a 3.18 (Anexo 3).

3.8 Consideraciones éticas en pruebas de tamización

El consentimiento informado es un requerimiento que ha sido olvidado, los médicos tienen el deber de informar a los

pacientes de los beneficios y daños de las intervenciones, este deber es aún más pertinente cuando se trata de personas sanas como mujeres que son invitadas a una mamografía de tamización y cuando una intervención puede llevar a daños serios. Por esta razón es indispensable que la información que se provee sea exacta y precisa, usualmente no reciben información confiable; están exagerados los beneficios y no se hace referencia al sobrediagnóstico ni otros efectos dañinos. Como consecuencia de esta situación muchas mujeres tienen unamala percepción, por lo tanto estarían dando su consentimiento de manera no informada. Se considera fundamental la elaboración de documentos que contengan información clave en tres aspectos: incluir la mejor evidencia disponible, presentar los datos en números absolutos; adicionalmente, reportar los beneficios y daños con el mismo denominador para que puedan ser comparados (32).

Referencias

1. Warner E. Clinical practice.Breast-cancer screening. N Engl J Med. 2011 Sep;365(11):1025-32. PubMed PMID: 21916640. eng.
2. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ. 2010;341:c3620. PubMed PMID: 20702548. Pubmed Central PMCID: PMC2920378. eng.
3. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2001 (4):CD001877. PubMed PMID: 11687128. eng.
4. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD001877. PubMed PMID: 19821284. eng.
5. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;Issue 1:Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub4.
6. Paesmans M, Ameye L, Moreau M, Rozenberg S. Breast cancer screening in the older woman: an effective way to reduce mortality? Maturitas. 2010 Jul;66(3):263-7. PubMed PMID: 20451335. eng.
7. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. CMAJ. 1992 Nov;147(10):1459-76. PubMed PMID: 1423087. Pubmed Central PMCID: PMC1336543. eng.
8. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. CMAJ. 1992 Nov;147(10):1477-88. PubMed PMID: 1423088. Pubmed Central PMCID: PMC1336544. eng.
9. Andersson I, Janzon L, Sigfússon BF. Mammographic breast cancer screening--a randomized trial in Malmö, Sweden.Maturitas. 1985 May;7(1):21-9. PubMed PMID: 2991708. eng.
10. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Dec;368(9552):2053-60. PubMed PMID: 17161727. eng.
11. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan.J Natl Cancer Inst Monogr. 1997 (22):27-30. PubMed PMID: 9709271. eng.
12. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet. 2002 Mar;359(9310):909-19. PubMed PMID: 11918907. eng.
13. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am. 2000 Jul;38(4):625-51. PubMed PMID: 10943268. eng.
14. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;Issue 1:Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub4.
15. Tice JA, Kerlikowske K. Screening and prevention of breast cancer in primary care. Prim Care. 2009 Sep;36(3):533-58. PubMed PMID: 19616154. eng.
16. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am. 2000 Jul;38:625-51. PubMed PMID: 10943268. eng.
17. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest APM, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. The Lancet. 1999;353(9168):1903-8. PubMed PMID: S0140-6736(98)07413-3.
18. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. Ann Intern Med. 2002 Sep;137:305-12. PubMed PMID: 12204013. eng.
19. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. J Natl Cancer Inst. 2000 Sep;92:1490-9. PubMed PMID: 10995804. eng.
20. Bjurstam N, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial.Cancer. 2003 May;97(10):2387-96. PubMed PMID: 12733136. eng.
21. Paesmans M, Ameye L, Moreau M, Rozenberg S. Breast cancer screening in the older woman: an effective way to reduce mortality? Maturitas. 2010 Jul;66:263-7. PubMed PMID: 20451335. eng.
22. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Bogotá: INC; 2006.
23. Ministry of Health Malaysia. Management of breast cancer. Malaysia: Academy of Medicine of Malaysia; 2010.
24. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009 Nov;151(10):727-37, W237-42. PubMed PMID: 19920273. Pubmed Central PMCID: PMC2972726. eng.

25. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. Ann Intern Med. 2011 Oct;155(8):493-502. PubMed PMID: 22007043. eng.
26. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. N Engl J Med. 2005 Oct;353(17):1773-83. PubMed PMID: 16169887. eng.
27. Hambly NM, McNicholas MM, Phelan N, Hargaden GC, O'Doherty A, Flanagan FL. Comparison of digital mammography and screen-film mammography in breast cancer screening: a review in the Irish breast screening program. AJR Am J Roentgenol. 2009 Oct;193(4):1010-8. PubMed PMID: 19770323. eng.
28. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. Radiology. 2008 Feb;246(2):376-83. PubMed PMID: 18227537. Pubmed Central PMCID: PMC2659550. eng.
29. Vinnicombe S, Pinto Pereira SM, McCormack VA, Shiel S, Perry N, Dos Santos Silva IM. Full-field digital versus screen-film mammography: comparison within the UK breast screening program and systematic review of published data. Radiology. 2009 May;251(2):347-58. PubMed PMID: 19401569. eng.
30. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. Radiology. 2007 Sep;244(3):708-17. PubMed PMID: 17709826. eng.
31. Skaane P. Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. Acta Radiol. 2009 Jan;50(1):3-14. PubMed PMID: 19037825. eng.
32. Brodersen J, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. The benefits and harms of screening for cancer with a focus on breast screening. Pol Arch Med Wewn. 2010 Mar;120(3):89-94. PubMed PMID: 20332715. eng.
33. Force UPST. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009 Nov;151(10):716-26, W-236. PubMed PMID: 19920272. eng.
34. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Prabhakar J, Augustine P, et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. J Natl Cancer Inst. 2011 Oct;103(19):1476-80. PubMed PMID: 21862730. eng.

Capítulo 4

Estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo

4.1 Población de alto riesgo

4.2 Recomendaciones para la detección temprana en mujeres de riesgo alto

4.3 Indicaciones para solicitar estudio genético BRCA1 y 2 (criterios de Adelaida)

4. Estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo

4.1 Población de alto riesgo

Cerca del 75% de las mujeres que desarrollan cáncer de seno, no tienen factores de riesgo conocidos para la enfermedad aparte de ser mujeres y tener cierta edad. El riesgo de desarrollar cáncer de mama se puede clasificar en tres categorías: alto, medio y bajo, basados en el riesgo acumulado de desarrollarlo a través de la vida(1, 2)

- Riesgo alto: riesgo acumulado mayor del 30%, o mujer portadora de mutación genética conocida de riesgo.
- Riesgo medio: riesgo acumulado17-30%.
- Riesgo bajo: es el de la población general, que tiene un riesgo acumulado menor de 17%.

Se considera una mujer de alto riesgo para cáncer de mama si tiene uno o más de las siguientes antecedentes(1-3):

- Portadora de mutación genética conocida BRCA1, BRCA2 (RR: 10-32), PTEN, síndrome de Li Fraumeni, etc.
- Mujer con antecedente familiar en primer grado de mutación genética conocida (riesgo del 50 % de ser portadoras de la mutación).
- Antecedente de radioterapia sobre la pared del tórax a una edad menor de 30 años (RR: 7-17).
- Riesgo en el transcurso de la vida >30% estimado por alguno de los modelos existentes (GPCl. BRCAPRO, BOADICEA, Tyrer-Cuzicky otros).

Las mujeres de riesgo alto tienden a tener tumores más agresivos, de crecimiento más rápido, con diagnostico de la enfermedad a edad temprana, que en ocasiones son difíciles de identificar en la mamografía(por el menor rendimiento de esta prueba en mujeres jóvenes con mamas densas (4).

Se considera una mujer de riesgo medio para cáncer de mama si tiene uno o más de los siguientes antecedentes (5, 6):

- Antecedente familiar de cáncer de mama en primer grado sin mutación genética conocida; un familiar en primer grado (RR: 1.5-2); dos familiares en primer grado (RR: 3), tres familiares en primer grado (RR:4)
- Biopsias mamarias previas cuyo resultado muestre atipias (RR:4.5-5)
- Diagnostico histológico de neoplasia lobulillar *in situ* (RR: 8-12)
- Densidad mamaria mayor al 75% (RR:5).
- Antecedente personal de cáncer de mama, incluyendo carcinoma ductal *insitu.*

Se considera mujeres de riesgo bajo o estándar, a la población general que no cumple ninguno de los anteriores enunciados.

4.2 Recomendaciones para la detección temprana en mujeres de riesgo alto:

Recomendación
7. Se recomienda alguna de estas medidas para disminuir la probabilidad de cáncer de mama en mujeres del grupo de alto riesgo: • Mastectomía bilateral profiláctica • Ooforectomía bilateral • Uso de tamoxifeno o raloxifeno *Recomendación fuerte. Calidad de evidencia: Baja.*
8. Se recomienda considerar cada caso de manera individual (edad, paridad, tipo de mama) y discutir ampliamente con la mujer hasta encontrar la estrategia más adecuada. *Punto de buena práctica clínica.*
9. Se recomienda realizar anualmente resonancia magnética con contraste en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama. *Recomendación fuerte.*
10. Se recomienda reemplazar el uso de la resonancia magnética en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama con las pruebas de mamografía más ecografía cuando la resonancia no esté disponible o cuando hay contraindicación para realizarla (falla renal crónica severa o claustrofobia). *Recomendación fuerte. Consenso formal del grupo desarrollador.*
11. En el grupo de mujeres de riesgo medio, se recomienda realizar tamización imagenológica anual desde los 30 años con mamografía y sustituir la RM por ecografía anual, además del examen clínico de la mama. *Recomendación fuerte. Consenso formal del grupo desarrollador.*

Ver tablas de evidencia 4.1 a 4.29 (Anexo 4)

Para mujeres portadoras de mutación genética BRCA 1 y/o 2 y las otras que se encuentran dentro del grupo de alto riesgo, la medida que más disminuye el riesgo de sufrir la enfermedad es la mastectomía se recomienda como primera opción de tratamiento mastectomía bilateral profiláctica, ooforectomía o quimioprevención con un modulador selectivo de receptores estrogénicos como el tamoxifeno (3, 7, 8). Cuando la opción quirúrgica no es aceptada por la paciente o esta contraindicada por comorbilidades de la misma se debe iniciar detección imaginológica anual con mamografía, sumado a resonancia magnética contrastada de mama. Se pueden realizar estos dos estudios en forma simultánea, o en forma alternante cada 6 meses (1-3, 5, 7).

La edad superior hasta donde se debe realizar el tamizaje no se puede definir con la evidencia disponible (3).

Se puede remplazar el uso de la RM con ecografía más ecografía, cuando la RM no este disponible o cuando este contraindicada.

No se deberá practicar mamografía en el subgrupo de mujeres portadores del p53 (Síndrome de Li-Fraumeni), por la preocupación de desarrollo de neoplasia inducida por radiación en estas pacientes (1, 3). Recomendamos se emplee la estrategia de RM contrastada y ecografía anuales en estas mujeres.

En el grupo de mujeres de riesgo medio, se debe realizar tamizaje imagenológico anual desde los 30 años con mamografía y sustituir la RM por ecografía anual, además del examen clínico de la mama.

No hay estudios que demuestren que estas recomendaciones reduzcan la mortalidad por cáncer de mama en este subgrupo de mujeres. Los estudios observacionales muestran que la combinación mamografía–resonancia

magnética es superior a la combinación mamografía- ecografía, mamografía sola o ecografía sola, para detección de cáncer de seno (8-13). Esta combinación detecta tumores más pequeños, potencialmente de mejor pronóstico.

Adicionar RM contrastada al tamizaje mamográfico incrementa los falsos positivos, y el número de biopsias en esta población, pero esto tiende a igualarse con los valores del tamizaje estándar a mayor cantidad de rondas que se vayan desarrollando.

4.3 Indicaciones para solicitar estudio genético BRCA1 y 2 (criterios de Adelaida) (4)

Factor	Criterio
Historia de cáncer de mama	Una mujer menor de 30 años con cáncer de mama, o 2 familiares en primer grado con cáncer de mama menores de 40 años, o 3 familiares en primer grado con cáncer de mama menores de 50 años, o 4 familiares en primer grado con cáncer de mama menores de 60 años o 6 familiares a cualquier edad
Historia de cáncer de mama y ovario en diferentes personas	Una mujer con cáncer de mama a cualquier edad con un antecedente familiar en primer grado de cáncer de mama a una edad menor a 50 años, o una mujer con cáncer de ovario a cualquier edad con un antecedente familiar en primer grado de cáncer de mama a una edad menor a 50 años
Historia de cáncer de ovario solamente	Dos familiares en primer grado con cáncer de ovario a cualquier edad, o una mujer a cualquier edad con cáncer de ovario bilateral o con cáncer de ovario recurrente después de 2 años del diagnostico inicial, o una mujer con cáncer de ovario menor de 40 años
Historia de múltiples y diferentes canceres primarios	Una persona con cáncer de mama u ovario menor de 50 años y que sea diagnosticada con un segundo cáncer relacionado a BRCAa cualquier edad: mama, ovario, endometrio, colon, intestino, gástrico, vía biliar, pancreático, próstata, melanoma o sarcoma
Cáncer de mama en un hombre	Un hombre con cáncer de mama a cualquier edad
Ancestro Judío Ashkenazi	Una persona Judía-Ashkenazi con cáncer de mama o cáncer de ovario.

Referencias

1. Gilbert FJ. Breast cancer screening in high risk women.Cancer Imaging. 2008;8 Spec No A:S6-9. PubMed PMID: 18852075. Pubmed Central PMCID: PMC2582500. eng.
2. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007 2007 Mar-Apr;57(2):75-89. PubMed PMID: 17392385. eng.
3. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010 May;46(8):1296-316. PubMed PMID: 20304629. eng.
4. James PA, Doherty R, Harris M, Mukesh BN, Milner A, Young MA, et al. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. J Clin Oncol. 2006 Feb;24(4):707-15. PubMed PMID: 16446345. eng.
5. Warner E. Clinical practice.Breast-cancer screening. N Engl J Med. 2011 Sep;365(11):1025-32. PubMed PMID: 21916640. eng.
6. Sickles EA. The use of breast imaging to screen women at high risk for cancer. Radiol Clin North Am. 2010 Sep;48(5):859-78. PubMed PMID: 20868890. eng.
7. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. Eur J Cancer. 2007 Sep;43(13):1905-17. PubMed PMID: 17681781. eng.
8. Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011 Mar;38(1):149-58, viii-ix. PubMed PMID: 21419331. eng.
9. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008 May;299(18):2151-63. PubMed PMID: 18477782. Pubmed Central PMCID: PMC2718688. eng.
10. Le-Petross HT, Shetty MK. Magnetic resonance imaging and breast ultrasonography as an adjunct to mammographic screening in high-risk patients. Semin Ultrasound CT MR. 2011 Aug;32(4):266-72. PubMed PMID: 21782116. eng.
11. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA. 2012 Apr;307(13):1394-404. PubMed PMID: 22474203. eng.
12. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Ann Intern Med. 2008 May;148(9):671-9. PubMed PMID: 18458280. eng.

13. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. Acad Radiol. 2008 Dec;15(12):1590-5. PubMed PMID: 19000876. eng.

Capítulo 5

Carcinoma Ductal in Situ

5.1 Introducción
5.2 Estadificación-Resonancia Magnética
5.3 Tratamiento quirúrgico en CDIS
5.4 Márgenes quirúrgicos
5.5 Ganglio centinela
5.6 Radioterapia
5.7 Terapia Hormonal
5.8 Seguimiento

5. Carcinoma Ductal in Situ

5.1 Introducción

El carcinoma ductal in situ (CDIS) de la mama es la proliferación de células epiteliales ductales malignas, las cuales no han sobrepasado la membrana basal. Se considera un grupo de lesiones heterogéneo con una capacidad diversa de progresar a carcinoma invasivo y un rango amplio de opciones de tratamiento (1).Antes del empleo generalizado de la mamografía en países con programas de tamización, solo el 3% al 5% de los cánceres mamarios eran CDIS (2) . En la actualidad en los Estados Unidos de América aproximadamente el 27% de todos los cánceres de mama son CDIS(3). En Colombia según datos del anuario estadísticos del Instituto Nacional de Cancerología de pacientes atendidos en este hospital en el año2009 solo el 4.1% eran CDIS (4).

5.2 Estadificación-Resonancia Magnética

El interés en identificar multifocalidad y multicentricidad de las lesiones y presencia de cánceres ocultos contralaterales ha incrementado el uso dela RM teniendo en cuenta la alta sensibilidad (75-100%) y especificidad (82- 100%) (5, 6). La revisión sistemática de Schmitz y cols., 2009(6) evaluó el rendimiento diagnóstico de la RM para la detección y caracterización de CDIS sin componente microinvasivo, incluyó 26 estudios, la sensibilidad de la prueba fue 84% (rango 58%a 100%).La sensibilidad en lesiones de alto grado fue95% (rango 63% a 100%), lesiones de grado intermedio 85% (rango 68% a 100%) y en lesiones de bajo grado 71% (rango 50 a 79%). La especificidad de la RM en CDIS fue reportada en 2 estudios 74% (rango 67 a 90%).Varias publicaciones describen la capacidad de la RM en detectar CDIS, especialmente de alto grado. A medida que aumenta el grado nuclear se reduce la sensibilidad de la mamografía y aumenta la de la RM(7). Para la identificación lesiones contralaterales ocultas una revisión sistemática publicada por Brennan, 2009,evaluó el rendimiento de la RM en mujeres con cáncer de mama recién diagnosticadas, el VPP fue, 47.9%; IC95%, 31.8% - 64.6%.La RM identificó un número importante de lesiones pero tiene limitaciones para discriminar entre lesiones benignas y malignas.(8). La RM tiene mayor exactitud en el CDIS para la evaluación del tamaño tumoral y el componente intraductal extenso pero puede subestimar entre un17 a 28% y sobreestimar lesiones entre un 11 a 28% (9).

El metaanálisis de Plana. N., y cols., 2012(10)tuvo como objetivo estimar la exactitud diagnóstica y el impacto de la RM en el manejo quirúrgico. Incluyó 50 estudios (10811 mujeres). La RM detectó un 20% de enfermedad ipsilateral adicional (multifocal o multicéntrica) y5.5% contralateral. La mayoría de estudios primarios tienen importantes limitaciones metodológicas por tratarse frecuentemente de series de casos retrospectivas, además de la amplia heterogeneidad, explicada entre otras causas por el tipo de tecnología utilizada; los equipos de campo magnético de alta intensidad (1.5T) tienen menores tasas de falsos positivos respecto a los de < 1.5T. El VPP para lesiones ipsilaterales fue 67%; IC 95%59% -74% y se incrementa con dispositivos ≥1.5 T a VPP 75% ; IC 95% 64 -83%, en lesiones contralaterales el VPP fue 37%; IC 95% 27-47%). Los resultados verdaderos positivos de la RM condujeron a la conversión de una resección local amplia a cirugías más extensas en un 12.8% de mujeres, mientras que enel 6.3%se realizaron procedimientos innecesarios (reporte falso positivo).Los hallazgos de laRM conllevan a cirugías más extensas;sin que se haya demostrado el impacto en desenlaces clínicos relevantes.

Houssami y cols., 2008 (11) realizaron un metaanálisis con19 estudios (n=2 610) para la detección de lesiones multicéntricas y multifocales no detectadas con otras imágenes diagnósticas convencionales. La RM identificó un 16% de enfermedad adicional en mujeres con cáncer de mama (rango 6% a 34%). El valor predictivo positivo VPP fue 66%; IC 95% 52-77%). La tasa de conversión de una cirugía conservadora a mastectomía fue 8.1% ; IC 95%5.9 - 11.3.El 1.1%;IC 95%, 0.3 - 3.6 de las mujeres fueron llevadas a mastectomía por los hallazgos de la RM sin tener

hallazgos adicionales de malignidad en el estudio histológico definitivo. La heterogeneidad de los estudios es alta al igual que en estudio de Plana, N., y cols. Los autores concluyen que la RM conlleva a cirugías más radicales con un número importante de falsos positivos. El estudio no reporta información sobre el impacto en desenlaces como beneficio en la supervivencia derivado de detección de lesiones no aparentes con otros métodos diagnósticos o en la habilidad del cirujano para lograr márgenes libres.

Los metaanálisis de Plana y cols y Houssami y cols (10, 11) proveen evidencia indirecta para el escenario estricto de pacientes con CDIS, teniendo en cuenta que el CDIS y el cáncer invasivo tienen patrones imaginológicos diferentes en la RM(5)y la prueba diagnóstica modifica sus características operativas. De otra parte la mayoría de estudios corresponden aseries de casos heterogéneas y solo unos cuantos estudios incluidos tenían representación de población con CDIS con pequeños tamaños de muestra. Ambos metaanálisis, aunque bien conducidos, tienen como limitación más importante la baja calidad de los estudios primarios, lo que conllevaría a sobreestimarla exactitud diagnóstica de la RM. Miller y cols., (12) registran la experiencia en una institución (414 pacientes),y describen el incremento en el uso de la RM en la evaluación preoperatoria de pacientes con cáncer de mama en diferentes estadios excepto el estadio IV, entre el año 2002 y el 2009, el uso de RM se incrementó del 9% al 75%. Las pacientes a quienes se les realizó RM tuvieron mayor probabilidad de ser llevadas a mastectomía comparado con quienes no se realizaron RM (43% y 28%, respectivamente; P=0.002), OR 1.8; IC 95% 1.1 -3.2. No se documentaron diferencias en el número de reintervenciones quirúrgicas derivadas de márgenes cercanos o positivos(14% con RM; 18% sin RM, P=034).Después de la cirugía conservadora de la mama con seguimiento mediano de 25 meses no hubo diferenciasen la tasa de recurrencia de cáncer de mama ipsilateral (P=013). Estos resultados asociados al incremento del costo de la RM y los procedimientos diagnósticos adicionales, como biopsias, señalan que no estaría indicada la RM en la evaluación preoperatoria rutinaria de pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, recién diagnosticadas.

Las publicaciones de Miller 2012(12),Shiraishi 2003(13), Francescutti (14) 2002, Menell 2005 (15), son consistentes en mostrar el alto rendimiento de la RM en la identificación de lesiones ipsilaterales y contralaterales, otras publicaciones reportan las desventajas de la RM en términos de incremento en la tasa de mastectomías y resecciones más amplias, sin beneficio en los desenlaces quirúrgicos relacionados con tasas de reintervención y márgenes negativos. (16-18)

El estudio de Kropcho y cols2011 (16) describe los resultados de la RM en la evaluación preoperatoria en pacientes con CDIS, reporta tasas de mastectomía más altas en el grupo de pacientes con RM comparado con quienes no tenían RM (17.7%vs 4.1%, P=0.004). A pesar de la alta correlación entre la RM y la histopatología en el tamaño tumoral, la RM sobreestima o subestima el tamaño del tumor en el 70% de los casos. En el estudio los investigadores no encontraron un resultado favorable de la RM en la obtención de márgenes libres de tumor (30.7% versus 24.7%;P=0.41).Itakura y cols2011(17), reportan el impacto de la RM en el tratamiento quirúrgico con mayor frecuencia de mastectomía y biopsia de ganglio centinela en pacientes con RM preoperatoria (45% versus 14%, P<0.001; y 47% versus 23%, P= 0.004, respectivamente); sin diferenciasen el número de reintervenciones ni en márgenes libres de tumor.

El COMICE (Comparative Effectiveness of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer) Turnbull y cols., 2010 (19),es el único ensayo clínico aleatorizado que compara la adición de RM a la triple evaluación convencional (mamografía, ultrasonografía y biopsia),en la estadificación loco regional y la reducción de tasas de reintervención, ya sea resección local o mastectomía futura, en seguimiento a 6 meses. Incluyó pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama primario confirmado por biopsia y que estaban programadas para cirugía conservadora. Los resultados no mostraron diferenciasen la tasa de reintervención, 19% en ambos grupos, OR 0.96 ; IC 95% 0-75- 1.24; P= 0.77.Los autores consideran que la RM sería innecesaria en esta población de pacientes.

No existe suficiente evidencia para recomendar como estudio de rutina la RM en la evaluación preoperatoria de pacientes con diagnóstico de CDIS. En la mayoría de pacientes con carcinoma ductal in situ los hallazgos del examen físico, la mamografía y la ultrasonografía son suficientes para tomar la decisión sobre la cirugía conservadora de la mama. La RM en la evaluación preoperatoria en pacientes con CDIS no estaría indicada hasta que los beneficios sean evaluados de manera prospectiva en estudios bien conducidos. No se ha demostrado que en las pacientes con CD Isla identificación temprana ó la identificación de multicentricidad o multifocalidad como hallazgo prequirúrgico, conduzca a mejorar la supervivencia. No hay evidencia que permita concluir que la RM aumenta la probabilidad de obtener márgenes libres de tumor, reduzca las reintervenciones o la tasa de recaídas. Las pacientes deben tener información sobre las limitaciones en el beneficio de la RM y las consecuencias de los resultados falsos positivos, incluyendo estudios adicionales y cirugías más radicales(20).

Recomendación
12. No se recomienda el uso rutinario de resonancia magnética en la evaluación preoperatoria de pacientes con diagnostico de carcinoma ductal in situ confirmado por biopsia. *Recomendación fuerte.*
13. Se sugiere realizar resonancia magnética en pacientes con CDIS cuando: • Existe discrepancia en la extensión de la enfermedad por examen clínico, evaluación de mamografía y ultrasonografía para planear el tratamiento. • Existe aumento de la densidad mamaria que no permite con los hallazgos de la mamografía descartar enfermedad multicéntrica y enfermedad bilateral. *Recomendación débil.*

Ver tablas de evidencia 5.1 a 5.13 (Anexo 5)

5.3 Tratamiento quirúrgico en CDIS

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen mastectomía versus tratamiento conservador de la mama (cuadrantectomía mas radioterapia) en pacientes con CDIS y es poco probable que se desarrollen en un futuro. Lo anterior se debe a la evidencia contundente que existe en el carcinoma invasivo respecto a la equivalencia en cuanto a supervivencia global cuando se compara mastectomía versus tratamiento conservador de la mama, datos que se han extrapolado al tratamiento del CDIS. Los estudios NSABP B-17, EORTC 10853, el estudio de Reino Unido y el estudio Sueco han demostrado que la resección local mas radioterapia en pacientes con márgenes negativos da un excelente control local en pacientes con CDIS. Además se han encontrado tasas de supervivencia específica por cáncer a 15 años del 98% para pacientes con CDIS tratadas con cirugía y radioterapia.(21)
Las indicaciones de mastectomía en pacientes con CDIS son: CDIS metacéntrico, microcalcificaciones sospechosas difusas en toda la mama, área de microcalcificaciones extensa que amerite una resección de tejido mamario muy amplia con pobre resultado estético e imposibilidad de recibir radioterapia en el postoperatorio. (22)

5.4 Márgenes quirúrgicos

La resección completa de la lesión tumoral minimiza el riesgo de recurrencia, pero la amplitud de los márgenes de resección en cirugía conservadora de la mama presenta controversias y no existe acuerdo acerca de cuál es el margen óptimo.

La GuíaNICE2009 (23) resume la evidencia disponible citando 32 estudios observacionales, aclarando que ninguno de ellos fue diseñado para responder la pregunta sobre el margen de seguridad mínimo en pacientes con CDIS,

llevadas a cirugía conservadora de la mama. Los resultados de los diferentes estudios son difíciles de comparar pues varían en la definición de amplitud de los márgenes y en otros factores como la presencia de cointervenciones y tiempos de seguimiento. No existe consistencia acerca de los márgenes óptimos libres de tumor pero la mayoría de los autores están de acuerdo en que los márgenes que contienen células tumorales se asocian con recurrencia local o aumentan el riesgo de cáncer residual. Algunos estudios describen una relación lineal entre la amplitud de los márgenes y la recurrencia. Existe acuerdo acerca de que el riesgo de recurrencia local se reduce con márgenes amplios, más de 10mm de tejido libre de tumor, pero existe evidencia conflictiva acerca de los márgenes amplios y si estos podrían reemplazar la radioterapia.

Aunque el menor riesgo de recurrencia local se observa con márgenes mayores de 10 mm (24) y se acepta ampliamente que estos son negativos, podría resultar en una resección excesiva, conllevando a pobres resultados cosméticos. Actualmente en la literatura se definen márgenes libres desde la no presencia de células tumorales en contacto con el borde dela tinta en el espécimen quirúrgico, hasta varios milímetros de tejido mamario normal. Cuando se encuentran márgenes menores de 2mm se deben considerar varios factores para tomar la decisión de reintervención, entre ellos la edad de la paciente, el tamaño tumoral y el grado histológico. Cuando se obtienen márgenes de 2mm o mayores las tasas de recurrencia local pueden estar cercanas al 2%, en pacientes que reciben radioterapia adyuvante. (23)

Dos metanálisis evalúan la amplitud de los márgenes de resección en pacientes con CDIS. Dunne M y cols., 2009(25), incluyen 22 estudios y reportan una reducción de riesgo de 47% para recaída tumoral ipsilateral, OR0.53 (IC 95% 0.26 - 0.96) al comparar márgenes mayores de 2mm con márgenes menores de 2 mm, en mujeres con carcinoma ductal in situ llevadas a cirugía conservadora de la mama más radioterapia y no mostraron diferencias entre márgenes mayores o iguales a 5 mm con márgenes de 2mmOR 1.51 (IC95%0.51 -5.04). En el mismo estudio se observa el beneficio al comparar márgenes negativos con márgenes positivos OR 0.36 (IC 95%0.27 -0.47) y con márgenescercanosOR0.59 (IC 95%0.42 - 0.83),o desconocidosOR0.56 (IC 95% , 0.36 - 0.87).El metaanálisis agregó resultados de estudios observacionales y experimentales y tiene riesgo de sesgo. Las diferentes estrategias para administrar radioterapia de refuerzo en los estudios y las diferencias en la distribución por edad podrían enmascarar el beneficio de márgenes negativos más amplios. No se pudieron extraer datos de algunos estudios y no se puede excluir que estos datos modifiquen las estimaciones. Los resultados recientes del estudio de Wang y cols 2012(26)sugiere márgenes más amplios de resección. Incluyeron 21 estudios para evaluar la recurrencia tumoral ipsilateral en pacientes con CDIS y cirugía conservadora de la mama con y sin radioterapia, con un rango ende seguimiento de 43 a 132 meses. En pacientes que recibieron radioterapia los márgenes negativos redujeron el riesgo de recurrencia tumoral en la mama ipsilateral en un 54% OR 0.46 (intervalo de credibilidad 95%[ICr] = 0.35 - 0.59), y en pacientes sin radioterapia la reducción del riesgo fue 66%, OR0.34 (ICr 95% = 0.24 - 0.47). Al comparar pacientes con márgenes negativos con pacientes con márgenes positivos, el riesgo de recaída tumoral en la mama ipsilateral fue menor: márgenes negativos >0 mm, OR = 0.45 (ICr 95% 0.38 - 0.53); >2 mm, OR = 0.38, (ICr 95%0.28 - 0.51); >5 mm, OR = 0.55,(ICr 95% 0.15 - 1.30); y >10 mm, OR 0.17, (ICr 95%0.12 - 0.24).Los márgenes negativos de 10 mm o más reducen el riesgo de recaída tumoral ipsilateral en un54%, OR0.46(ICr 95%0.29 -0.69) comparado con márgenes negativos mayores de 2 mm. Las comparaciones entre márgenes de resección de 5 mm y márgenesde 2 mm o de 10 mm no fueron conclusivas porque solo 2 estudiosdescribían recaída tumoral en la mama ipsilateral conmárgenesmayores de 5 mm. Los autores describen una probabilidadde 0.96 de que el margen negativo mayor de 10 mm sea la mejor opción comparado con otros umbrales de márgenes para reducción de recaída local. El estudiotambién presenta riesgo de sesgo. Se requieren más estudios parasaber si éste margen es el ideal.

El cirujano debe evaluar en la cirugía conservadora de la mama, la resección de la mínima cantidad de tejido que ofrezca las menores tasas de recaída locoregional y resultados cosméticos aceptables. Dada la historia natural de la enfermedad es necesario hacer seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto en la supervivencia global.

Recomendación
14. En las pacientes con carcinoma ductal in situ tratadas con cirugía conservadora de la mama se recomiendan márgenes de resección quirúrgica mínimo de 2mm. *Recomendación fuerte.*
15. Se debe considerar la reintervención (ampliación de márgenes) si los márgenes son menores de 2 mm, discutiendo los riesgos y beneficios con la paciente. *Recomendación fuerte.*

Ver tablas de evidencia 5.14 a 5.18 (Anexo 5)

5.5 Ganglio centinela

La evidencia sugiere la realización de biopsia de ganglio centinela en pacientes con alto riesgo de componente invasivo: masa palpable, carcinoma ductal de alto grado, tamaño tumoral grande o presencia de comedonecrosis(27-30).La indicación de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS ha sido controversial. Ansari y cols 2008 (27)en un metaanálisis de 22 estudios observacionales estimaron la incidencia de metástasis al ganglio centinela en pacientes con diagnóstico prequirúrgico de CDIS, en 7.4% (IC 95% 6.2% -8.9%) comparado con3.7% (IC 95% 2.8-4.8) en pacientes con diagnóstico definitivo de CDIS (confirmación por patología del especimen de la resección quirúrgica). Las pacientes llevadas a mastectomía por CDIS multicéntrico o extenso deben tener biopsia de ganglio centinela dado el riesgo de reporte de componente invasivo en la patología definitiva por la imposibilidad de poder realizar ganglio centinela postmastectomía.(23, 31) .

La serie de casos prospectiva más grande publicada es la de Intra2008(32)que presenta la experiencia de10 años en 864 pacientes con CDIS sin componente microinvasivo, en el Instituto Europeo de Oncología y actualiza la publicación de 2003que reunía solo una tercera parte de las pacientes. Este primer reporte señalaba una frecuencia de metástasis en el ganglio centinela de3.1%;en contraste, la información publicada en2008describe una frecuencia de1.4%. En seguimiento mediano a 41 meses (rango 0.5 a 73 meses) se observaron 2 metástasis loco regionales y una metástasis a distancia. Los autores no recomiendan como procedimiento estándar la realización de biopsia de ganglio centinela en todos las pacientes con CDIS y se propone la realización de biopsia cuando exista incertidumbre acerca de la presencia de focos invasivos locales en la histología definitiva. En casos de mastectomía la biopsia de ganglio centinela es mandatoria.

Otras series de casos han sido publicadas en los últimos años (30, 33-35), algunas evalúan la frecuencia de ganglio centinela positivo en pacientes con diagnóstico de CDIS en la patología definitiva (postoperatorio), mientras que otras reportan la frecuencia en pacientes con diagnóstico preoperatorio inicial de CDIS por biopsia con aguja gruesa. La serie de casos de Miyake y cols 2011(36), con 103 pacientes reporta un 1.9% de positividad para ganglio centinela. En el análisis multivariado los factores predictores de componente invasivo fueron masa palpable OR 4.01 (IC 95% 1.39-11.9)y tamaño tumoral 2 cm o mayor OR 4.5(IC 95% 1.32 -15.3. Tada y cols 2010(34)encontraron una frecuencia más baja 0.39% y la comparan con la frecuencia de ganglio centinela positivo en pacientes con lesiones invasivas con componente intraductal, en quienes identificaron6.2% de positividad (P <0.001);con estos datos recomiendan suspender la práctica de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS sin componente microinvasivo. El estudio de Son y cols2011(33)describe una frecuencia de positividad de ganglio centinela del 1.5%, aun cuando el 37.1% de las pacientes tenían componente invasivo o microinvasivo en la patología definitiva. En esta publicación los factores predictores de cáncer invasivo en la patología definitiva fueron tamaño tumoral≥ 2.5 cm y sobreexpresión de HER2. Doyle 2009(35) reporta ganglio centinela positivo en el4.9% y presencia de carcinoma invasivo en el especimen final37.9%,Una revisión de Tuttle y cols 2010(37) incluye 50 estudios, reporta incidencia

de ganglio centinela positivo en el 4.8% de pacientes con CDIS y 9.3% cuando hay presencia de microinvasión. Los estudios tienen múltiples limitaciones metodológicas, la mayoría son retrospectivos, presentan sesgos de selección y algunos no tienen definiciones claras sobre cuando se considera un ganglio centinela positivo para metástasis. A pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios primarios y de la conducción de revisión, los autores concluyen que la frecuencia de ganglio centinela positivo es baja en pacientes con CDIS sin microinvasión y que es probable que no afecte desenlaces importantes.

Recomendación
16. No se recomienda la realización de biopsia de ganglio centinela de rutina en pacientes con diagnostico preoperatorio de carcinoma ductal in situ a quienes se les realiza cirugía conservadora de la mama. *Recomendación fuerte.*
17. Se recomienda realizar biopsia de ganglio centinela a pacientes con carcinoma ductal in situ con alto riesgo de enfermedad invasiva (masa palpable, alto grado nuclear o componente de comedonecrosis). *Recomendación fuerte.*
18. Se recomienda biopsia de ganglio centinela a todas las pacientes con carcinoma ductal in situ llevadas a mastectomía. *Recomendación fuerte.*

Ver tablas de evidencia 5.19 a 5.31 (Anexo 5)

5.6 Radioterapia

La irradiación completa de la mama se ha utilizado de manera rutinaria en pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora para reducir el riesgo de recurrencia local.

La revisión sistemática de Goodwin et al 2009 (38) evaluó la adición de radioterapia en pacientes con CDIS llevadas a cirugía conservadora de la mama. Se incluyeron 4 experimentos clínicos que analizaron datos de 3920 pacientes: NSABP B-172001(39), EORTC 2006(40), SweDCIS 2008 (41) y el UKCCCR 2003(42). El metanálisis mostró el beneficio de la radioterapia con una reducción del riesgo de recaídas ipsilaterales del 51%HR0.49 (IC95% 0.41-0.58, p<0.00001); por cada 9 pacientes tratadas con radioterapia se evita una recurrencia local. Solo dos de los 4estudios el UKCCCR 2003 y el NSABP B 17, se pudieron agregar para reportar los desenlaces de recurrencia ipsilateral tanto invasiva como CDIS. Con una población disponible para análisis de 1843 pacientes se mostró reducción del 50% de las recurrencias invasivas HR 0.50 (IC 95% 0.32- 0.76, p=0.001) y una reducción del 39% en la recurrencia ipsilateral de CDIS HR 0.61 (IC 95% 0.39- 0.95, p=0.03). La radioterapia mostró beneficio en todos los análisis de subgrupo: márgenes libres vs márgenes comprometidos, mayores de 50 años vs menores 50 años y comedonecrosis presente vs ausente. Los estudios no reportan seguridad a largo plazo pero con la información disponible no se evidenció exceso de muertes atribuibles a la radioterapia por enfermedad vascular, toxicidad pulmonar o cánceres secundarios. Los estudios NSABP B-17(43), EORTC 10853(40) y el UKCCRC-DCIS (42)no mostraron diferencias en la supervivencia en mujeres que recibieron radioterapia comparado con las que fueron manejadas con cirugía conservadora sin radioterapia. Sin embargo ninguno de los estudios tenía como desenlace primario la supervivencia global y pueden carecer de poder para encontrar estas diferencias.

Mientras que el estudio de Goodwin 2009 (38) toma en cuenta resultados del NSABP B -17con seguimiento mediano a 10 años (39) ya se conocen resultados de la actualización del 2011con tiempo mediano de seguimiento de 17 años(44),siendo consistentes los resultados con los primeros reportes en reducción del riesgo de eventos invasivos ipsilaterales del 52%HR 0.48(IC 95% 0.33-0.69, p<0.01) y recaídas ipsilaterales de CDIS del 47% HR 0.53(IC 95% 0.35- 0.80). De otra parte también están disponibles los resultados del UKCCCR, con actualización de2011 en el

estudio UK/ANZ DCIS trial(45),mientras que la publicación 2003 incluida en el metanálisis reportaba datos con seguimiento a 4 años, la actualización describe el seguimiento a 12.7 años. Se confirma el beneficio en reducción de eventos invasivos ipsilaterales HR 0.32 (IC 95% 0.19-0.56, p<0.0001) y reducción del CDIS ipsilateral HR 0.38 (IC 95% 0.22-0.63, p<0.0001). El estudio no mostro efecto de la radioterapia en el cáncer de mama contralateral HR 0.84 (IC 95% 0.45-1.58, p=0.6).

El metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) 2010(46), incluye los mismos estudios del metanálisis de Goodwin pero analiza 3729 pacientes con seguimiento a 10 años (1878 grupo radioterapia y 1851cirugía conservadora de la mama sin radioterapia),mostrando beneficio de la radioterapia con una reducción absoluta del riesgo de 15.2% para eventos ipsilaterales invasivos y CDIS (12.9%vs 28.1%, p<0.0001),el beneficio es independiente de la edad del diagnóstico, extensión de la cirugía conservadora de la mama, uso de tamoxifeno, estados de los márgenes quirúrgicos, grado tumoral, presencia de comedonecrosis, arquitectura o tamaño tumoral. Después de 10 años de seguimiento no se evidenciaron efectos significativos de la radioterapia en la mortalidad por cáncer de mama o mortalidad por cualquier causa. En mujeres mayores de 50 años el beneficio fue mayor respecto a las menores de 50 años p< 0.004. En el análisis de subgrupos en pacientes con márgenes negativos y tumores pequeños de bajo grado se observó beneficio de la radioterapia con una reducción absoluta del riesgo de recaída de eventos ipsilaterales en 18% (12.1% vs 30.1% p 0.002), estos datos solo se analizaron en un grupo pequeño de pacientes (n 291).

El estudio de Silverstein y cols 2010 (47)presenta una actualización de la publicación de 2003 (48) con ajustes al índice pronostico de Van Nuys, teniendo en cuenta información de949 pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama (3 veces mayor número de pacientes que en la publicación original). El puntaje para obtener el índice pronóstico de Van Nuys se basa en información de 5 variables: tamaño tumoral, márgenes, clase de tumor, necrosis y edad de la paciente. Las recomendaciones presentadas representan cambios sustanciales de los previamente descritos. Se recomienda resección quirúrgica sin radioterapia para pacientes con puntajes entre 4 y 6 y en pacientes con 7 puntos pero con márgenes ≥ de 3mm (tasas de recurrencia a 12 años menores del 20%). Estos resultados deben ser validados en estudios experimentales. Olivotto (49, 50)propuso que pacientes con estos 4 factores: lesiones tumorales pequeñas (<2mm), márgenes quirúrgicos ampliamente libres de tumor(≥ 1cm), bajo grado nuclear y la ausencia de necrosis, tendrían reducciones muy pequeñas en el riesgo absoluto de recaída cuando son llevadas a radioterapia y podrían tener beneficio solo con la cirugía conservadora de la mama con un bajo riesgo de recurrencia, entre el 4% y 10%. Sin embargo la omisión de radioterapia en este grupo es controversial. En los metaanálisis no se ha identificado un subgrupo de pacientes que no se beneficien de la radioterapia adyuvante(38, 51). Con la evidencia disponible todos los pacientes con CDIS tendrían un beneficio potencial con la radioterapia después de la cirugía conservadora de la mama y se debe ofrecer de manera rutinaria a menos que exista contraindicación.

Recomendación

19. Se recomienda radioterapia adyuvante a pacientes con CDIS posterior a la cirugía conservadora de mama (con verificación de bordes libres de tumor) y discutir con las pacientes los potenciales beneficios y riesgos. *Recomendación fuerte.*
20. Se sugiere discutir los potenciales beneficios y riesgos de la radioterapia en el subgrupo de pacientes con carcinoma ductal in situ con bajo riesgo de recurrencia en quienes la adición de radioterapia tendría poco beneficio(pacientes mayores de 70 años con CDIS menores de 1cm, de bajo grado nuclear, con márgenes amplios libres de tumor, con receptores hormonales positivos *Recomendación débil.*

Ver tablas de evidencia 5.32 a 5.40 (Anexo 5)

5.7 Terapia Hormonal

El NSABP B-24 (39)asignó aleatoriamente a mujeres con CDIS a tumorectomía, radioterapia (50 Gy) y tamoxifeno20 mg día por 5 años a tumorectomía, radioterapia y placebo. El reclutamiento inició en Mayo 1991 y finalizó en Abril 1994. El estudio permitió el ingreso de pacientes con márgenes positivos o no conocidos (25% en cada brazo)y la modificación de la técnica de radioterapia por parte de los investigadores, adicionando refuerzo (boost de 10 Gy rango 0.1 a 20 Gy) al lecho quirúrgico de la tumorectomía. La actualización del NSABP B-24,Wapnir 2011,(44)incluyó 1799 pacientes con tiempo mediano de seguimiento de 163 meses (rango 153-173).El tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer invasivo ipsilateral en un 32% comparado con el grupo placebo HR 0.68 (IC 95%0.49 -0.95, P= 0.025). La reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral fue de 32% HR 0.68 (IC 95%0.48 -0.95) pero no se observó beneficio en la supervivencia global HR 0.86 (IC 95% 0.66-1.11).

ElUKCCCR (42) es un estudio factorial 2x2diseñadopara evaluar los efectos individuales de radioterapia y tamoxifeno en pacientes con CDIS y resección local completa. Después de un seguimiento mediano de 4.7 años no mostró beneficio en la ocurrencia de eventos invasivos o CDIS ipsilaterales(6% vs. 4%, P=0.23) o contralaterales (1% vs. 2%, P=0.30) pero mostró diferencias en la incidencia global de CDIS (ipsilateral y contralateral combinado) HR0.68 (IC 95%0.49-0.96) favoreciendo al grupo de tamoxifeno, con una reducción del riesgo relativo del 32%. ElUK/ANZ DCIS, Cuzick 2011 (45) reporta el seguimiento del UKCCCR a 12.7 años, no se evidencia beneficio en la enfermedad invasiva ipsilateral HR0.95 (IC 95% 0.66-1.38),contrario a los resultados del NSABP B-24;sin embargo se observa beneficio de tamoxifeno en la reducción de la incidencia de todos los nuevos eventos en la mama HR 0.71 (IC 95% 0.58-0.88),reducción de la recurrencia de CDIS ipsilateral HR 0.70 (IC 95% 0.51-0.76) y tumores contralaterales HR 0.44 (IC 95% 0.25-0.77).

En ambas actualizaciones NSABP B-24 (Wapnir 2011) y UK/ANZ (Cuzick 2011) se muestra beneficio en la reducción de recaídas locales pero no se muestra beneficio en la supervivencia global.

Petrelli y Barni (52) publicaron un metaanálisis de los 2 experimentos clínicos: NSABP B-24(39) y la actualización del UK NCCC Renel UK/ANZ Cuzick 2011(45). El estudio reporta una reducción en la recurrencia global de cáncer de mama del 29% en todos los pacientes yen un 33% en aquellos tratados con cirugía y radioterapia. Cuando el tamoxifeno es asociado a la radioterapia se observa beneficio para los desenlaces de cáncer invasivo ipsilateral RR 0.61 (IC 95% 0.41-0.92) y para recaídas de CDIS contralateral RR 0.40 (IC 95%0.16 - 0.96). Tanto las mujeres mayores de 50 años como las menores de 50 años obtiene beneficio con la adición de tamoxifeno al tratamiento de cirugía y radioterapia RR 0.60 IC 95% (0.42-0.88)y 0.74 (IC 95% 0.61-0.92) respectivamente. El tamoxifeno no reduce la mortalidad global ni la mortalidad específica por cáncer pero reduce el riesgo de las recurrencias.

Ninguno de los experimentos mencionados fue diseñado con la consideración de evaluar el estado del receptor hormonal, condición que ha venido adquiriendo cada vez mayor importancia en pacientes con CDIS. El trabajo de Allred(53)presenta un subanálisis *post hoc* de la cohorte de pacientes del estudio NSABP-B24 en quienes se determinó el estatus del receptor hormonal. El estado de los receptores de estrógeno y progesterona fue evaluado en732 pacientes con CDIS (41% de la población original de estudio NSABP B 24). El 76% fueron receptor hormonal positivo y en estos tumores se evidenció la efectividad del tamoxifeno respecto al placebo para todos los cánceres de mama en seguimiento a 10 años, HR0.58 (IC 0.41- 0.81;P <0.001), reducción de cáncer invasivo HR 0.53 (IC 95% 0.34 – 0.82; P 0.005), con reducciones significativas en recaídas contralaterales HR 0.50 (IC 95% 0.28- 0.88;P0.02), en contraste, en mujeres con receptor negativo no se observó beneficio HR 0.88 (IC 95% 0.49-1.59; P=0.68).

Actualmente está en curso el estudio Fase IIINSABP B-35 (NCT00053898)que compara la terapia adyuvante con

tamoxifeno o anastrazol después de cirugía conservadora y radioterapia en pacientes posmenopáusicas con CDIS receptor hormonal positivo, se espera tener resultados para el objetivo primario en marzo de 2014. El IBIS II (International Breast Cancer Intervention Study,NCT00072462) plantea una pregunta similar y compara tamoxifeno 20 mg día con anastrazol 1 mg día por 5 años en mujeres con carcinoma ductal in situ y resección completa , en junio de 2013 terminará la recolección de datos para la medición del punto final primario.

Los beneficios y los riesgos de la terapia hormonal con tamoxifeno deben ser discutidos con las pacientes y las decisiones deben estar basadas en las condiciones particulares de cada caso.

Recomendación
21. Se recomienda terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno por 5 años para pacientes con CDIS receptor hormonal positivo. Las pacientes deben conocer los posibles beneficios y riesgos asociados a la terapia. *Recomendación fuerte.*
22. Actualmente no existe evidencia para recomendar el uso de inhibidores de aromatasa en pacientes con CDIS. *Punto de buena práctica clínica.*
23. En algunas pacientes(CDIS bajo grado y ancianas) se debe tener en cuenta los eventos adversos asociados a tamoxifeno probablemente con un mínimo beneficio clínico. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 5.41 a 5.49 (Anexo 5)

5.8 Seguimiento

Los objetivos del seguimiento en los pacientes sobrevivientes al cáncer de mama son: detección y manejo de recurrencia local, a distancia y de segundas neoplasias primarias de mama, detección y manejo de efectos secundarios del tratamiento a largo plazo, manejo de la terapia hormonal adyuvante, reconocer síndromes genéticos asociados y promocionar un estilo de vida saludable(54).

El riesgo de recaída loco regional en CDIS de la mama varia de un 6% al 15% posterior a cirugía conservadora mas radioterapia y el 50% de estas recaídas se presentan como carcinoma invasivo(39, 42).

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen seguimiento intensivo con imágenes y laboratorios versus seguimiento clínico únicamente en pacientes con CDIS. Sin embargo los estudios de este tipo en carcinoma ductal invasivo no han podido demostrar un beneficio en cuanto a supervivencia global y específica para cáncer (55, 56), por lo que es poco probable que exista un beneficio en pacientes con CDIS con supervivencia específica para cáncer del 98% a 15 años.

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

Recomendación
24. En pacientes con CDIS la primera mamografía de seguimiento debe realizarse a los 6 meses de finalizada la radioterapia adyuvante, se sugiere seguimiento clínico cada 6 meses los primeros 3 años y después seguimiento anual. Se debe hacer

Recomendación

mamografía bilateral anual.

Punto de buena práctica clínica.

Referencias

1. Lagios MD. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ of the breast. J Cell Biochem Suppl. 1993;17G:49-52. PubMed PMID: 8007709. eng.
2. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. Ann Surg. 1980 Aug;192(2):139-47. PubMed PMID: 6250497. Pubmed Central PMCID: PMC1344842. eng.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008 2008 Mar-Apr;58(2):71-96. PubMed PMID: 18287387. eng.
4. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2009. Bogotá2011.
5. Del Frate C, Borghese L, Cedolini C, Bestagno A, Puglisi F, Isola M, et al. Role of pre-surgical breast MRI in the management of invasive breast carcinoma. Breast. 2007 Oct;16(5):469-81. PubMed PMID: 17433681. eng.
6. Schmitz A, Smits M, Veldhuis W, Van Der Wall E, Van Hillegersberg R, Borel-Rinkes I, et al. Breast MR-Imaging of Ductal Carcinoma In Situ: A Systematic Review. Imaging Decisions MRI. 2009;13(3-4):112-21.
7. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet. 2007 Aug;370(9586):485-92. PubMed PMID: 17693177. eng.
8. Brennan ME, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon JM, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. J Clin Oncol. 2009 Nov;27(33):5640-9. PubMed PMID: 19805685. eng.
9. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010 May;46(8):1296-316. PubMed PMID: 20304629. eng.
10. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol. 2012 Jan;22(1):26-38. PubMed PMID: 21847541. eng.
11. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul;26(19):3248-58. PubMed PMID: 18474876. eng.
12. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. Ann Surg Oncol. 2012 Feb;19(2):536-40. PubMed PMID: 21751044. eng.
13. Shiraishi A, Kurosaki Y, Maehara T, Suzuki M, Kurosumi M. Extension of ductal carcinoma in situ: histopathological association with MR imaging and mammography. Magn Reson Med Sci. 2003 Dec;2(4):159-63. PubMed PMID: 16222109. eng.
14. Francescutti G, Londero V, Berra I, Del Frate C, Zuiani C, Bazzocchi M. Breast MRI of ductal carcinoma in situ: Is there MRI role? Radiol Oncol. 2002;36(4):305-12.
15. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. Breast J. 2005 2005 Nov-Dec;11(6):382-90. PubMed PMID: 16297080. eng.
16. Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, Sim MS, Kirsch DL, Giuliano AE. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. Breast J. 2012 2012 Mar-Apr;18(2):151-6. PubMed PMID: 22211816. eng.
17. Itakura K, Lessing J, Sakata T, Heinzerling A, Vriens E, Wisner D, et al. The impact of preoperative magnetic resonance imaging on surgical treatment and outcomes for ductal carcinoma in situ. Clin Breast Cancer. 2011 Mar;11(1):33-8. PubMed PMID: 21421520. eng.
18. Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, Wobbes T. Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. Am J Surg. 2009 Aug;198(2):262-9. PubMed PMID: 19375068. eng.
19. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet. 2010 Feb;375(9714):563-71. PubMed PMID: 20159292. eng.
20. Houssami N, Hayes DF. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? CA Cancer J Clin. 2009 2009 Sep-Oct;59(5):290-302. PubMed PMID: 19679690. eng.
21. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer. 2005 Mar;103(6):1137-46. PubMed PMID: 15674853. eng.
22. Morrow M, Harris J. Practice guidelines for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. J Am Coll Surg. 2007;205:145-61.
23. National Institute for Clincal Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline.: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
24. 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 May;340(19):1455-61. PubMed PMID: 10320383. eng.
25. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2009 Apr;27(10):1615-20. PubMed PMID: 19255332. eng.
26. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst. 2012 Apr;104(7):507-16. PubMed PMID: 22440677. eng.
27. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. Br J Surg. 2008 May;95(5):547-54. PubMed PMID: 18386775. eng.

28. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. J Am Coll Surg. 2005 Apr;200(4):516-26. PubMed PMID: 15804465. eng.
29. Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011 May;127(1):1-14. PubMed PMID: 21327465. eng.
30. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. Am J Surg. 2011 Jul;202(1):59-65. PubMed PMID: 21741518. eng.
31. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 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 Oct;23(30):7703-20. PubMed PMID: 16157938. eng.
32. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg. 2008 Feb;247(2):315-9. PubMed PMID: 18216539. eng.
33. Son BK, Bong JG, Park SH, Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy. J Breast Cancer. 2011 Dec;14(4):301-7. PubMed PMID: 22323917. Pubmed Central PMCID: PMC3268927. eng.
34. Tada K, Ogiya A, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Miyagi Y, et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. World J Surg Oncol. 2010;8:6. PubMed PMID: 20105298. Pubmed Central PMCID: PMC2837658. eng.
35. Doyle B, Al-Mudhaffer M, Kennedy MM, O'Doherty A, Flanagan F, McDermott EW, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: is it justified? J Clin Pathol. 2009 Jun;62(6):534-8. PubMed PMID: 19190009. eng.
36. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. Am J Surg. 2011 Jul;202(1):59-65. PubMed PMID: 21741518. eng.
37. Tuttle TM, Shamliyan T, Virnig BA, Kane RL. The impact of sentinel lymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):117-20. PubMed PMID: 20956814. eng.
38. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD000563. PubMed PMID: 19821272. eng.
39. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol. 2001 Aug;28(4):400-18. PubMed PMID: 11498833. eng.
40. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck 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 Jul;24(21):3381-7. PubMed PMID: 16801628. eng.
41. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol. 2008 Mar;26(8):1247-52. PubMed PMID: 18250350. eng.
42. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet. 2003 Jul;362(9378):95-102. PubMed PMID: 12867108. eng.
43. 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 Feb;16(2):441-52. PubMed PMID: 9469327. eng.
44. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst. 2011 Mar;103(6):478-88. PubMed PMID: 21398619. Pubmed Central PMCID: PMC3107729. eng.
45. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. Lancet Oncol. 2011 Jan;12(1):21-9. PubMed PMID: 21145284. Pubmed Central PMCID: PMC3018565. eng.
46. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):162-77. PubMed PMID: 20956824. eng.
47. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):193-6. PubMed PMID: 20956828. eng.
48. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg. 2003 Oct;186(4):337-43. PubMed PMID: 14553846. eng.
49. Olivotto I, Levine M, Cancer SCoCPGftCaToB. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: the management of ductal carcinoma in situ (summary of the 2001 update). CMAJ. 2001 Oct;165(7):912-3. PubMed PMID: 11599333. Pubmed Central PMCID: PMC81502. eng.
50. The management of ductal carcinoma in situ (DCIS). The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. CMAJ. 1998 Feb;158 Suppl 3:S27-34. PubMed PMID: 9484276. eng.
51. Polgár C, Kahán Z, Orosz Z, Gábor G, Hadijev J, Cserni G, et al. The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. Pathol Oncol Res. 2008 Jun;14(2):179-92. PubMed PMID: 18438723. eng.
52. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. Radiother Oncol. 2011 Aug;100(2):195-9. PubMed PMID: 21411161. eng.
53. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol. 2012 Apr;30(12):1268-73. PubMed PMID: 22393101. Pubmed Central PMCID: PMC3341142. eng.

54. Hayes DF. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. N Engl J Med. 2007 Jun;356(24):2505-13. PubMed PMID: 17568031. eng.
55. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA. 1994 May;271(20):1593-7. PubMed PMID: 7848404. eng.
56. 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 May;271(20):1587-92. PubMed PMID: 8182811. eng.

Capítulo 6

Cáncer temprano y localmente avanzado

6.1 Evaluación axilar de la paciente con cáncer de mama
6.2 Biopsia de aspiración con aguja fina (BACAF)
6.3 Biopsias escisionales guiadas por arpón
6.4 Márgenes quirúrgicos recomendados en cirugía conservadora de mama
6.5 Indicaciones de vaciamiento axilar de acuerdo con el resultadopatológico de ganglio centinela
6.6 Resección de ductos terminales
6.7 Re-escición de tumorectomías
6.8 Mastectomías
6.9 Radioterapia en cirugía conservadora de la mama
6.10 Reconstrucción mamaria inmediata versus diferida
6.11Terapia sistémica neoadyuvante
6.12 Terapia sistémica adyuvante
6.13 Radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales
6.14 Radioterapia hipofraccionada
6.15 Radioterapia de refuerzo(boost)
6.16 Perfiles de expresión genética

6. Cáncer de mama temprano y localmente avanzado

6.1 Evaluación axilar de la paciente con cáncer de mama

El estado ganglionar axilar es actualmente el factor pronóstico disponible más poderoso para predicción de recurrencia en pacientes diagnosticados con cáncer de mama. El abordaje tradicional para documentar la presencia ó ausencia de metástasis axilares ganglionares es la disección axilar del nivel 1 y 2. Este procedimiento involucra la resección del tejido adiposo axilar localizado en una posición inferior, lateral y profunda al músculo pectoral menor, y típicamente contiene10 a 20 ganglios para evaluación histopatológica. Sin embargo, la práctica de disección ganglionar axilar sistemática en cáncer de mama ha sido retada debido a que los programas de tamizaje y la conciencia pública general han conducido a una disminución en el tamaño tumoral al momento de la presentación con una consecuente menor tasa de metástasis axilares y a la alta frecuencia de complicaciones asociadas con los procedimientos de vaciamientos axilares completos. Hoy en día, la conducta recomendada para la evaluación axilar en cáncer de mama de pacientes con axila clínicamente negativa es la biopsia de ganglio centinela, la cual permite una estatificación de pronóstico adecuada sin la gran morbilidad asociada al vaciamiento axilar.

Las pacientes candidatas para biopsia de ganglio centinela son seleccionadas exclusivamente por una palpación axilar negativa. Sin embargo, el examen físico ha mostrado ser inapropiado en el 25% a 65% de los casos debido a que ganglios metastásicos comprobados pueden no ser palpables, ó a que ganglios reactivos puedan ser malinterpretados clínicamente como positivos. De hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad ganglionar axilar metastásica no tienen ganglios clínicamente palpables.

La evaluación ecográfica puede detectar ganglios con compromiso metastásico. Los criterios para definir ganglios sospechosos son el aumento de tamaño bidimensional, una configuración redondeada, un hilio central pobremente ecogénico y excentricidad de la corteza del ganglio. A pesar de estos hallazgos, las imágenes diagnósticas solas son insuficientes para decidir el tratamiento axilar definitivo que se debe seguir. Si hay sospecha imaginológica de compromiso ganglionar, una Biopsia de Aspiración con Aguja Fina (BACAF) guiada por ecografía puede detectar entre el 40% y 50% de los ganglios comprometidos, canalizando a estas mujeres con metástasis ganglionares comprobadas directamente a un vaciamiento axilar. Sin embargo, su uso no ha sido ampliamente implementado. En pacientes con axila clínicamente negativa, la utilización BACAF guiada por ecografía ha permitido evitar de 8% a 26% de ganglios centinela, lo que resulta en un incremento del 21% al 63% en la disección axilar inmediata cuando hay presencia de ganglios axilares con metástasis.

6.2 Biopsia de aspiración con aguja fina (BACAF)

Preparación de los especímenes

La preparación óptima del material es crucial para garantizar un adecuado estudio y un diagnóstico correcto; una buena muestra con buena representación de la lesión puede no ser interpretable por inadecuada extensión o tinción. La evaluación rápida de la muestra puede determinar si se requiere más material en caso de que la primera evaluación haya tenido pobre representación. Cada laboratorio tiene sus preferencias en cuanto a la fijación y coloración, por lo que se requiere comunicación para el manejo de los especímenes. La fijación de los extendidos puede ser en alcohol o mediante el uso de cito fijadores como los que se usan para la citología vaginal (basados en polietilenglicol) o fijación al aire. Los dos primeros métodos de fijación deben ser coloreados con papanicolaouo eventualmente con hematoxilina y eosina y cuando son fijados al aire se emplea tinción de wright-

giemsa o diff-quick. También se podrían fijar unas láminas en fijadores tipo alcohol y otras secadas al aire, para hacer tinciones con los dos tipos de coloraciones. Cada tinción proporciona información diferente respecto a las características del núcleo, citoplasma y material extracelular. Estas técnicas son económicas y rápidas, cada una tiene sus características, ventajas y desventajas (1-3)

Calidad de la muestra

No existe un número estándar de células para definir el carácter adecuado de la muestra. Por lo tanto una muestra adecuada, es aquella que resuelve el problema de una paciente en particular y la definición de su carácter adecuado va a depender de la opinión del profesional que realiza la aspiración al juzgar quela lesión fue adecuadamente muestreada y que el resultado del informe de estudio patológico concuerda con los hallazgos clínicos y también va a depender de la opinión del patólogo que examina los extendidos a la luz de una información proporcionada en la solicitud al definir que el análisis citológico de la muestra explica el problema de la paciente.

Es importante resaltar que la precisión de la citología de aspiración depende de tres principales factores:

- Una muestra representativa y adecuada de la lesión, lo cual depende de la experiencia y seguridad del médico que realiza el procedimiento.
- Adecuado procesamiento y tinción, sin artificios.
- Una interpretación precisa del material citológico por parte del patólogo, con un informe claro que transmita la información al equipo interdisciplinario.

Dentro de las debilidades de este procedimiento se encuentran:

- Puede mostrar una tasa de especímenes inadecuados ente 10 y 15%. Extendidos poco celulares pueden ser obtenidos de lesiones como fibroadenomas esclerosados, adenosis esclerosante o carcinomas lobulillares invasivos.
- Este tipo de muestras separan las células de su microambiente, limitando la precisión de la arquitectura de las lesiones y por lo tanto:
    - Su interpretación requiere de un patólogo experto.
    - Es difícil distinguir entre lesiones proliferativas y carcinomas bien diferenciados.
    - No es posible definir el carácter infiltrativo o in-situde los carcinomas.
    - Algunos casos requieren estudios histológicos adicionales de biopsia con aguja gruesa o biopsia abierta cuando existe duda después de la valoración del triple test.
    - No permite una adecuada caracterización de las lesiones asociadas a microcalcificaciones.

Informe de estudio citológico

El informe del estudio citológico debe incluir:

- Cantidad de células epiteliales: pocas (ocasionales grupos), moderada cantidad (frecuentes grupos, fáciles de identificar), abundantes células (células epiteliales en casi todos los campos).
- Otros componentes celulares y extracelulares.

Terminología del diagnóstico

Existen para el diagnóstico citológico dos nomenclaturas similares, una norteamericana (2) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI por su sigla en inglés), y una Europea (4).

La guía norteamericana(2)contiene las recomendaciones aprobadas por diferentes sociedades científicas y propone las siguientes categorías:

1. Benigna:
    - Varias condiciones benignas pueden ser específicamente diagnosticadas, cuando se cuenta con el contexto clínico y radiológico apropiado y una muestra bien preservada. Entre ellas tenemos: abscesos o mastitis, abscesos subareolares, mastitis granulomatosa, necrosis grasa, mastopatía

benigna no proliferativa (metaplasia apocrina y quistes), ectasia, fibroadenoma y cambios asociados a gestación.

- Enfermedad benigna proliferativa sin atipia: La hiperplasia epitelial puede ser identificada en la biopsia aspirativa por sus características citológicas y arquitectónicas, las cuales son similares a las observadas en cortes de tejido.
- Cambios inducidos por tratamiento: (Radioterapia y quimioterapia)
- Otros: Cualquier lesión benigna reconocida debe ser descrita, diagnosticada y mencionada en el informe.

2. Atípica / Indeterminada:

La categoría atípica/indeterminada corresponde a una lesión probablemente benigna, aunque la malignidad no puede ser excluida. En los estudios histológicos de seguimiento la mayoría son lesiones benignas y en un porcentaje menor corresponden a lesiones malignas. Dentro de estas lesiones se encuentran fibroadenomas, cambio fibroquístico y carcinomas bien diferenciados.

3. Sospechosa / Probablemente maligna:

La frecuencia de estas últimas dos categorías oscila entre: 5.8 – 12% y se usan cuando la citología aspirativa no puede proveer un diagnóstico específico. Esto sucede en lesiones proliferativas con atipia (hiperplasia ductal atípica y lobular atípica), carcinoma in-situ de bajo grado e invasivo de bajo grado como el carcinoma tubular, las neoplasias papilares y los tumores Phyllodes y sucede por la naturaleza de las lesiones pero también por las limitaciones del método, al no permitir una adecuada valoración de la arquitectura. En ocasiones hay defectos de la técnica de toma, extensión, fijación o tinción que limitan un diagnóstico específico. Cuando se emplea la categoría sospechosa/probablemente maligna se transmite al clínico que la naturaleza maligna de la lesión debe ser confirmada por biopsia antes de una cirugía definitiva. En el 70-100% de los casos en estas lesiones se confirma el diagnóstico de malignidad. Los aspirados restantes corresponden a lesiones complejas de tipo hiperplasia ductal, adenosis, adenoma del pezón y fibroadenomas. Otras lesiones que también se incluyen en estas categorías son las lesiones de tipo “mucocele-like”, cicatriz radial y adenosis apocrina, que requieren biopsia abierta para su diagnóstico específicoy excluir los diferenciales: carcinoma mucinoso, carcinoma papilar y carcinoma apocrino, respectivamente.

4. Maligna:

Las características citológicas son indicadoras de malignidad (el tumor debe además ser caracterizado hasta donde sea posible con su subtipo histológico). Usualmente estos aspirados son hipercelulares y sus características cambian de acuerdo al tipo histológico; el grado de diferenciación, la reacción estromal y la presencia o ausencia de necrosis. La graduación de los tumores se basa en los criterios nucleares.

5. Insatisfactoria:

Esta categoría corresponde a estudios citológicos con escasa celularidad, defectos de fijación o preparación del extendido, que generen artificios o material con fondo marcadamente hemorrágico o inflamatorio que ocultan las células para su valoración.

La Guía Europea(4)recomienda informar la citología en cinco categorías prácticas y de fácil aplicabilidad, se muestran en la Tabla G.

TABLA G. Categorías de reporte de citología de la biopsia de aspiración con aguja fina

Categoría	Características
C1: insatisfactoria	Inadecuada
C2: Benigna	Lesión benigna
C3: Atipia probablemente benigna	Lesión que tiene todas las características de benignidad pero tiene algunas características infrecuentes en los aspirados benignos como: pleomorfismo nuclear, pérdida ligera de la cohesividad; cambios nucleares o citoplasmáticos de cambios proliferativos o de involución o de embarazo por tratamientos.
C4:Sospechosa de malignidad	Esta categoría debe usarse para los aspirados donde hay características atípicas por las cuales el patólogo piensa que puede haber malignidad pero no puede establecer el diagnóstico con certeza. Usualmente se relaciona con las siguientes razones: Defectos del espécimen (escaso, mala preservación); mayores anormalidades que la anterior categoría, pero insuficientes para diagnóstico de malignidad; la muestra tiene un patrón benigno pero se aprecian núcleos grandes discohesivos focales.
C5: Maligna	La muestra es adecuada y cumple todos los criterios de malignidad.

Fijación de los tejidos

En los laboratorios de patología la sustancia que tradicionalmente es utilizada para estudios histopatológicos de rutina es el formol tamponado neutro al 10%. Para preparar un litro de formol se requiere de 100ml de formalina (formol 37 - 40%, que es su presentación comercial) y 900ml de agua. Posteriormente, se agregan 4.0 g de fosfato monobásico de sodio y 6.5g de fosfato dibásico de sodio, de esta manera se obtiene una solución de trabajo tamponada al 10% y neutra(5).

El tiempo que transcurre entre la obtención de la muestra y la fijación se denomina isquemia fría. Se recomienda que este tiempo sea lo más corto posible. Una vez la muestra ha sido obtenida debe ser rápidamente dispuesta en un recipiente que contenga formol tamponado neutro al 10%. En el caso de las biopsias la proporción adecuada de volumen de fijador por volumen de tejido que permite una óptima preservación tisular es de 10 volúmenes de fijador por volumen de tejido (5).

Para los especímenes quirúrgicos dependiendo de su tamaño, lo mínimo permitido es que el formol cubra completamente el tejido. Para los especímenes grandes el tiempo de isquemia fría continua porque la penetración del formol al tejido ocurre a una velocidad de 1mm por hora. Esto significa que una vez obtenido el espécimen debe ser remitido al laboratorio de patología y allí se debe hacer un manejo prioritario de estas muestras haciendo cortes seriados luego de su adecuada tinción para evaluar los márgenes con el objetivo de garantizar la fijación real del tejido.

El tiempo de fijación debe ser mínimo de 6 y máximo 72horas, fijaciones prolongadas, mayores de 72 horas pueden inducir artificios en los resultados de inmunohistoquímica(6-10).

Biopsias incisionales con aguja gruesa

Es el método más frecuentemente utilizado para lesiones palpables, aunque también se pueden usar bajo guía ecográfica. Se pueden utilizar agujas calibre 14, 16 o 18, pero se prefiere la aguja calibre 14 por su mayor diámetro logrando resultados con alta precisión. La longitud de la aguja también es un aspecto importante pues con agujas cortas se obtiene menos tejido que con agujas con mayor longitud (2.3cm) con las cuales se logra un mejor muestreo. La muestra se puede tomar con aguja Tru Cut®.

Las biopsias pueden tener diferentes tamaños dependiendo del calibre de la aguja y aquellas que se emplean para

tomar la muestra mediante dispositivos asistidos por vacío, como el Mammotome (Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH) son calibre 9, 11 o 14 y se caracterizan por obtener múltiples fragmentos de mayor tamaño e incluso pueden emplearse para resecar lesiones o un área completa de micro calcificaciones. Con estos dispositivo se pueden tomar muestras bajo guía estereotáxica, ecográfica o incluso por resonancia magnética.

Número de cilindros y manipulación por el radiólogo

Aunque el número de cilindros varía de acuerdo a cada lesión, es usual que en promedio para lesiones palpables se obtengan cuatro o cinco cilindros de tejido, mientras que para el estudio de microcalcificaciones se pueden requerir un mayor número de cilindros para establecer el diagnóstico.

En el caso de las microcalcificaciones el radiólogo debe demostrar su presencia en los cilindros de tejido y puede optar por dos procedimientos, el primero es marcar con tinta china los cilindros con calcificaciones para orientar al patólogo y el segundo es separar los fragmentos en recipientes indicando cual de ellos contiene las microcalcificaciones. Es útil además que el radiólogo envuelva los fragmentos en papel adecuado con el fin de evitar el desprendimiento de las calcificaciones. El radiólogo o el mastólogo que remite la muestra debe diligenciar el formato de solicitud Anexo 8**.**

Procesamiento macroscópico

Particularmente en el caso de microcalcificaciones, los fragmentos de tejido deben venir envueltos en papel. Lo que hace el patólogo al recibir la muestra es confirmar el número de fragmentos y sin desprenderlos o moverlos del papel, pasarlos al cassette de inclusión. Esta reducción en la manipulación conserva mejor la integridad del tejido y las microcalcificaciones.

Si son más de cuatro cilindros de tejido, estos deben ser dispuestos en varios cassettes para garantizar una adecuada representación histológica, idealmente en un cassette no se deben incluir más de 4 fragmentos de tejido. Siempre se transcribe en la descripción macroscópica el rótulo del recipiente el cual debe incluir el sitio de la lesión, el número de fragmentos, si vienen o no marcados con tinta y sus dimensiones.

Número de láminas obtenidas por bloque

Se ha estudiado el número de láminas que deben ser obtenidas por bloque. Renshaw sugirió que la identificación de todas las lesiones atípicas presentes en la biopsia se incrementa al seriar el bloque y obtener cinco láminas histológicas (11).Sin embargo la Dra. Susan Lester recomienda para cada bloque de parafina, la realización de tres láminas histológicas con cortes seriados, con lo que se consigue llegar a la mitad del bloque y reservar tejido para estudios adicionales en caso de ser requeridos.

6.3 Biopsias escisionales guiadas por arpón

Recomendaciones para el envío:

Estos especímenes deben ser enviados a estudio patológico junto con su radiografía y la solicitud completamente diligenciada ver **Anexo 8.**

Este tipo de especímenes deben venir orientados y sus marcas deben ser indicadas en la solicitud de estudio histopatológico. Frecuentemente vienen orientados con una **seda corta indicando la porción superior y una seda larga el aspecto lateral** del espécimen, con estas dos marcas se puede determinar los bordes inferior, medial, anterior y posterior.

Proceso Macroscópico

- El proceso macroscópico de estos especímenes mamarios puede ser desafiante por varias razones:
- La muestra tiene gran contenido de tejido adiposo y esto puede dificultar la marcación de los bordes. Siendo indispensable por tanto garantizar una adecuada adhesión de la tinta para la evaluación de los márgenes de sección.
- Es indispensable garantizar una óptima fijación del tejido en formol para un adecuado estudio histológico de rutina y para la realización de estudios de inmunohistoquímica y molecular en caso de ser requeridos.
- Frecuentemente las lesiones no son macroscópicamente evidentes y para su detección se requiere de información completa en la solicitud de estudio histopatólogico, el envío de las imágenes radiológicas y una cuidadosa disección.

Pasos en la evaluación macroscópica

- Se mide en las tres dimensiones considerando la orientación (superior – inferior, medial a lateral y anterior a posterior) se pesa y se describen las superficies externas, la consistencia y la orientación de acuerdo a los reparos y manteniendo la guía metálica dentro de la muestra.
- La comparación con la radiografía permite la ubicación aproximada de la lesión y la distancia de la misma a los márgenes de sección. Por eso es tan importante el envío de la radiografía.
- Se describe la presencia del arpón y si está dentro del espécimen o fuera de él. Se tiñen las seis caras de la muestra de ser posible con tintas diferenciales. Cada laboratorio puede sugerir su propio esquema. Luego de aplicar la tinta se debe sumergir el espécimen por 1 minuto en ácido acético o bouin o aplicarlo sobre la superficie externa. Hasta que las tintas estén secas.
- Una vez las tintas estén secas y si el arpón está dentro del tejido el especimen es cortado secuencialmente de un polo a otro a intervalos de 3 – 5mm, manteniendo la guía metálica posicionada. Se ubica la punta del arpón (usualmente la lesión se localiza alrededor de 1cm de distancia de la punta). Por lo cual es importante que toda esa zona sea procesada. idealmente los cortes colocados sobre una superficie móvil deben ser nuevamente radiografiados para identificar la zona problema. En nuestro medio esto es difícil de realizar por lo que la recomendación es si la muestra es menor de 5cm se procesa toda. Si la muestra es de más de 5cm se procesa la localización correspondiente a la punta del arpón y la zona circundante 1.5cmcon los respectivos márgenes de sección y cortes representativos de las otras zonas.

Biopsias escisionales por lesiones macroscópicamente identificables, sospechosas de malignidad; incluye cuadrantectomía

- Se mide en las tres dimensiones considerando la orientación (superior – inferior, medial a lateral y anterior a posterior) se pesa y se describen las superficies externas, la consistencia y la orientación de acuerdo a los reparos.
- Si la muestra es remitida con la radiografía, se debe realizar la comparación del espécimen con la radiografía para permitir la ubicación aproximada de la lesión y la distancia de la misma a los márgenes de sección.
- La palpación también permite la ubicación de la lesión.
- Se tiñen las seis caras de la muestra con tintas diferenciales o según el protocolo de cada laboratorio. Luego de aplicar la tinta se debe sumergir el espécimen por 1 minuto en ácido acético o bouin o aplicarlo sobre la superficie externa. Hasta que las tintas estén secas.
- Una vez las tintas estén secas el especimen es cortado secuencialmente de un polo a otro a intervalos de 1cm; se ubica la lesión y se mide en las tres dimensiones. Así como la distancia de la misma a cada uno de los márgenes.
- Se describe cualquier otra lesión presente en la muestra y la distancia entre las lesiones, así como la distancia de estas lesiones y los márgenes
- Obtener de 2 A 5 cortes del tumor.

- Si hay piel tomar un corte para su estudio histológico.
- Obtener uno o dos cortes perpendiculares de cada margen (superior, inferior, medial, lateral, superficial y profundo).

Recomendación

25. Se recomienda evaluación ecográfica axilar previa al tratamiento a todas las pacientes con cáncer de mama temprano y, si hay evidencia de ganglios linfáticos morfológicamente anormales, se recomienda practicar BACAF guiado por ecografía.

Recomendación fuerte.

Ver tabla de evidencia 6.1 (Anexo 6)

Evidencia que soporta la recomendación

La evidencia que soporta la recomendación de la guía de cáncer de mama temprano y localmente avanzado del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE por su sigla en inglés) del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (12) proviene de estudios de series de casos y de un meta-análisis. A pesar de haber realizado una estrategia de búsqueda con el propósito de actualizar la recomendación, no se encontró evidencia nueva. Los datos detallados se presentan en el Anexo 6. Los resultados a continuación presentados son los mismos señalados por esa guía:

Ocho estudios reportaron la proporción de casos en quienes fue posible visualizar los ganglios linfáticos con el ultrasonido. Esta proporción tuvo una media de 76% y una mediana de 81% con una amplia variación, dentro de un rango de 35% a 99% (13-20).

El metanálisis de Álvarez (21) incluyó16 estudios de series de casos que usaron ecografía, cuando se combinaron ganglios tanto palpables y no palpables con sospecha de compromiso basada en tamaño mayor de 5mm, la sensibilidad fue de 69.2% y la especificidad de 75.2%. Si los ganglios fueron sospechosos basados en su morfología, la sensibilidad fue de 71% y la especificidad de 86.2%. Si se consideran solo pacientes con ganglios no palpables, la sensibilidad fue menor (de 48.8% a 87.1%) cuando se uso el criterio de tamaño mayor de 5 mm(entre 26.4% a 75.9% cuando se usó el criterio morfológico), sin variación importante en la especificidad (55.6% a 97.3% cuando se usó el criterio de tamaño mayor de 5 mm y entre 88.4% a 98.1% cuando se usó el criterio morfológico). Cuando se incluyen solo pacientes susceptibles de tener muestra para patología obtenida por ecografía, la sensibilidad acumulada fue de 75% y la especificidad acumulada fue de 98.3%.

Los resultados para las características operativas de la ecografía provenientes de estudios de series de casos reportan una media de sensibilidad de 62%, una media de especificidad de 87%, un valor predictivo positivo de 86% y un valor predictivo negativo de 71% (13, 14, 18, 22-28). La adición del doppler con color mostró una sensibilidad media de 65%, una especificidad media de 89%, un valor predictivo positivo de 78% y un valor predictivo negativo de 81% (17-20, 25, 29-31).

La media de sensibilidad con la estatificación con BACAF es de 43%, la especificidad media de 100%, un valor predictivo positivo de 99% y un valor predictivo negativo de 72% (14-16, 20, 28, 32-34). Cuando se excluyen resultados inadecuados para análisis, Ciatto y cols., (35) reportan una sensibilidad de 72,6%, especificidad de 95,6%, valor predictivo negativo de 67% y un valor predictivo positivo de 96,6%.

El estudio de Sahoo (36) señala una sensibilidad total del 96% y una especificidad del 93%. Somasundar y cols., (37) señalan un incremento en la sensibilidad desde T1 (35%) hasta T3/T4 (78%) y una especificidad desde T1 (96%) hasta T3/T4 (100%). La probabilidad de que una biopsia con aguja fina de un ganglio linfático sea positiva

fue asociada al estado tumoral (35, 37). Ciatto y cols., también reportaron una asociación significativa con el grado histológico y el número de ganglios linfáticos involucrados. Sahoo y cols., reportaron que 40 (70%) de las pacientes con biopsia con aguja fina de ganglios axilares guiada por ecografía no fueron llevadas al paso adicional de la biopsia de ganglio centinela, mientras que Somasundar y cols., reportaron que 79 (47%) de pacientes con biopsias positivas tampoco fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela.

6.4 Márgenes quirúrgicos en cirugía conservadora de mama

En la actualidad, la cirugía conservadora de mama ha desplazado a la mastectomía como estándar del manejo quirúrgico para el cáncer de mama temprano. La evidencia clínica ha demostrado que no existen diferencias significativas en la supervivencia global entre estos dos procedimientos. Sin embargo, y a pesar de complementar el tratamiento con radioterapia, la tasa de recurrencia local con la cirugía conservadora de mama es mayor cuando se compara con la tasa de recurrencia local de la mastectomía. Hasta un 50% de las pacientes que se presentan con una recurrencia local pueden tener una enfermedad inoperable y podría estar asociada con un incremento en el riesgo de metástasis a distancia y un peor pronóstico. La recurrencia local parece ser más un marcador de riesgo que el origen de la recurrencia a distancia.

El factor de riesgo más importante para la aparición posterior de una recurrencia local luego de cirugía conservadora de la mama más radioterapia, y además, el único bajo control quirúrgico, es la presencia de márgenes positivas en el límite de resección. Varios estudios han identificado algunos factores de riesgo asociados con la presencia de márgenes positivas. Dentro de estos factores reportados se destacan el tamaño tumoral, la positividad ganglionar, el grado histológico, el método de detección y la presencia histológica de un componente intraductal extenso. La identificación preoperatoria de estos pacientes puede ayudar en la selección de pacientes para resecciones más extensas ó aun para mastectomía e inclusive puede ayudar en la consejería del paciente en el evento de requerir un segundo procedimiento luego de cirugía conservadora. Todos estos hallazgos han conducido a un abordaje quirúrgico mucho más agresivo para lograr márgenes negativos luego de cirugía conservadora de mama

A pesar de la importancia reconocida de las márgenes, no existe un consenso claro entre la comunidad quirúrgica sobre la definición de márgenes aceptables para cirugía conservadora de mama. Es claro que entre más amplio sea un margen, menor es la probabilidad de recurrencia local. Aun así, falta evidencia que soporte alguna distancia de márgenes específica. La mayoría de estudios en relación con el estado de las márgenes consideran un tumor situado a una distancia de las márgenes menor de 1mm ó 2mm como márgenes positivas. Otros mencionan las márgenes positivas cuando existen células tumorales en el borde cortado del espécimen quirúrgico, mientras que aquellas vistas a pequeña distancia se consideran márgenes cercanas. Algunos centros ocasionalmente reportan una distancia de 5mm como márgenes recomendadas..

Recomendación

26. Se sugiere realizar resección completa del tumor con márgenes mayores o iguales a 2mm en cirugía conservadora de la mama. Si el margen es menor de 2mm se sugiere considerar los siguientes factores si se requiere una rescisión:

- Edad.
- Histología del tumor (invasión linfovascular, grado histológico, componente intraductal extenso y tipo histológico del tumor, tal como carcinoma lobular).
- Cuál es el margen más cercano al tumor (márgenes estrechas pueden ser aceptables para márgenes superficiales y profundos).

Extensión del cáncer que se aproxima al margen.

Recomendación

Recomendación débil.

Ver tablas de evidencia 6.2 a 6.8 (Anexo 6)

Evidencia que soporta la recomendación

Las recomendaciones son adaptadas de la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud de Malasia (38), y adicionalmente se realizó un proceso sistemático de búsqueda de literatura

La guía de Malasia reporta la información de una revisión sistemática en la cual se encontró evidencia limitada para definir el margen óptimo libre de tumor, específicamente por la falta de ensayos clínicos controlados de buena calidad que hayan abordado este dilema clínico. Sin embargo, existe clara evidencia que dejar márgenes comprometidas resulta en tasas inaceptablemente altas de recurrencia local.

La guía de Malasia también apoyó sus recomendaciones en la guía NICE, la cual a su vez evaluó unos pocos estudios clínicos aleatorizados controlados y concluyeron que la tasa cruda de recurrencia local fue entre el 20% y 38% para márgenes de 1 mm o menos y del 13% al 34% para márgenes de 2mm o menos. Esta tasa cruda de recurrencia local fue reducida hasta un 13% al 19% con la adición de radioterapia y márgenes de 1- 2mm. Sin embargo, cuando es posible lograr márgenes de 2mm o mayores, la tasa de recurrencia local fue del 2% (con radioterapia) y del 11% (sin radioterapia). Esta evaluación no incluyó márgenes superficiales/piel o profundas/fascia puesto que puede ser imposible lograr márgenes de 2mm o más en estas localizaciones.

La publicación de Akbari y cols., (39), evalúa si el estado de las márgenes predice la probabilidad de recurrencia local en pacientes iraníes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora de mama. Las márgenes microscópicas fueron definidas como positivas si se detectaban células malignas en cualquiera de los bordes del tejido; cercanas, si eran detectadas dentro de 2mm o menos de los bordes de tejido; y márgenes libres o negativas si el espacio entre el carcinoma y los bordes eran mayores de 2mm. Las pacientes con márgenes positivas fueron llevadas a ampliación de márgenes. Fueron incluidos 384 pacientes con una mediana de seguimiento de 8,2 años para las pacientes con márgenes libres y 7 años para pacientes con márgenes cercanas. En total, se identificaron 9 recurrencias locales (34 pacientes); 32 pacientes en el grupo de márgenes libres (9.6%) y 2 pacientes en el grupo de márgenes cercanas (3.9%) sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas (p=0.2), indicando que la probabilidad de recurrencia no fue menor en pacientes con márgenes libres comparada con las márgenes cercanas de acuerdo a la definición utilizada.

El metanálisis de Houssami y cols., (40) tuvo como objetivo determinar el efecto del estado de las márgenes sobre la recurrencia local, así como el efecto de varios umbrales de distancia usados para definir márgenes microscópicamente negativas. La evaluación de los márgenes fue definida según el estado de las mismas (positiva, negativa, cercana) Se incluyeron 21 estudios en total. Todos los estudios fueron retrospectivos, excepto el estudio de Bellon y cols., la mediana de tiempo de seguimiento fue de 10,4 meses y una mediana para recurrencia local de 52,3 meses.

Según el modelo 1, el riesgo para recurrencia local fue asociado con el estado de las márgenes (p<0.001) y con la mediana de tiempo al seguimiento (p=0.027) pero no con la distancia de la margen (p=0.26). Según el modelo el riesgo de recurrencia local fue significativamente asociado con el estado de las márgenes (p<0.001) pero no con la categoría de la distancia (p=0.19). El riesgo de recurrencia local no fue significativamente diferente para márgenes de 5mm comparada con 1mm (p=0.10); 2mm comparada con 1mm (p=0.37); 5mm comparada con 2mm (p=0.21). El análisis de este estudio mostró que las márgenes positivas o cercanas incrementan

significativamente el riesgo de recurrencia local (OR 2.02; p<0.001) cuando se compara contra las márgenes negativas. Sin embargo, la distancia usada para declarar márgenes negativas no contribuye de manera independiente al riesgo de recurrencia local (p=0.27 y p=0.23 para los modelos 1 y 2, respectivamente). Esto indica que la comparación directa entre los umbrales de las categorías para definir márgenes negativas no mostró diferencias estadísticamente significativas para recurrencia local, sugiriendo que el control local no se afecta ampliando las márgenes hasta 5mm, a partir de unas márgenes de 1mm.

6.5 Indicaciones de vaciamiento axilar de acuerdo con el resultadopatológico de ganglio centinela

Basado en el concepto que el cáncer de mama se extiende de manera progresiva a partir del tumor primario hacia los ganglios linfáticos que drenan el territorio comprometido y luego a distancia, el procedimiento quirúrgico recomendado para el cáncer de mama fue durante la mayor parte del siglo XX la mastectomía de Halsted. Este procedimiento incluía la resección en bloque de la totalidad de la mama, el músculo pectoral mayor y el contenido axilar, y su objetivo era lograr un control local y regional efectivo y consecuentemente mejorar la supervivencia a largo plazo. Además del beneficio en el control tumoral, la información derivada de la disección ganglionar ha sido esencial para determinar la estatificación real de la paciente, establecer un pronóstico y guiar en la decisión del tratamiento subsecuente. El estado patológico de los ganglios linfáticos axilares debería conocerse para todos los canceres de mama invasivos operables (2), dado que en el cáncer de mama temprano, la presencia de metástasis a los ganglios axilares es uno de los más importantes predictores de supervivencia global y de recurrencia (3).

En la actualidad, aunque el valor pronóstico del compromiso metastásico de los ganglios axilares no tiene discusión, existe una gran controversia en relación con el verdadero impacto en la supervivencia global derivado de la realización de una disección axilar ganglionar convencional en pacientes con enfermedad ganglionar positiva conocida. En el estudio NSABP B-04, la supervivencia global a 25 años fue equivalente en mujeres sometidas a mastectomía radical (que incluía la resección ganglionar axilar en bloque) comparada con la mastectomía total (sin disección axilar).

El uso de la biopsia de ganglio centinela en el manejo del cáncer de mama fue introducido en la práctica clínica por primera vez en 1993 y fue capaz de predecir eficazmente el compromiso ganglionar. A partir de entonces fueron publicados numerosos estudios validando la eficacia de la biopsia de ganglio centinela en la predicción del estado ganglionar axilar. Los estudios mostraron una tasa de falsos negativos entre 5% y 10%.

El metanálisis de Kell y cols., (41)compara la eficacia en la estatificación ganglionar de la biopsia de ganglio centinela comparada con la ofrecida por el vaciamiento axilar, así como la tasa de complicaciones asociadas a estos procedimientos. No hubo diferencia significativa en la positividad ganglionar entre las pacientes con ganglios clínicamente negativos: 28.8% para vaciamiento axilar y 27.6% para ganglio centinela con OR 1.00, IC 95% 0.86-1.17 p=0.956. El riesgo de infección con la biopsia de ganglio centinela fue menor que en el vaciamiento axilar con un OR 0.58, IC 95% 0.42-0.80 p=0.0011. También, disminuye el riesgo de formación de seroma con un OR 0.40, IC 95% 0.31-0.51 p=0.0071. El ganglio centinela está asociado con una reducción en el 70% en el riesgo de edema postoperatorio del brazo con un OR de 0.30, IC 95% 0.14-0.66 p=0.0028. Hubo una reducción en el riesgo de parestesias postquirúrgicas OR 0.25, IC 95% IC 0.10-0.59 p=0.0018. Este estudio demostró que la biopsia de ganglio centinela es equivalente al vaciamiento axilar en la detección de metástasis ganglionares en cáncer de mama temprano y esta asociada con una reducción hasta en un 75% en la morbilidad relacionada al procedimiento.

Estos estudios demostraron la efectividad de la biopsia de ganglio centinela como instrumento para detección de compromiso metastásico a nivel axilar. Estudios más recientes han comparado el impacto en la supervivencia global de la evaluación ganglionar con biopsia de ganglio centinela contra la estatificación mediante disección axilar sin encontrar diferencias significativas entre ambas. El estudio NSABP B-32 es el estudio aleatorizado prospectivo fase III más grande diseñado para confirmar que los pacientes con ganglio centinela negativo patológico tienen la misma supervivencia y control regional con la biopsia de ganglio centinela solamente comparado con la biopsia de ganglio centinela con disección axilar complementaria. La comparación de los dos grupos en cuanto a supervivencia global produjo un HR no ajustado de 1.20 (p = 0.12) y un HR ajustado de 1.19 (p=0.13). Las curvas estimadas de Kaplan-Meier para supervivencia global son de96.4% y 95.0% respectivamente, así como los estimados de supervivencia a 8 años (91.8% and 90.3%, respectivamente). Las comparaciones de supervivencia libre de enfermedad produjeron un HR no ajustado de 1.05 (p=0.54) y un HR ajustado de 1.07 (p=0.57). No se observaron diferencias significativas en supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad.

La biopsia de ganglio centinela es hoy en día el procedimiento recomendado de evaluación axilar en pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos. La conducta terapéutica posterior depende del resultado patológico del ganglio centinela, siendo recomendado el vaciamiento definitivo en casos de documentación patológica de compromiso metastásico en el ganglio centinela. Sin embargo, la práctica sistemática de disección ganglionar axilar en pacientes con ganglio centinela positivo está siendo recientemente retada por dos situaciones. Primero, los programas de tamización y la conciencia pública general han producido una disminución en el tamaño tumoral al momento del diagnóstico con una menor tasa de metástasis axilares asociadas. Un reciente meta-análisis ha demostrado que solo el 48,3% de los pacientes con ganglio centinela positivo tenían compromiso de otros ganglios linfáticos en el vaciamiento axilar. El segundo punto es la frecuente tasa de complicaciones a corto y largo plazo asociadas con los procedimientos de disecciones axilares completas.

Recomendación
27. En las pacientes con ganglio centinela negativo no se sugiere vaciamiento axilar complementario. *Recomendación débil.*
28. Se sugiere no ofrecer vaciamiento axilar a pacientes con células tumorales aisladas en la biopsia de ganglio linfático centinela. Estas pacientes deben ser catalogadas como con ganglios negativos. *Recomendación débil.*
29. Se sugiere ofrecer vaciamiento axilar a pacientes con cáncer de mama invasivo temprano quienes tienen macrometástasis en el reporte de patología del ganglio centinela o aquellas con BACAF guiada por ecografía de ganglios axilares positiva para metástasis. *Recomendación débil.*
30. En pacientes con reporte patológico de micrometástasis en el ganglio centinela, la decisión de realizar un vaciamiento axilar complementario dependerá del juicio del grupo tratante luego de la evaluación de otros factores pronósticos asociados y en decisión conjunta con la paciente informada de los riesgos y beneficios de la conducta tomada. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 6.9 a 6.13 (Anexo 6)

Evidencia que soporta las recomendaciones

Las recomendaciones están basadas en la revisión realizada por la guía para cáncer de mama temprano y localmente avanzado de NICE(12), en un estudio aleatorizado controlado actualizado y en un consenso formal de expertos.

Según la revisión de la guía de cáncer temprano y localmente avanzado de NICE, la evidencia a partir de ensayos clínicos controlados no muestra diferencias significativas en la supervivencia global entre pacientes tratadas con vaciamiento axilar o muestreo ganglionar con radioterapia a las cadenas linfáticas regionales (Chetty y cols., 2000 (42), Forrest y cols., 1995(43)).Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre grupos manejados con biopsia de ganglio centinela y vaciamiento axilar comparados con grupos manejados con biopsia de ganglio centinela y vaciamiento axilar cuando el ganglio centinela es positivo (Veronesi y cols., 2003)(44).En ninguno de estos estudios se demostró diferencias en las tasas de recurrencia locorregional o axilar. Existen puntos de vista controvertidos a partir de estudios observacionales acerca de si los pacientes con micrometástasis pueden ser tratados sin vaciamiento axilar. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con macrometástasis en estos estudios observacionales fueron llevados a vaciamiento axilar, a menos que existieran razones clínicas para no hacerlo, o que los mismos pacientes lo rechazaran (Chagpar y McMaster 2006, EORTC Intergroup Study 2007, Ganaraj y cols., 2003, Giard y cols., 2004, Gipponi y cols., 2006, Guenther y cols., 2003, Katz y cols., 2006, Langer y cols., 2005, Lyman y cols., 2005,Naik y cols., 2005, Park y cols., 2007, Pinkney y cols., 2007 y Viale y cols., 2001).

Cinco estudios observacionales reportan la proporción de pacientes llevados a vaciamiento axilar luego del hallazgo de metástasis en el ganglio centinela. El rango de valores va desde 63.2% hasta 95.2% son la tasa más alta para un pequeño estudio prospectivo (Widt-Levert y cols., 2003) y el resto de valores a partir de estudios más grandes pero retrospectivos.

Una serie de casos retrospectiva realizada por Samoilova y cols., 2007 reportó que la variable más confiable para diferenciar N1A de N2 o N3 fue el tamaño del depósito tumoral en el ganglio centinela. Todos los depósitos tumorales menores o iguales a 5mm tenían tres o menos ganglios linfáticos positivos. Otros factores asociados con la diferenciación entre N1A y N2 o N3 fueron la presencia de invasión linfovascular en el tumor primario y la presencia de extensión extracapsular del tumor en el ganglio centinela. Ocho estudios observacionales indican una tendencia hacia tasas más altas de metástasis en ganglios linfáticos diferentes al centinela con un mayor tamaño de las metástasis en el ganglio centinela. La proporción media de pacientes con ganglios diferentes al centinela con metástasis fue del 10% para pacientes con células tumorales aisladas en el ganglio centinela, de 17.7% para micrometástasis y de 53.2% para macrometástasis (Widt-Levert y cols., 2003, Goyal y cols., 1990,Bolster y cols., 2007, Calhoun y cols., 2005, Houvenaeghel y cols., 2006, Katz y cols., 2006ª, van Rijk y cols., 2006, y Viale y cols., 2005). A partir de dos revisiones sistemáticas (Cserni y cols., 2004, Degnim y cols., 2003) el estimado acumulado para la tasa de ganglios linfáticos diferentes al centinela metastásicos en pacientes con depósitos tumorales de 2mm o menos fue del 20.2% (IC 95% 15.5%-24.9%) cuando las metástasis son detectadas por hematoxilina y eosina, y del 9.4% (IC 95% 6.2%-12.6%) cuando las metástasis son detectadas por inmunohistoquímica.

La evidencia de estudios observacionales sugiere que el tamaño de las metástasis del ganglio centinela fue frecuentemente un factor predictivo estadísticamente significativo junto con otras variables relacionadas al tumor o al tratamiento (Goyal y cols., 2004, Bolster y cols., 2007, Degnim y cols., 2005, Houvenaeghel y cols., 2006, Katz y cols., 2006, y Viale y cols., 2005).

A partir de cuatro estudios reportando el tamaño de las metástasis en ganglios linfáticos diferentes al centinelas cuando se realiza vaciamientos axilares por ganglios centinelas positivos (Bolster y cols., 2007, Calhoun y cols., 2005, van Rijk y cols., 2006, y Viale y cols., 2005), los datos indican que pacientes con ganglios centinelas con células tumorales aisladas (tamaño tumoral menor a 0.2mm) o con micrometástasis (tamaños tumorales entre 0.2 y 2mm) pueden tener metástasis en otros ganglios linfáticos diferentes al centinela de mayor tamaño, y

potencialmente altas tasas de las mismas, aunque debido a su pequeño número, los estimados de las tasas no son confiables.

Un ensayo clínico controlado fue incluido posteriormente durante la actualización de la evidencia. El estudio de Giuliano y cols., 2011 tuvo como objetivo principal determinar los efectos de no realizar vaciamiento axilar sobre la supervivencia global en pacientes con ganglios centinelas positivos tratados con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica adyuvante y radioterapia con campos tangenciales. Se incluyeron mujeres con cáncer de mama con tumores menores de 5cms, ganglios clínicamente negativos y metástasis documentadas en el ganglio centinela. Se excluyeron mujeres con más de tres ganglios centinelas positivos. El reclutamiento fue cerrado de manera prematura, debido a una menor tasa de eventos esperados. Al final, se incluyeron 813 pacientes para el análisis. A una mediana de seguimiento de 6.3 años no se identificó una menor supervivencia global del grupo tratado con biopsia de ganglio centinela sin vaciamiento comparado con el grupo de biopsia de ganglio centinela positivo con vaciamiento axilar (p=0.008 para no inferioridad) con HR no ajustado de 0.79, IC 90% 0.56-1.10. La tasa de supervivencia global a 5 años fue de 92.5%, IC 95% 90.0-05.1% en el grupo de ganglio centinela solo y de 91.8%, IC 95% 89.1%-94.5% en el grupo de vaciamiento axilar. Tampoco hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años : 83.9%, IC 95% 80.2-87.9% para el grupo de ganglio centinela solo y 82.2%, IC 95% 78.3%-86.3%) para vaciamiento axilar, con un HR no ajustado de 0.82, IC 95% 0.58-1.17. La tasa de recurrencia local fue de 1.6%, IC 95% 0.7-3.3% en el grupo de ganglio centinela y de 3.1% IC 95% 1.7-5.2% en el grupo de vaciamiento axilar sin diferencia estadística entre ambos grupos (p=0.11). La tasa de infección de herida, parestesias y seroma fue mayor entre pacientes con vaciamiento axilar comparado con ganglio centinela (70% comparado con 25% p<0.001). La recurrencia axilar en el grupo de ganglio centinela fue solo de tan solo 0.9% para el grupo de ganglio centinela solo comparado con 0.5% para el grupo del vaciamiento (p=0.11).

6.6 Procesamientode la biopsia del ganglio centinela

La biopsia de ganglio centinela permite seleccionar las pacientes para disección ganglionar axilar. Cuando en su estudio se identifica compromiso tumoral existe la posibilidad de hallar metástasis en otros ganglios del vaciamiento axilar. Esta probabilidad está relacionada con la cantidad de tumor
presente en el ganglio centinela. La posibilidad de encontrar tumor también depende de la proporción de tejido evaluado y del método aplicado. Un balance entre la aplicabilidad y la sensibilidad es lo óptimo.

De acuerdo al sistema de UICC TNM el compromiso nodal puede clasificarse como:

- Macrometástasis si son mayores de 2mm.
- Micrometástasis cuando son menores o iguales a 2mm y mayores a 0.2mm.
- Células tumorales aisladas o sub-micrometástasis cuando son menores o iguales a 0.2mm.

Actualmente lo mínimo que se debe hacer en el estudio del ganglio centinela es la identificación de todas las macrometástasis e idealmente de las micrometástasis, por su posible asociación con compromiso ganglionar adicional, particularmente cuando las micrometástasis son mayores de 1mm.

La demostración de células tumorales aisladas no ayuda para tomar decisiones clínicas, parece como un efecto colateral por lo que se debe tener cuidado con su informe para evitar el tratamiento innecesario.

Manipulación del especimen

- Los ganglios deben estar separados y claramente marcados.
- Pueden ser enviados en fresco si el laboratorio se encuentra en la misma institución, de lo contrario deben ser fijados en formol tamponado neutro al 10%.

Examen intraoperatorio

Se puede realizar estudio intraoperatorio del ganglio centinela empleando cortes por congelación y análisis de improntas. Estos estudios tienen riesgo de resultados falsos negativos y falsos positivos y no son un método completo para estudiar un ganglio linfático. Ambos métodos tienen ventajas y desventajas con similar sensibilidad y especificidad. La elección del método debe estar también basada en las preferencias institucionales.

Pasos para el estudio macroscópico del ganglio centinela

- Cada ganglio linfático debe ser procesado independientemente.
- Se debe registrar la descripción macroscópica y medición de cada ganglio
- El método utilizado debe proveer la más alta posibilidad de encontrar enfermedad metastásica por el examen convencional con H&E.
    - Un corte representativo de un ganglio macroscópicamente comprometido o positivo en el intraoperatorio
    - Cuando el tamaño lo permita los ganglios deben ser cortados por la mitad y si son más grandes, obtener cortes de 2-3mm a través del eje longitudinal.
    - Todos los ganglios negativos macroscópicamente deben ser examinados histológicamente en su totalidad. Con los ganglios linfáticos más grandes es posible que se requiera más de un bloque de parafina.

Bloques de parafina: proceso histotecnológico

1. Para identificar micrometástasis (mayores de 0.2mm) se recomienda cortar el bloque a una distancia de 0.2mm (200 micras). Debe tenerse encuentra que cuando se ha hecho estudio por congelación previo puede haber pérdida de tejido.
2. Aunque no se recomienda de rutina, se pueden realizar cortes a intervalos más pequeños y estudio de inmunohistoquímica con citoqueratina (AE1-AE3) para la identificación de células tumorales aisladas y submicrometástasis.
3. La guía europea recomienda, realizar inicialmente unos pocos cortes por la eventualidad de que en el ganglio se encuentre otra enfermedad como un linfoma y que se requiera de estudios adicionales.

Informe del ganglio centinela

1. Incluir el número de ganglios recibidos.
2. Cualquier compromiso macroscópico identificado.
3. El número de ganglios linfáticos comprometidos por enfermedad metastásica
4. La extensión de la enfermedad metastásica (empleando el sistema pTNM). Para hacer la clasificación se recomienda que cuando se encuentren varios focos metastásicos en un ganglio linfático, considerar el de mayor tamaño.
5. Cuando el estado nodal es determinado solo por el estudio del ganglio centinela en el sistema de categorización TNM se debe usar el sufijo sn.
6. Informar si en el estudio del ganglio centinela se han empleado técnicas adicionales (cortes seriados, inmunohistoquímica o técnicas moleculares

6.7Resecciónde ductos terminales

Indicación:

La resección de ductos terminales se hace habitualmente por secreción por el pezón cuya naturaleza no ha sido

posible establecerla o por sospecha de papiloma de ductos centrales cuyo estudio histológico completo puede ser requerido para una clasificación definitiva. El hallazgo más frecuente suele ser ectasia ductal o papilomas, en conjunto correspondiendo a cerca del 70% de los diagnósticos; sin embargo es posible identificar carcinoma ductal infiltrante o carcinoma ductal in situ, en conjunto corresponde aproximadamente al 10%.

Pasos en la evaluación macroscópica:

Con frecuencia estos especímenes son pequeños de menos de 4cmy los grandes ductos terminales o galactóforos pueden visualizarse como tubos flácidos con un diámetro aproximado de 0.3-0.2cm muy frecuentemente vienen reparados.

Es importante entintar las superficies. En este caso solo entintarla de un color pues usualmente trae el reparo identificando los ductos terminales.

Cuando se vean crecimientos ductales es importante remitir el margen de sección de los ductos con cortes transversos yen lo posible evaluar la totalidad del espécimen.

6.8 Re-escición de tumorectomías

Usualmente son hechas por márgenes positivos identificados durante una escisión previa. Por eso el muestreo debe enfocarse en la cavidad de la resección previa para documentar la presencia de enfermedad residual en el nuevo espécimen. Se recomienda procesar la totalidad del espécimen si esto fuera posible en 10 cassettes. Si la cavidad parece macroscópicamente benigna procesar dos cortes por cada centímetro del diámetro mayor del especimen.

6.9Mastectomías

La mastectomía radical modificada es la más común, con este procedimiento la superficie profunda de la pieza incluye fascia con ocasionales fascículos de músculo estriado. La superficie anterior es piel con el pezón y el tejido celular subcutáneo, sin embargo la disección axilar completa se incluye en el espécimen y corresponde a una cola elongada en uno de los extremos de la muestra, que es de aspecto elíptico. La mayoría de mastectomías son hechas después de que una biopsia tru-cut ha establecido el diagnostico de carcinoma o después de una tumorectomía con la que no se logro eliminar satisfactoriamente un carcinoma in-situ o invasivo.

Pasos en la evaluación macroscópica

- Oriente el espécimen, Localice los cuatro cuadrantes del seno correctamente, lo cual es fácil si se cuenta con la cola axilar, la lateralidad del seno y la descripción del cirujano de la localización del tumor. Una vez el espécimen se ha orientado, **repare la esquina del cuadrante superior externo**. Esta práctica le ayuda a reorientar el espécimen en caso de requerir un mayor muestreo.
- Pese y mida la muestra.
- Describa la piel, el pezón y cualquier sitio de biopsia.
- La cola axilar puede ser retirada ahora para disección posterior.
- Posteriormente tome tiempo para palpar el espécimen, localice la cicatriz de la biopsia, la cavidad de la biopsia y cualquier lesión.
- Examine la superficie profunda del espécimen y entinte.
- Luego haga cortes perpendiculares para evaluar el estado del margen profundo. También tiña el tejido mamario lateral a la piel del espécimen sobre la superficie anterior. Preferiblemente hágalo con un color diferente. Es decir todas las superficies excepto la piel y la cola axilar deben ser teñidas.

- La piel debe ser colocada hacia abajo y la pieza debe ser cortada de manera seriada teniendo en cuenta el pezón y manteniendo el espécimen unido, es decir no cortar completamente.
- La descripción incluye: la dimensión total y el peso. Las dimensiones de la piel. La presencia o ausencia de una cicatriz, correspondiente a la biopsia previa, la presencia de una cavidad y su relación con el pezón. La presencia de cualquier retracción o ulceración del pezón y/o de la piel relacionada. La presencia o ausencia de músculo en la superficie profunda. El tamaño y la apariencia macroscópica del tumor incluyendo en qué cuadrante se encuentra y la distancia del tumor al borde de sección profundo y anterior.
- Se deben tomar al menos **tres cortes del tumor** para su estudio histológico.

Tomar **uno o dos cortes de cada cuadrante**. Si el procedimiento fue hecho como un procedimiento profiláctico en un paciente con carcinoma in-situ, remita al menos tres cortes por cuadrante. Procese cualquier área sospechosa en su totalidad. Procese un corte del pezón y un corte de la piel en el área de la biopsia previa.

Finalmente diseque y cuente todos los ganglios del contenido axilar separando en tres niveles por su relación con el músculo pectoral menor (base, piso medio y vértice), manteniendo su orientación.

Los ganglios negativos deben ser procesados totalmente y los que son macroscópicamente positivos solamente realizar un corte representativo, también debe registrarse el tamaño del tumor en el ganglio.

6.10 Radioterapia en cirugía conservadora de la mama

El establecimiento de estrategias de detección temprana para el cáncer de mama ha permitido el diagnóstico de la enfermedad en etapas cada vez más precoces. Este fenómeno se refleja en una mayor probabilidad de supervivencia así como en la posibilidad de realizar tratamientos quirúrgicos menos radicales. Varios ensayos clínicos iniciados en la década de los 70´s y con periodos prolongados de seguimiento, no han mostrado diferencias en la tasa de metástasis a distancia ni en la supervivencia global de la cirugía conservadora de la mama comparada con la mastectomía. Producto de estos resultados, la cirugía conservadora de la mama se ha convertido en el tratamiento de elección para el cáncer de mama temprano, siempre y cuando se cumplan los objetivos oncológicos y estéticos recomendados, es decir, una remoción completa del tumor mamario junto con un margen de tejido sano alrededor del tumor con un resultado cosméticamente aceptable. El objetivo es erradicar el cáncer de mama mientras se preserva la mayor cantidad de tejido mamario sin incrementar el riesgo de recurrencia.

Sin embargo, la cirugía conservadora de mama se asocia a una elevada tasa de recurrencia local cuando no se acompaña de radioterapia. El estudio NSABP B-06, uno de los estudios de cirugía conservadora de mama con mayor seguimiento, mostró una tasa de recurrencia local de 39.2% en el brazo de pacientes tratadas exclusivamente con resección local y disección axilar comparada con 14.3% ($p<0.001$) cuando a este manejo se le asoció radioterapia a la mama. De manera similar, el estudio Milán III, el cual aleatorizó 579 pacientes a cuadrantectomía mas disección axilar versus cuadrantectomía mas disección axilar y radioterapia, encontró una tasa de recurrencia local a 39 meses de seguimiento de 8.8% en el grupo sin radioterapia y de 0.3% en el grupo tratado con radioterapia ($p<0.001$).

A pesar del beneficio comprobado de la radioterapia en la disminución de probabilidad de recurrencia local en pacientes con cáncer de mama temprana tratadas con cirugía conservadora de mama, se ha intentado definir algunos subgrupos de pacientes con cáncer de mama, con un bajo riesgo de recurrencia local en quienes la radioterapia no ofreciera un beneficio en el control local mayor al logrado con la resección del tumor primario(45). Un estudio canadiense incluyó 769 pacientes mayores de 50 años con tumores T1 a T2 y ganglios

linfáticos negativos tratadas con cirugía conservadora de mama a recibir radioterapia sobre la mama y hormonoterapia con tamoxifen o solo hormonoterapia con tamoxifen. Con una mediana de seguimiento a 5.6 años, la tasa de recurrencia local observada para el grupo de radioterapia fue de 0.6% comparada con 7.7% (p<0.001)(46).

El Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group e Eastern Cooperative Oncology Group, aleatorizó 639 pacientes mayores de 70 años, con estado clínico I y receptor de estrógeno positivo a recibir radioterapia y hormonoterapia o solo hormonoterapia. No hubo diferencias en metástasis a distancia ni en supervivencia global a 5 años, pero si se obtuvo un mejor control local en pacientes quienes recibieron radioterapia (tasa de recurrencia local de 1% comparada con 4%, p<0.001) (47). Estos estudios demuestran que, aún en pacientes mayores, la radioterapia continúa ofreciendo un mejor control local cuando es comparada con sólo tratamiento quirúrgico.

Recomendación

31. Se recomienda realizar radioterapia adyuvante a todas las pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora de la mama y de las cuales se obtuvieron márgenes negativos.

Recomendación fuerte.

Ver tabla de evidencia 6.2 (Anexo 6)

La guía para cáncer temprano y localmente avanzado del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE por su sigla en inglés) basa sus recomendaciones especialmente en la revisión sistemática del Early Breast Cancer Trialist´s Collaborative Group (EBCTCG, 2005) sobre pacientes individuales tratadas con cirugía conservadora de mama con o sin radioterapia adyuvante, pero adicionalmente, también incluye en su evaluación a un grupo de estudios relevantes tanto ensayos clínicos como estudios de cohortes retrospectivos y otras revisiones sistemáticas. La mayoría de estudios aleatorizados controlados y de las revisiones sistemáticas/meta-análisis bien conducidos fueron consistentes en los hallazgos que la radioterapia postoperatoria disminuye el riesgo de recurrencia local. El EBCTCG además demostró una reducción moderada en las muertes por cáncer de mama y en la mortalidad global a 15 años. La calidad de vida fue alta en general, luego de radioterapia al igual que la satisfacción del paciente con la cirugía conservadora de mama (12).

El EBCTCG publicó en 2011 una actualización sobre datos individuales de estudios aleatorizados de radioterapia luego de cirugía conservadora de mama. Este incluye seguimiento de 9 de 10 estudios analizados previamente y se adicionaron datos de 7 nuevos estudios, seis de los cuales fueron en mujeres de bajo riesgo, aumentando el número total de mujeres en casi un 50%. Se valoró la extensión a la cual varía la reducción absoluta por la radioterapia en el riesgo de una primera recurrencia en cualquier sitio a 10 años (loco-regional o a distancia) para mujeres con diferentes factores pronósticos. También relaciona la reducción absoluta en la recurrencia en la mortalidad a 15 años (48).

En este análisis, el objetivo primario fue cualquier primera recurrencia. Se encontró información para 10.081 mujeres en 17 estudios. El seguimiento promedio fue a 10 años por mujer, 29% de las mujeres murieron durante el seguimiento (48).

El riesgo a 10 años de cualquier primera recurrencia fue de 19.3% en mujeres con radioterapia y de 35% en mujeres con cirugía sola, con una reducción absoluta en el riesgo de 15.7% (2p<0.00001). Tres cuartos de las primeras recurrencias en el grupo control fueron loco-regionales, mientras que la mitad de aquellas en el grupo de radioterapia fueron loco-regionales (grupo control: 15% loco-regional y 10% a distancia; grupo de radioterapia: 8% loco-regional y 12% a distancia). La radioterapia también redujo la mortalidad por cáncer de

mama. La reducción absoluta en el riesgo a 15 años fue de 3.8% (IC 95% 1.6 a 6.0 2P = 0.00005) sugiriendo que en promedio se evita una muerte por cáncer de mama por cada 4 recurrencias evitadas por la radioterapia(48).

La radioterapia disminuye la tasa anual promedio de cualquier recurrencia a la mitad RR 0.52, IC 95% 0.48–0.56. La reducción proporcional fue mayor en el primer año RR 0.31, IC 95% 0.26-0.37 pero fue aun sustancial durante los años 5-9 RR 0.59, IC 95% 0.50-0.70. La radioterapia reduce la tasa de mortalidad anual por cáncer de mama en un sexto RR 0.82, IC 95% 0.75-0.90 (48).

La mayoría de las mujeres tuvieron ganglios patológicos negativos(n=7.287), y entre ellas, la radioterapia disminuyó a la mitad la tasa de recurrencia promedio anual durante la primera década RR 0.46, SE 0.04, disminuyendo el riesgo absoluto de primera recurrencia cualquiera a 10 años por un 15.4% (15.6% comparado con 31.0% 2p <0.00001). En estas mujeres, la radioterapia también disminuyó la mortalidad por cáncer de mama RR: 0.82, SE 0.06 con una reducción absoluta a 15 años de 3.3% (17.2% comparado con 20.5% IC 95% para reducción absoluta de 0.8 a 5.8 2p=0.005)(48).

Para mujeres con ganglios patológicos positivos, la radioterapia produjo una disminución en 6 veces en el riesgo de recurrencia a 1 año (4% comparado con 26%) con un efecto moderado sobre los siguientes años, pero poco efecto luego del quinto año. En total, la tasa de recurrencia anual promedio durante los primeros años fue disminuida a la mitad RR 0.50, SE 0.07. La tasa de recurrencia absoluta a 10 años fue disminuida en 21.1% (42.5% comparada con 63.7% 2p < 0.00001). La radioterapia también disminuyó la mortalidad por cáncer de mama en ganglios positivos RR 0.79,IC 95% 0.65-0.95 p=0.01 con una reducción absoluta de 8.5% (42.8% comparada con 51.3% IC 95% 1.8-15.2) (48).

En la mayoría de los subgrupos con diversos factores de riesgo para recurrencia, la radioterapia disminuye a la mitad la tasa de recurrencia promedio anual y la reducción absoluta de la recurrencia es fuertemente relacionada con la edad (inversamente), grado tumoral, tamaño tumoral, estado de receptores hormonales y extensión de la cirugía (inversamente)(48).

En total, las reducciones absolutas y proporcionales en la tasa de recurrencia anual son mayores en los primeros cinco años, pero la tasa de recurrencia continua siendo menor a través de la primera década, mientras que la reducción en la mortalidad por cáncer de mama definitivamente se hace evidente sólo después de los primeros años y pero su efecto es más duradero (48).

6.11 Reconstrucción mamaria inmediata versus diferida

Las estrategias de detección temprana en cáncer de mama han incrementado de manera sustancial la posibilidad de realización de cirugías conservadoras de mama como tratamiento quirúrgico definitivo. Sin embargo, existe aún un gran porcentaje de mujeres quienes requerirán mastectomías para un control adecuado de su tumor primario. En estas pacientes, la reconstrucción mamaria es una excelente alternativa a la simple mastectomía. Las técnicas más frecuentemente usadas incluyen procedimientos con colgajos pediculados o libres con o sin necesidad de prótesis mamarias, y en general, no parece haber diferencias sustanciales en los resultados cosméticos entre ellas.

A pesar de las dudas iniciales acerca de un probable impacto negativo sobre el pronóstico final dela paciente, en la actualidad es claro que la reconstrucción mamaria no tiene influencia sobre el mismo**.** Inclusive, hay evidencia confiable que la reconstrucción mamaria inmediata no retrasa el inicio de la quimioterapia o radioterapia adyuvante hasta intervalos de tiempo que pudieran ser relevantes para incrementar el riesgo de recurrencias

locales o sistémicas.

La reconstrucción mamaria puede ser realizada de forma inmediata o tardía. A partir de una revisión sistemática de estudios observacionales y de otros estudios observacionales subsecuentes, no parece haber superioridad de la reconstrucción inmediata sobre la tardía en términos de resultados cosméticos. La mayoría de estos estudios reportan tasas de resultados estéticos aceptables entre 80% y 96% para ambos tipos de reconstrucción.

Sin embargo, sigue siendo controvertida la relación de la radioterapia con el momento y el tipo de reconstrucción mamaria recomendado. Luego de una reconstrucción mamaria puede encontrarse dificultades técnicas para una adecuada administración de la radioterapia. Además, la radioterapia produce cambios impredecibles en los tejidos autólogos y en los materiales protésicos utilizados para la reconstrucción mamaria, con un eventual deterioro progresivo de los resultados cosméticos finales. Este fenómeno puede tener una naturaleza bifásica, con efectos agudos ocurriendo en días o semanas y efectos tardíos ocurriendo meses o años luego del tratamiento.

La decisión de realizar una reconstrucción mamaria, así como la definición del tipo y el momento más adecuado para la misma, es un proceso complejo de decisión clínica en el cual se deben evaluar múltiples aspectos tanto de la paciente, de la conducta terapéutica a seguir, así, como del pronóstico oncológico esperado. Se recomienda discutir la reconstrucción mamaria inmediata con todas las pacientes que serán llevadas a mastectomía, excepto aquellas pacientes con una morbilidad significativa o que necesiten una terapia adyuvante que pueda contraindicar esta opción.

Recomendación
32. En pacientes candidatas a reconstrucción mamaria utilizando colgajos libres y que además requieran radioterapia post-mastectomía, se recomienda diferir la reconstrucción hasta completar la radioterapia. *Recomendación fuerte.*
33. En pacientes que vayan a recibir radioterapia post-mastectomía se recomienda la reconstrucción mamaria con tejido autólogo. No se recomienda la reconstrucción mamaria con prótesis. *Recomendación fuerte.*

Ver tablas de evidencia 6.14 a 6.18 (Anexo 6)

Evidencia que soporta las recomendaciones

La guía de Malasia (37) soporta sus recomendaciones en dos fuentes. Una opinión de expertos del grupo desarrollador que concluyó que la adición de radioterapia a una mama reconstruida conduce a un peor resultado estético, y un estudio retrospectivo del MD Anderson Cancer Center evaluando la tasa de complicaciones de pacientes con reconstrucción mamaria inmediata con colgajo TRAM (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous) libre seguida de radioterapia versus reconstrucción con colgajo TRAM libre luego de la radioterapia. En el grupo del colgajo libre inmediato se encontró una tasa de 87.5% de complicaciones tardías contra 8.6% en el grupo de colgajo libre luego de radioterapia.

La actualización de la literatura identificó un metanálisis que evalúa la evidencia publicada sobre la asociación de complicaciones posquirúrgicas de acuerdo al tipo de reconstrucción y el momento de su realización en pacientes con cáncer de mama tratadas con mastectomía y que requieren radioterapia. Identificaron 11 estudios que incluían 1.105 pacientes, los cuales fueron subsecuentemente divididos en tres cohortes para análisis de subgrupos. El primer subgrupo estuvo compuesto por pacientes con reconstrucción mamaria inmediata utilizando prótesis tratadas con o sin radioterapia luego de la reconstrucción. En el segundo subgrupo se

compararon pacientes con reconstrucción mamaria inmediata con tejido autólogo y radioterapia contra pacientes con reconstrucción mamaria con prótesis únicamente y radioterapia posterior. En el último subgrupo se compararon los efectos de la radioterapia sobre la reconstrucción mamaria inmediata versus diferida usando tejido autólogo.

Los resultados del meta-análisis demostraron que las pacientes quienes recibieron radioterapia tuvieron mayores probabilidades de complicaciones cuando se compararon con mujeres quienes no recibieron radioterapia OR 4.2, IC 95% 2.4-7.2. Por otro lado, la reconstrucción mamaria inmediata utilizando tejido autólogo es superiora la reconstrucción con prótesis en términos de morbilidad OR 0.20,IC 95% 0.1-0.4. Finalmente, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la reconstrucción inmediata con tejido autólogo y la reconstrucción con tejido autólogo realizada luego de la radioterapia.

6.12 Terapia sistémica neoadyuvante

El manejo óptimo del cáncer incluye el control local y la prevención de enfermedad a distancia. La terapia sistémica primaria incluye el uso tanto de quimioterapia como de terapia endocrina después del diagnóstico pero antes de la cirugía definitiva. La terapia sistémica primaria (conocida como terapia neoadyuvante) se puede utilizar exitosamente para reducir el tumor primario de tal forma que sea posible realizar una cirugía conservadora de la mama con un mejor resultado cosmético. La presencia del tumor primario permite monitorizar la respuesta a la terapia y evaluar la eficacia del tratamiento sistémico, esta opción no es posible cuando se ha removido quirúrgicamente el tumor, adicionalmente permite controlar posibles focos ocultos de lesiones metastásicas, no aparentes ni clínica ni radiológicamente. (12) La administración más temprana de terapia sistémica podría contribuir a mejorar la supervivencia particularmente en quienes lograron una tasa de respuesta patológica completa.

Todas las pacientes con cáncer de mama temprano deben tener tratamiento multidisciplinario considerando estos componentes:

- terapia sistémica neoadyuvante
- cirugía de la mama y cirugía de la axila
- radioterapia locoregional
- quimioterapia adyuvante

hormonoterapia adyuvante si se encuentran receptores hormonales positivos

Quimioterapia neoadyuvante

La revisión sistemática de Mieog y cols., 2007 (49) no reporta diferencias estadísticamente significativas entre la administración de quimioterapia neoadyuvante y la quimioterapia adyuvante en supervivencia global ni en supervivencia libre de progresión HR 0.98, IC 95% 0.87-1.09 y HR 0.97, IC 95% 0.89-1.07, respectivamente. La respuesta patológica completa estuvo asociada a una mejor supervivencia cuando se compara con pacientes con enfermedad residual HR 0.48, IC 95% 0.33-0.69. Las tasas de mastectomía fueron menores en quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante. La publicación de Mieog fue reeditada en 2012 por Van der Hage mantenido la misma actualización de contenido hasta 2005, sin cambio en las conclusiones (50).

La actualización del estudio NSABP B-18 con seguimiento a 16 años, publicado por Rastogi y cols., 2008 (51) comparó la administración de quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida con la misma terapia en adyuvancia; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para supervivencia global ni supervivencia libre de progresión. El Metaanálisis de Kong y cols., 2011 (52) evaluó el papel de la respuesta

patológica completa como predictor de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recaída en pacientes que recibieron terapia neoadyuvante ya sea con antraciclinas mas otra quimioterapia, taxanos mas otra terapia o combinación de antraciclinas y taxanos. Incluyó 16 estudios y 3776 pacientes, El chance de sobrevivir en pacientes que presentan respuesta patológica completa es 3.4 veces el de quienes no la presentan, OR 3.4, IC 95% 2.45-4.84, supervivencia libre de progresión OR 3.41, IC 95% 2.54-4.58 y supervivencia libre de recaída OR 2.45, IC 95% 1.59-3.80. No se describe el diseño ni la calidad de los estudios primarios.

Quimioterapia neoadyuvante antraciclinasy taxanos

La revisión de Trudeau y cols., 2005(53)consideró tres tipos de estudios 1. Los que comparaban taxanos en neoadyuvancia con otros regímenes de neoadyuvancia. 2. Taxanos en neoadyuvancia con taxanos en adyuvancia y 3. Comparación entre dosis y protocolos con taxanos. La adición de taxanos al régimen estándar FAC o AC mostró beneficio en términos de respuesta clínica, respuesta patológica, supervivencia global y supervivencia libre de progresión. La tasa de respuesta patológica se considera un desenlace subrogado que indicaría beneficio en la supervivencia. El metaanálisis de Cuppone y cols.,2008 (54) incluyó únicamente experimentos clínicos que evaluaron la adición de taxanos al régimen estándar de antraciclinas,(7 estudios 2455 pacientes). La tasa de cirugía conservadora de la mama fue mayor en pacientes que recibieron taxanos con una diferencia absoluta del riesgo de 3.4% (p=0.012),NNT 29. No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta patológica completa pero en el análisis de sensibilidad se encontró que la administración secuencial de taxanos se relaciona con mayor probabilidad de respuesta patológica completa, con una diferencia de riesgo de 2.4% (P=0.013), NNT 41. Las pacientes en terapia concomitante con taxanos tuvieron mayor probabilidad de tener cirugía conservadora de la mama, diferencia de riesgo 5.3% (P=0.027), NNT 19. El análisis de estos resultados relacionados con administración secuencial o concomitante tiene riesgo de sesgo por lo cual deben ser interpretados con precaución. La tasa de respuesta completa fue mayor en quienes recibieron taxanos, independiente de la administración secuencial o concomitante (15.5% versus 6.7%).El análisis para supervivencia global y neutropenia grado 3 y 4 no se realizó debido a que menos del 50% de los estudios reportaron estos datos. Mieog y cols., (49) describen los resultados para tasas de mastectomía por subgrupos según el régimen de quimioterapia, comparando neoadyuvancia con adyuvancia. Un estudio reporta reducción del riesgo de mastectomía de 47% en pacientes tratadas con antraciclinas mas taxanos, RR 0.53, IC 95% 0.46-0.61, siete estudios reportan datos con regímenes que contienen solo antraciclinas con reducción del riesgo de mastectomía del 23%, RR 0.77, IC 95%0.72-0.83 y regímenes sin antraciclinas RR 0.82, IC 95% 0.63-1.05. Rastogi y cols., (51) en el seguimiento del protocolo NSABP B 27 a 8.5 años, no reporta diferencias en supervivencia global o supervivencia libre de progresión con la adición de taxanos al régimen de neoadyuvancia basado en antraciclinas; sin embargo en las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con antraciclinas mas taxanos, la tasa de respuesta patológica completa fue mayor (26% versus 13%; P<0.001).

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante se requiere un adecuado control local a largo plazo, siendo esencial el tratamiento quirúrgico y la radioterapia, aún cuando la paciente haya presentado respuesta clínica completa. A pesar de los esfuerzos con terapia neaodyuvante y adyuvante sigue siendo alto el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica. Existe evidencia de buena calidad sobre el papel de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, las primeras publicaciones datan de la década de los 70. (55) La evidencia sugiere que la respuesta tumoral se asocia a mejores resultados en supervivencia. (49, 56-61).

Varias publicaciones incluídas en el metanálisis de Kong y cols., 2011, (52) reportan la experiencia con el uso de antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia, solos o en terapia combinada, la mayoría incluyen población con

cáncer de mama temprano y localmente avanzado y confirman que el beneficio en la respuesta patológica completa se asocia a mayor supervivencia global y libre de progresión. El estudio de Buzdar y cols., 1999(62) comparó paclitaxel en monoterapia con fluoracilo, doxorubicina, ciclofosfamida (FAC) como terapia neoadyuvante. Los resultados mostraron que el paclitaxel tiene una efectividad comparable con FAC en respuesta clínica, respuesta parcial y respuesta completa. La experiencia con docetaxel mas antraciclinas en neoadyuvancia ha mostrado mejores tasas de respuesta que la administración sola de antracicicliclinas. (63-67).

Terapia hormonal neoadyuvante

Existe un moderado volumen de evidencia sobre el uso de la terapia hormonal neoadyuvante en pacientes con cancer de mama temprano.Los estudios se enfocan en población sin contraindicación para quimioterapia neoadyuvante. La mayoria son estudios fase IIcon tamaños de muestra reducidos.

Estudios que comparan quimioterapia neaodyuvante con terapia hormonal neoadyuvante

El trabajo fase II de E. Alba y cols., 2010, (GEICAM/2006-03) (68)evaluó en un ensayo multicéntrico aleatorizado el tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama estado T2 y T3, tipo luminal (receptor estrógeno **+**/receptor progesterona **+**/HER2**-**). Se comparó un régimen de quimioterapia; epirubicina–ciclofosfamida docetaxel (47 pacientes) contra quimioterapia hormonal con exemestane 25mg/día por 24 semanas (48 pacientes). En el subgrupo de pacientes en premenopausia se combinó con goserelin. El estudio no mostró diferencias significativas entre los tratamientos aunque se observó una tendencia a obtener mayor respuesta clínica con quimioterapia. El 13% obtuvieron repuesta completa con quimioterapia en contraste con 6% en el grupo de terapia hormonal.

Semiglazov y cols., 2007(69)en otro estudio fase II comparó en 239 pacientes posmenopáusicas la terapia endocrina neoadyuvante (anastrazol o exemestane) con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina-taxano: doxorubicina paclitaxel. Las pacientes se encontraban en estadio clínico IIA a IIIB (T4,N0-2,M0). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta patológica completa, respuesta clínica completa, progresión de la enfermedad o cirugía conservadora de la mama. La tasa de respuesta global (repuesta completa mas parcial) fue de 65.5% en el grupo de inhibidores de aromatasa versus 63.6% en quienes recibieron quimioterapia. El estudio tiene limitación en el tamaño de muestra. En términos de seguridad los inhibidores de aromatasa fueron bien tolerados (oleadas de calor 23%, fatiga 15%, artralgias 7%, sangrado vaginal 7%), en contraste con la quimioterapia neoadyuvante (neutropenia grado 3/4 33%, alopecia 79%, reducción de la FEVI < 50% en el 7% y neuropatía 30%). En la publicación del seguimiento a 5.6 años no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión 71% vs 67.7% ($p>0.05$).

Terapia hormonal neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas

Un experimento clínico fase II (ACOSOG Z1031),publicado por Ellis y cols., 2011.(70) comparó en mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo, letrozol, anastrazol y exemestane con el propósito de seleccionar el inhibidor de aromatasa para un estudio fase III.Incluyó374pacientes en estados T2,T3 y T4.La tasa de respuesta clínica fue 74.8%, 69.1% y 62.9% para letrozol, anastrazol y exemestane respectivamente. La respuesta completa fue 21.3%, 17.9% y 21.8%.No hubo diferencia en la respuesta clínica en tumores luminales A y B. El experimento clínico de Novoa y cols.,2011(71) comparó letrozol con tamoxifeno en neoadyuvancia de mujeres posmenopáusicas con tumores receptor hormonal positivo en estado temprano y localmente avanzado (IIA y IIIB). No se describe el tiempo de neoadyuvancia. El seguimiento fue de 48 meses. No presentó respuesta clínica el 20%de las pacientes tratadas con letrozol y el 25% de las que recibieron tamoxifeno. El estudio presenta riesgo de sesgo. El trabajo publicado por Olson y cols., 2009(72) es un estudio fase II no aleatorizado que evaluó el efecto de terapia neoadyuvante con letrozol 2.5mg/día por 16 a 24 semanas en pacientes posmenopáusicas receptor hormonal positivo. El 90% de las pacientes se encontraban en estado T2 y T3y un 10% en estado T4.La

tasa de respuesta clínica global (completa y parcial) fue del 62%y 12% presentaron progresión de la enfermedad. El 50%fuerona cirugía conservadora de la mama. Todas las pacientes que inicialmente eran consideradas inoperables (n:11) fueron llevadas a cirugía después del tratamiento con letrozol(3 casos de cirugía conservadora de la mama).Barnadas y cols., 2009(73)en un estudio fase II, evaluaronl a respuesta tumoral en 55pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia neoadyuvante con exemestane 25mg día por 6 meses. Incluyeron 32 pacientes en estados T2 y T 3 y23 pacientes estado T4.Se observó respuesta clínica en 61.1% de las pacientes, la cirugía conservadora se realizó en el 55.8% y mastectomía en el 34.5%. No se llevaron a cirugía 12 casos, por decisión de la paciente o por criterio medico. Una paciente tuvo respuesta patológica completa en la mama y la axila.

Un metaanálisis de Seo y cols., 2009 (74) incluyó los 4 estudios (1160 pacientes)que comparan inhibidores de aromatasa con tamoxifeno en el escenario neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas (P024(75, 76), IMPACT(77),PROACT (78) y exemestane. Semiglazov y cols., 2005 (79), mostraron que los inhibidores de aromatasa presentan mayor tasa de respuesta clínica RR 1.29, IC 95% 1.10-1.51, p=0.002 y mayores tasas de cirugía conservadora de la mama RR 1.36, IC 95% 1.16-1.59, p< 0.001. No se presentaron diferencias significativas en eventos adversos: oleadas de calor, náusea y fatiga. El estudio P024 comparó en un ensayo doble ciego letrozol con tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas en estado T2a a T4a-c. El IMPACT(77) fue un estudio doble ciego fase III que comparó anastrazol con tamoxifeno y anastrazol mas tamoxifeno con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado. En el estudio de Semiglazov y cols., 2005 (79) que comparó exemestane con tamoxifeno se incluyeron pacientes en estados T2 a T4.El estudio PROACT, (78)realizado en mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo comparó de manera cegada el tratamiento anastrazol con tamoxifeno en neoadyuvancia por 12 semanas con o sin quimioterapia. Incluyó pacientes con tumores grandes operables (T2/T3,N0-2,M0) o con tumores potencialmente operables (T4b,N0-2,M0). El anastrazol mostró ser al menos tan efectivo como el tamoxifeno con una tasa de respuesta objetiva medida con ultrasonografía de 39.5% y 35.4% respectivamente y 50% versus 46.2%, medida con caliper. El grupo que recibió anastrazol tuvo mejores resultados en los desenlaces quirúrgicos 43% vs 30.8% OR 1.69IC 95% 1.01-2.81 (p=0.04). El estudio fue planeado para hacer seguimiento a largo plazo pero los resultados de la terapia neoadyuvante a favor de anastrazol condujeron a suspender el estudio en todos los países excepto Japón. Esta evidencia sugiere que la terapia con anastrazol representa una alternativa efectiva en el manejo prequirúrgico de pacientes con cáncer de mama con tumores hormonosensibles.

El reporte de Fujiwara y cols., 2012(80) da cuenta del seguimiento a 5 años de las mujeres Japonesas que ingresaron al estudio PROACT. En la fase de neoadyuvancia el 15% de las pacientes recibieron quimioterapia concomitante sin análisis que permita identificaren qué dirección se afectó el resultado. La respuesta completa se observó en 2 pacientes tratadas con tamoxifen 0.05% y ninguna en el grupo de anastrazol. La respuesta parcial se describe en el 40% de las pacientes tratadas con anastrazol y 28% del grupo de tamoxifeno. En la fase de adyuvancia los grupos no fueron comparables en el número y tipo de quimioterapias ni radioterapia. Hubo cruzamiento de pacientes del grupo de tamoxifeno a anastrazol generando limitaciones en las conclusiones del estudio. Durante la fase de tratamiento adyuvante presentaron recurrencia de la enfermedad el 8% de las pacientes en el grupo que recibió anastrazol y el 51% del grupo tratado con tamoxifeno. El HR para la supervivencia libre de enfermedad fue 0.14, IC 95% 0.05-0.41; p=0.0003. Se observó incremento en la supervivencia global con anastrazol HR 0.21, IC 95% 0.05-0.96, p=0.0436. En pacientes tratadas con anastrazol la mortalidad fue del 4% respecto al 20%en pacientes tratadas con tamoxifeno. En el 2007 el estudio fase II de Tubiana–Hulin(81) reportó la experiencia en un grupo de 45 mujeres con cáncer de mama receptor hormonal positivo, tratadas con exemestane; incluyeron pacientes en estados T2: 46.7%, T3: 37.8% y T4: 15.5%. La tasa de respuesta clínica objetiva fue de 73.3%, el 16.7%presentó respuesta patológica parcial.

Terapia hormonal neoadyuvante en mujeres premenopáusicas

Una publicación reciente de Masuda y cols.,(82) reporta el efecto de terapia neoadyuvante con anastrazol administrado por 24 semanas asociada a goserelin, comparada con tamoxifeno mas goserelin, en pacientes japonesas premenopáusicas con cáncer de mama temprano. En un ensayo clínico fase III de no inferioridad, se incluyeron 197 pacientes con estados T1 a T3, receptor hormonal positivo, 185 pacientes completaron el tratamiento neoadyuvante. Un mayor número de pacientes en el grupo de anastrazol presentó respuesta parcial o completa70.4% versus 50.5%, (p=0.004). Los eventos adversos fueron grado 1 y 2 y se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de terapia con anastrazol. El estudio presenta riesgo de sesgo en la medición del desenlace, el tamaño de muestra es reducido y no permite evaluar desenlaces a largo plazo. El estudio de Torrisi(83) fue realizado con 35 mujerespremenopáusicasquienes recibieron letrozol por 3meses y análogo LHRH (triptorelinen 28 pacientes y goserelin en 4 pacientes),ingresaron 24pacientes con cáncer de mama temprano (T2) y 8 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (5 pacientes estado T3y 3 pacientes T4b).El 50%(n 16) obtuvo respuesta parcial y otro 50% permanecióestable.

Neoadyuvancia hormonal en mayores de 70 años

La revisión sistemática de Hind y cols., 2006, con su actualización en 2008, (84), provee los datos para recomendar el uso de terapia endocrina como tratamiento inicial en pacientes mayores de 70 años, a partir de ensayos clínicos. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global al compararla cirugía con el tratamiento hormonal neoadyuvante. Para la supervivencia específica por cáncer de mama hay diferencias estadísticamente significativas a favor de la cirugía más terapia hormonal sobre la terapia hormonal. (12) La terapia hormonal preoperatoria puede ser una alternativa de tratamiento para mujeres receptor hormonal positivo, en quienes se requiere evitar la toxicidad de la quimioterapia o la tienen contraindicada. Las mujeres ancianas con comorbilidades que limiten el uso de la quimioterapia y con tumores hormonosensibles pueden beneficiarse de la terapia hormonal antes del manejo quirúrgico de la mama.

Cáncer de mama localmente avanzado

En casos de cáncer de mama localmente avanzado o cáncer de mama inflamatorio tratados con quimioterapia primaria, aún resulta esencial realizar control local a largo plazo con cirugía y/o radioterapia; aunque permanece el riesgo de enfermedad metastásica tardía. Esto incluye a las pacientes con respuesta clínica completa. La terapia sistémica neoadyuvante se ha convertido en el estándar de manejo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con el objetivo de inducir la respuesta tumoral, facilitar el control locoregional para la resección quirúrgica y la radioterapia y para mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Los datos de experimentos clínicos en este subgrupo específico de población son limitados. En la actualización de la literatura después de la Guía NICE, se encontraron 2 estudios sobre terapia hormonal neoadyuvante, exclusivamente con pacientes con estado localmente avanzado. Uno corresponde a una presentación en un congreso ASCO 2011 y el otro corresponde a un experimento para evaluar la asociación de celecoxib con un inhibidor de aromatasa. El resumen presentado en el congreso de la American Society of Clinical Oncology ASCO 2011(85), describe la experiencia en un centro de cáncer de Brasil con el uso de exemestane en neoadyuvancia para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (estado III) tanto premenopáusicas (n:12)todas llevadas a ooforectomía, como posmenopáusicas (n:17). Una paciente premenopáusica tuvo progresión de la enfermedad después de 5 meses de terapia con exemestane y fue cambiada a quimioterapia .Se llevaron a cirugía 6 pacientes premenopáusicas y 4posmenopáusicas. Se obtuvo respuesta clínica en el 75% de las pacientes. La calidad de la evidencia es baja. (No se provee tabla GRADE para este resumen). El estudio CAAN Chow ,2008 (86),asignó aleatoriamente a 34 pacientes a recibir exemestane25 mg día mas celecoxib 400 mg 2 veces por día (grupo A) ,24 pacientes recibieron solo exemestane (grupo B)y29 pacientes letrozol 2.5mg día (grupo C). Se administró neoadyuvancia por 3 meses. Para las pacientes respondedoras se uso el mismo régimen por al menos 2 años después de la cirugía. La tasa de respuesta clínica fue de61.8% en el grupo A, 54.5% en el grupo B y 62.0%

en el grupo C. El 10% de las pacientes presentaron respuesta completa con exemestane más celecoxib y 2 pacientes tratadas con letrozol obtuvieron respuesta patológica completa.

El volumen de evidencia en neoadyuvancia hormonal incluye tanto grupos de pacientes con estados tempranos de la enfermedad como pacientes con estados localmente avanzados. Los tamaños de muestra son pequeños y no se describe análisis de subgrupos por estado de la enfermedad.

Recomendación
34. En pacientes con tumores operables unifocales muy extensos no aptos para una cirugía conservadora de la mama, se recomienda la terapia sistémica neoadyuvante. *Recomendación fuerte.*
35. En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado con indicación de neoadyuvancia se recomienda administrar tratamientos con antraciclinas y taxanos secuenciales o concurrentes. *Recomendación fuerte.*
36. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que han recibido quimioterapia neoadyuvante se debe indicar tratamiento local con cirugía(mastectomía y en algunos casos cirugía conservadora de la mama) seguida de radioterapia. *Recomendación fuerte.*
37. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tempranoy localmente avanzado, receptor hormonal positivo con contraindicación para recibir quimioterapia citotóxica se recomiendaofrecer terapia neoadyuvantecon inhibidores de aromatasa. *Recomendación fuerte.*
38. No existe suficiente evidencia para recomendar neoadyuvancia hormonal en pacientes premenopáusicascon cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo. *Punto de buena práctica clínica.*
39. La evidencia es insuficiente para soportar el uso de análogos LHRH en neoadyuvancia hormonal en mujeres premenopáusicas. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 6.19 a 6.56 (Anexo 6)

Terapias antiHER2 en neoadyuvancia

El GeparQuinto, GBG44 de Untch y cols 2012 (87)es un experimento clinicoque comparó lapatinib contrastuzumab en elescenario de tratamiento neoadyuvante, administradoscon esquema de quimioterapia basado en antraciclina-taxano. Ingresaron pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, HER 2 positivo. El tratamiento con lapatinib mostró menor tasa de respuesta patológica completa comparado con el grupo que recibio trastuzumab 22.7%y 30.3% respectivamente OR 0.68, IC 95% 0.47-0.97. La descontinuación de la terapia fue mayor en quienes recibían lapatinib 33.1% comparado con 14% en el grupo de trastuzumab.Los eventos adversos no hematológicos: diarrea y rash cutáneo se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con lapatinib ($p<0.001$), en contraste con mayor frecuencia de edema ($p=0.006$) y disnea ($p=0.02$) en pacientes tratados contrastuzumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en falla cardiaca congestiva ni en reducción de la fracción de eyección por debajo del 50% o reducción de 10 puntos de la fracción de eyección basal. El GeparQuinto,GBG 44 (87) mostró mayor beneficio de trastuzumab en subgrupos con estadios T1 a T3, operables,tumores grado 3, tipo histológico ductal y receptor hormonal positivo. El no beneficio en estados localmente avanzados podría explicarse por ser un subgruo mas pequeño con limitaciones en tamaño de muestra para encontrar diferencias.

El estudioNeoALTTO,Baselga y cols., 2012 (88),diseñado para comparar la combinación lapatinib mas trastuzumab con trastuzumab reportó tasas de respuesta patologica completa de 51.3% y 29.5% respectivamente, OR ajustado 2.6 , IC 95% 1.5-4.8;p=0.001. La terapia combinada lapatinib-trastuzumab mostró mayor beneficio que la terapia con trastuzumabpara los desenlaces respuesta patológica completa locoregional, ganglio negativo y respuesta clínica antes de la quimioterapia; sin embargo las tasas de descontinuación de la terapia fueron mayorespor presencia de diarrea (21.5% vs 2%). No hubo diferencias en el desenlace alteracion de la funcion hepatica (9.9% vs 7.4%). La otra comparación planeada en el estudio fue lapatinib solo con trastuzumab solo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el desenlace respuesta patologica completa (p=0.34),tampoco se observaron diferencias en los desenlacesganglio negativo,respuesta patológica completa locoregional,tasa de respuesta clínica al momento de la cirugía ni en cirugía conservadora de la mama, pero respecto a la presencia de eventos adversos estosfueron mas frecuentes en el grupo que recibió lapatinib: diarrea (23.4% vs 2%) y alteracion de las pruebas de funcion hepatica (17.5% vs 7.4%).En el análisis de subgrupos el beneficio de la terapia combinada fue mayor en pacientes con tumoresreceptor de estrogenos negativos. Los desenlaces supervivencia global y libre de enfermedad serán objeto de futuras publicaciones y permitirán confirmar si existe beneficio de la terapia dual anti HER2 mas allá del beneficio en la respuesta patológica completa,que constituye un desenlace subrogado.

El NeoSphere (89) publicado por Gianni y cols., 2012 es un experimento clinico abierto fase 2 que evaluó la respuesta patológica completa como objetivo primario utilizando la terapia con pertuzumab en el escenario neoadyuvante, 417 pacientes elegibles fueron asignadas aleatoriamente a 4 grupos: A trastuzumab mas docetaxel. B. pertuzumab y trastuzumab mas docetaxel C. pertuzumab y trastuzumab D. pertuzumab mas docetaxel. Se planearon 3 compraciones por protocolo A versus B, A versus C y B versus D. Como estudio exploratorio los autores propusieron un nivel alfa del 20%, constituyendo una gran limitacion en el análisis de los resultados.La tasa de respuesta patológica completa mas alta se describe en el grupo que recibió pertuzumab,trastuzumab y docetaxel 45.8%

Dos metaanalisis publicados en 2011 Valachis y Petrelli (90, 91) presentan el beneficio detrastuzumab en neoadyuvancia mejorando la respuesta patológica completasin toxicidad adicional.El estudio de Valachis (90) incluyó 5 estudios con 515 pacientes. (Buzdar 2005,Buzdar 2007, H2269s Chang 2010, ABCSG-24 2009 (92-96)).La respuesta patológica completa fue mayor en el grupo que recibió trastuzumab respecto al grupo control RR 1.85, IC 95% 1.39-2.46, pero llama la atención que no se encontró beneficio en cirugía conservadora de la mama RR 0.98, IC 95% 0.8–1.19. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces de seguridad: neuropenia febril, eventos cardiacos adversos, falla cardiaca y muerte relacionada con el tratamiento. Las conclusiones deben interpretarse con precaucion por tratarse de un numero relativamente pequeño de estudios incluídos con pequeño tamaño de muestra,lo que afecta el poder del metanálisis para mostrar resultados estadísticamente significativos. Los desenlaces de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global no fueron analizados, explicado por el hecho de contar con datos de solo 2 estudios (Buzdar y NOAH) con resultados inconsistentes en eventos reportados de muertes y recurrencias. Mientras que Buzdar 2007(93) reporta que no se presentaron recurrencias en los pacientes aleatorizados a quimioterapia mas trastuzumab neoadyuvantey la supervivencia libre de enfermedad fue de 100% (P=0.041) a 3 años , en el grupo control se presentaron 3 eventos de recurrencia a distancia. Gianni, 2010 en el estudio NOAH(95)en seguimiento a 3 años presenta datos de supervivencia libre de evento en pacientes con cáncer de mama HER2+ del 71% en el grupo que recibió trastuzumab versus 56% en el grupo control. HR 0.59, IC 95% 0.38-0.90.El estudio no responde la pregunta sobre el beneficio de la terapia con trastuzumab en la supervivencia. En el metanálisis de Petrelli y cols., 2011 (91), revisaron la evidencia para evaluar el beneficio de la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante basada en esquema antraciclina-taxano.Dos estudios fueron incluídos (Buzdar 2005 y actualización 2007 y NOAH) con un total de 277 pacientes para el análisis. Buzdar (92) incluyó 42 pacientes con estadíos II y III A en

contraste con el estudio NOAH (95) en el cuallas 235 pacientes con cancer de mama HER 2 positivose encontraban en estados localmente avanzados.El trastuzumab mostró beneficio en latasa de respuesta patológicacompleta RR 2.07, IC 95% 1.41-3.03 y reducción del riesgo de recaída en un 33% , RR 0.67, IC 95% 048-0.94. La terapia con trastuzumab no mostró beneficio en la supervivencia RR 0.67, IC 95% 0.39-1.15, este hallazgo podría explicarse por tiempos cortos de seguimiento (mediana 3 años), adicionalmente es posible no encontrar diferencias por limitaciones en tamaño de muestra. Debe reconocerse que el tratamiento con trastuzumab en el estudio de Buzdar se administró por 24 semanas concomitante con la quimioterapia neoadyuvante y en el estudio NOAH se administró trastuzumab en neoadyuvancia y posterior a la cirugía definitiva hasta completar 52 semanas. El metanálisis no reportó diferencias estadisticamente significativas en el desenlace cardiotoxicidad RR 1.09, IC 95% 0.6-1.98.

El Gepar Quattro de Untchy cols., 2010, (97) seevaluó la eficacia de trastuzumab administrado simultáneamente con el regímen de quimioterapia neoadyuvante basado en antraciclina-taxano. Comparó un grupo de pacientes con cancer de mama temprano y localmente avanzado, HER2+, con un grupo de pacientes HER2-. No se realizó asignación aleatoria a trastuzumab y los grupos no tenían características basales comparables. El estudio reportó beneficio de la combinación trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante para el desenlace respuesta patológica completa respecto al control 31.7% versus 15.5%, sin diferencias en la cirugía conservadora de la mama 63.1% vs 64.7%. Un estudiono aleatorizado TECHNO trial,2011 Untch y cols., (98), reportan una tasa de respuesta patológica completa del 38.7% (84/217) en pacientes con cáncer de mama temprano HER2+ tratadas con quimioterapia neodyuvante con esquema epirubicina mas ciclofosmida, seguida de 4 ciclos de pacliaxel cada 3 semanas y trastuzumab. El tarstuzumab se continuó después de la cirugía hasta completar un año de tratamiento. En un segumiento mediano de 3 años , el 77.9% de las pacientes estaban libres de enfermedad y el 89.4% habían sobrevivido.Al analizar la supervivencia libre de enfermedad se documentó mayor supervivencia en el subgrupo de pacientes con respuesta patológica completa. HR 2.49, IC 95% 1.22-5.08 . La supervivencia global en el grupo que alcanzó respuesta patológica completa fue 96.3% comparada con el 85% de las pacientes sin repuesta patológica. HR 4.9, IC 95% 1.4-17.4. El estudio mostró beneficio de un período corto de trastuzumab administrado concomitante con la quimioterapia neoadyuvante.

Los estudios muestran de manera consistente el beneficio de administrar la terapia con trastuzumab asociada a quimioterapia,en pacientes HER2+. El uso de otros agentes es promisorio pero se deben esperar nuevos estudios que confirmen el beneficio en desenlaces de supervivencia global y libre de enfermedad.

Recomendación

40. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad temprana y localmente avanzada se recomienda la administración de trastuzumaben neoadyuvancia.

Recomendación fuerte. Calidad de evidencia: Moderada.

41. Se recomienda evaluar la función cardiaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab.

Recomendación fuerte. Calidad de evidencia: Alta.

42. No administrartrastuzumab en caso de:

- la fracción de eyección es del 50% o menos
- existe historia documentada de falla cardiaca congestiva
- arritmias no controladas
- enfermedad coronaria sintomática
- HTA no controlada
- enfermedad valvular clínicamente significativa.

Recomendación
Recomendación fuerte. Calidad de evidencia: Alta.
43. Se debe realizar seguimientode la fracción de eyección (FEVI) cada 3 meses. Se debe suspender trastuzumab si la FEVI se reduce un 10%o más de la basal o cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar trastuzumab si se recuperala FEVI. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 6.57 a 6.69 (Anexo 6)

6.13 Terapia sistémica adyuvante

Clasificación de pacientes según la conferencia internacional de Cáncer de Mama, San Gallen,2011

La 12th Conferencia Internacional de San Gallen,2011(99) propuso una clasificación de las pacientes a partir del reconocimiento de los subtipos biológicos, útil para ayudar a estimar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Las recomendaciones de terapia sistémica se formulan para cada uno de los subtipos biológicos. La Guía Belga en la actualización de 2012, adapta esta clasificación (100)que a su vez es adoptada por el GDG de la Guía Colombiana. La aproximación, utiliza una definición inmunoistoquímica de los receptores de estrógeno y progesterona, la detección de la sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 y el Ki-67. La siguiente tabla muestra la clasificación del cáncer de mama (101, 102).

TABLA H. Definiciones de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama

Subtipo intrínseco	Definición clínico patológica	Notas
Luminal A	Receptor de estrógenos o receptor de progesterona positivos. HER2 negativo. Ki 67 bajo (<14%)*	El punto de corte para la determinación de Ki67 fue establecido mediante la comparación con la subtipificación intrínseca de PAM50. (102). El control de calidad local para la tinción de Ki67 es importantes
Luminal B**	Luminal B HER2 negativo Receptor de estrógenos o receptor de progesterona positivos. HER2 negativo. Ki 67 alto. Luminal B HER2 positivo Receptor de estrógenos o receptor de progesterona positivos. Cualquier Ki 67. Sobreexpresión o amplificación de HER2	Luminal B HER2 negativo Los genes indicativos de alta proliferación son marcadores de pobre pronóstico en múltiples estudios genéticos. Si no se dispone de una medición confiable de Ki67, algunas aproximaciones alternativas como el grado tumoral pueden ser usadas para distinguir entre luminal A y B (HER2 negativo) Luminal B HER2 positivo: La quimioterapia, la terapia endocrina o antiHER2 pueden estar indicadas
Sobreexpresión Erb B2	HER 2 positivo (no luminal) Sobreexpresión o amplificación de HER 2. Receptor de estrógenos o receptor de progesterona negativos.	La calidad del test para identificar HER 2 es fundamental
Basal like	Triple negativo (ductal) Receptor de estrógenos o receptor de progesterona negativos. HER2 negativo	Aproximadamente el 80% de los subtipos basal like se traslapan con el subtipo basal like intrínseco, pero la variedad triple negativo*** también incluye algunos tipos histológicos especiales como el carcinoma medular(típico) y carcinoma adenoide quístico con riesgos mas bajos de metástasis a distancia. La tinción de queratinas basales aunque ayuda a identificar verdaderos tumores basal like, se

		han considerado insuficientemente reproducibles para su uso generalizado(103)

Nota. Esta tabla se basa en Goldhirsch y colsl.,2011(99) y fue adaptada por el GDG de la Guía Belga, Cardozo y cols., 2012 (100)
*Este punto de corte se deriva de la comparación de datos de ensayos genéticos como factor pronóstico(102). El punto de corte óptimo del KI 67 como predictor de la eficacia de la terapia endocrina o citotóxica puede variar.
**Algunos casos sobreexpresan genes tanto luminal como HER 2.
*** Los subtipos heterogeneos incluyencarcinoma adenoide,quístico, secretoriojuvenil (buen pronóstico),medular (pronóstico intermedio), y metaplásico (ya sea bajo grado con buen pronóstico o alto grado con pronóstico pobre), para los cuales no se puede proponer generalización

Las recomendaciones de terapia sistémica presentadas en el Consenso de San Gallen 2011,(99)descritas en la Tabla H proponen que las pacientes luminal A sean tratadas con terapia hormonal sola, excepto en los casos definidos como de alto riesgo, terapia quimioendocrina para el manejo de los luminal B, la adición de terapia anti HER 2 Ante la presencia de HER2 positivo y quimioterapia para la mayoría de pacientes triple negativo.

TABLA I. Tratamiento sistémico por subtipo biológico

Subtipo	Tipo de terapia	Observaciones
Luminal A	Solo terapia hormonal	Muy pocas pacientes requieren citotóxicos (estado nodal alto u otros indicadores de riesgo)
Luminal B (HER2 negativo)	Terapia hormonal o terapia citotóxica	La decisión de citotóxicos y el tipo de citotóxico depende de la carga tumoral y otras características, incluyendo la expresión del receptor endocrino y las preferencias de la paciente
Luminal B (HER2 positivo)	Terapia citotóxica mas anti HER2 mas terapia endocrina	No hay datos disponibles que sustenten la omisión de quimioterapia citotóxica en este grupo
HER2 positivo (no luminal)	Terapia citotóxica mas anti HER2	Pacientes en muy bajo riesgo (T1A, sin compromiso ganglionar) podrían ser observadas sin administrar terapia sistémica adyuvante.
Triple negativo (ductal)	Terapia citotóxica	
Subtipos histológicos especiales A. Respuesta endocrina B. No respuesta endocrina	A. Terapia endocrina B. Citotóxica	Los subtipos de carcinoma medular y adenoide quístico (si son ganglio negativo) podrían no requerir adyuvancia con citotóxicos.

Nota. Esta tabla se basa en Goldhirsch y colsl.,2011(99) y fue adaptada por el GDG de la Guía Belga, Cardozo y cols actualización 2012 (100).
*Tipos histológicos especiales: Respuesta endocrina (cribriforme, tubular y mucinoso); No respuesta endocrina (apocrino, medular, quístico adenoideo y metaplásico).
** El carcinoma medular tiene mejor pronóstico que otros tumores triple negativos, esto se observó especialmente en cohortes de pacientes donde las pacientes recibieron quimioterapia. Probablemente el carcinoma medular es altamente quimiosensible. Un estudio de tumores metaplásicos sin quimioterapia adyuvante mostró una Supervivencia global a 10 años, alrededor del 65% lo cual indica un riesgo intrínseco de recaída sin quimioterapia. El papel de la quimioterapia adyuvante en estos tumores no ha sido lo suficientemente estudiada

Recomendación

44. La elección de la terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama invasivo debe basarse en la sensibilidad hormonal del tumor, la edad de la paciente, el estado de menopausia y las comorbilidades presentes.

Recomendación fuerte.

Ver tabla de evidencia 6.102 (Anexo 6)

Quimioterapia adyuvante

El metaanálisis EBCTCG,2005(104) con evidencia de buena calidad, mostró la superioridad de los regímenes de quimioterapia adyuvante basados en antraciclinas sobre el régimen estándar con CMF, en la reducción del riesgo

de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama temprano. La adyuvancia con antraciclinas redujo la mortalidad por cáncer de mama en un 38% (Error Estándar EE 5%) en mujeres menores de 50 años y alrededor del 20% (EE 4%) en pacientes entre los 50 y 69 años al momento del diagnóstico. Este efecto es independiente del uso de tamoxifeno, el estado del receptor hormonal, el compromiso ganglionar y otras características del tumor. Pocas mujeres mayores de 70 años participaron en estos experimentos. El uso de antraciclinas incrementa la toxicidad cardíaca a largo plazo, especialmente en los grupos de riesgo. El estudio de Eljertsen y cols., 2007 (105)concluyó que la terapia basada en antraciclinas mejora la supervivencia libre de enfermedad HR 0.84, IC 95% 0.71–0.99 y la supervivencia global HR 0.79, IC 95% 0.66–0.94 en seguimiento a 10 años. La toxicidad asociada a antraciclinas incluye naúseas, vómito, alopecia, mucositis y cardiotoxicidad.

La experiencia con taxanos en adyuvancia se describe en el metanaálisis de Bria y cols., (106),incluyó 9 ensayos clínicos. La quimioterapia adyuvante basada en taxanos fue el grupo experimental y la quimioterapia estándar el control. Los resultados mostraron beneficio con la administración de taxanos en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global; RR 0.8, IC 95% 0.81-0.90 y RR 0.87, IC 95% 0.81–0.83,respectivamente. Este beneficio se mantuvo en pacientes con ganglio positivo. Otras revisiones sistemáticas y metanálisis han mostrado el beneficio de los taxanos(107-110). Ferguson y cols., (107) incluyeron 12 estudios (18304 mujeres) con seguimiento mediano 60.4 meses. El grupo con taxanos mostró mejores resultados en supervivencia global HR 0.81, IC 95% 0.75-0.88 y supervivencia libre de progresión HR 0.81, IC 95% 0.77-0.86. El metanálisis de De Laurentiis(109) incluyó 13 estudios (22903mujeres), los resultados favorecen el uso de taxano; supervivencia global HR0.85, IC 95% 0.79-0.91, supervivencia libre de enfermedad 0.85, IC 95% 0.79-0.91. La reducción del riesgo no se modificó por el tipo de taxano, la expresión de receptor de estrógeno, el número de metástasis axilares, edad de la paciente o el estado de menopausia. Un metanálisis más recientemente publicado por Ginés y cols., 2011, (110) incluyó 17 estudios (30672 pacientes). Se observó mayor supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes que recibieron taxanos; OR 0.83, IC 95% 0.75-0.91 y OR 0.82, IC 95%0.76-0.88, respectivamente. La reducción del riesgo de recaída y muerte fue mayor en los estudios que solo incluyen pacientes con ganglios positivos OR 0.79, IC 95% 0.69-0.89 y OR 0.80, IC 95%0.74-0.86, para supervivencia global y supervivencia libre de progresión, respectivamente. Los estudios son heterogéneos en ciclos e intensidad del tratamiento administrado, no se reporta prueba de heterogeneidad. Con la evidencia disponible en el metanálisis se propone como esquema para administrar paclitaxel dosis semanal y paclitaxel cada 3 semanas. El estudio de Sparano y cols., 2008 (111) incluido en este metanálisis fue diseñado específicamente para evaluar esquemas con taxanos; comparó la eficacia de paclitaxel y docetaxel administrados semanalmente o cada 3 semanas, en pacientes con cáncer de mama estados T1,T2 o T3 con estado ganglionar N1 o N2 o con ganglio negativo pero alto riesgo (T2 o T3 N0). Todas las pacientes recibieron 4 ciclos de doxorubicina IV y ciclofosfamida, seguido de paclitaxel o docetaxel (175mg/mt^2) a intervalos de 3 semanas hasta completar 4 ciclos, o a intervalos de una semana hasta completar 12 ciclos (80 mg/mt^2). La administración semanal de paclitaxel reportó mayor beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global comparada con la administración cada 3 semanas de paclitaxel. No hubo diferencia en la administración de docetaxel cada 3 semanas con la administración semanal.

La publicación del EBCTCG., 2012 (112) compara diferentes regímenes de poliquimioterapia en pacientes con cáncer de mama temprano. El metaanálisis de datos individuales incluyó 123 ensayos clínicos y más de 10000 pacientes. El análisis de antraciclinas mas taxanos comparado con quimioterapia sin taxanos incluyó 44000 pacientes. El riesgo relativo para recurrencia a distancia fue RR 0.87 (EE 0.03), cualquier recurrencia RR 0.86 (EE 0.02;P<0.00001),mortalidad por cáncer de mama RR 0.87 (EE 0.03;P<0.00001) y mortalidad global RR 0.89 (EE 0.03;P<0.00001). En todos los metanálisis con taxanos o antraciclinas la reducción en recaída temprana y mortalidad aparece independiente de la edad, el compromiso ganglionar, diámetro del tumor, grado de diferenciación tumoral (moderado o pobre), estado del receptor de estrógeno y uso de tamoxifeno.

La combinación de taxanos con antraciclinas incrementa el riesgo de neutropenia y neutropenia febril. Estas pacientes deben tener monitorización estrecha de eventos adversos hematológicos La quimioterapia adyuvante puede afectar demanera transitoria o definitiva la fertilidad. Antes del inicio de la terapia el oncólogo debe discutir este tema con la paciente y la posibilidad de requerir terapias que preserven la fertilidad. (113)

Los avances en el conocimiento la biología tumoral y el perfil genómico han puesto de manifiesto la heterogeneidad del cáncer de mama y la respuesta tumoral a la quimioterapia dependiendo del subtipo tumoral (99). Las propuestas para manejo adyuvante buscan optimizar la eficacia terapéutica administrando la quimioterapia según la biología tumoral.

Quimioterapia adyuvante en pacientes embarazadas

La quimioterapia está contraindicada en el primer trimestre del embarazo pero los regímenes de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basados en antraciclinas se pueden administrar durante el segundo y tercer trimestre de la gestación. Hay pocos datos sobre la seguridad de los taxanos en el embarazo y solo deben ser usados en pacientes con alto riesgo (ganglios positivos) o en enfermedad metastásica.(100, 114).

Recomendación
45. En pacientes con cáncer de mama estados I a III se recomiendan regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas asociados o no a taxanos. *Recomendación fuerte.*
46. Se recomienda ofrecer terapia adyuvante con antraciclinas y taxanos a las pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzadocon ganglios positivos. *Recomendación fuerte.*
47. Se recomienda administración de paclitaxel semanal o docetaxel cada 21 días. *Recomendación fuerte.*
48. En pacientes con cáncer de mama y embarazo se puede administrar quimioterapia después del primer trimestre de gestación. *Recomendación débil.*

Ver tablas de evidencia 6.70 a 6.75 (Anexo 6)

Terapia hormonal adyuvante

Terapia hormonaladyuvanteen mujeres posmenopáusicas

Existe suficiente evidencia de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de buena calidad, que reportan el beneficio de los inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante en mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo. El tratamiento adyuvante estándar en este grupo de pacientes fue por muchos años el uso de tamoxifeno administrado por5 años , con base en los resultados del metaanálisis realizado por el Early Breast Cancer Colaborative Group(104), que mostró que el uso del tamoxifeno por 5 años disminuye la recurrencia de la enfermedad en un 44% HR 066 (EE0.05)para el grupo de edad de 50 a 59 años; 45%, HR 0,55 (EE0.05) en el grupo de 60 a 69 años y 51%, HR 0.49 (EE0.12), en mayores de 70 años., y redujo la mortalidad en un 24%, HR 0.76 (EE 0.07)en el grupo de edad de 50 a 59 años; 35%, HR 0.65 (EE 0.06)en el grupo de 60 a 69 años y 37%, HR 0.63 (EE0.15), en mayores de 70 años, durante un seguimiento de15 años Los inhibidores de aromatasa (anastrazol, exemestane y letrozol) son opciones al uso de tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo. (12, 115)

Hackshaw y cols., 2011(116) presentan los resultados del seguimiento a 10 años de las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama (T1 a T3,N0 o N1, M0), quienes después de haber recibido tamoxifeno por 2 años fueron aleatorizadas a suspender el tamoxifeno o a continuarlo por otros 3 años , mientras permanecieran libres de recurrencia. Quince años después de iniciado el tratamiento por cada 100 mujeres que recibieron tamoxifeno por 5 años 5.8 mujeres menos, presentaron recurrencia comparado con quienes solo recibieron 2 años de terapia. El tamoxifeno administrado por 5 años produjo mejores resultados en supervivencia libre de eventos (recurrencia a distancia, nuevo tumor o muerte) ,HR 0.89, IC 95% 0.81-0.97, sin beneficio en supervivencia global HR 0.92, IC 95% 0.84-1.02. Los autores concluyen que aunque los inhibidores de aromatasa mejoran la supervivencia libre de enfermedad, el tamoxifeno continúa siendo una alternativa efectiva y económica ,útil en países en desarrollo.

La revisión sistemática y evaluación de tecnología de Hind y cols., 2007(117), incluyó 7 estudios, se metanalizaron solo 3 por presencia de heterogeneidad en el diseño de los otros estudios. Los resultados favorecieron a los inhibidores de aromatasa para los desenlaces supervivencia libre de enfermedad y reducción en recurrencia de cáncer de mama. Las pacientes que recibieron tamoxifeno presentaron mayor riesgo, aunque pequeño, de cáncer de endometrio, eventos tromboembólicos y ACV, mientras que el tratamiento con inhibidores de aromatasa aumentó el riesgo de osteoporosis e hipercolesterolemia. No se observaron diferencias en calidad de vida entre los tratamientos. La revisión sistemática de Eisen y cols., 2008(118) con inhibidores de aromatasa de tercera generación como terapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo, incluyó 9 ensayos clínicos, de los cuales 8 reportaron mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad con inhibidores de aromatasa. Los investigadores incluyeron un metanálisis que reportó incremento significativo en la supervivencia global. En este metanálisis un estudio, el MA 17(119) mostró beneficio en la supervivencia global en pacientes con ganglios positivos con la administración de letrozol después de 5 años de tamoxifen.

El beneficio de los inhibidores de aromatasa en terapia secuencial se describe en el metanálisis de Jonat y cols., 2006(120), al evaluar el cambio de tamoxifeno a anastrazol en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano ,receptor hormonal positivo como terapia adyuvante Incluyó3 estudios: el ABCSG-8 (The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group), ARNO-95 (German Adjuvant Breast Cancer GroupArimidex/Nolvadex), y el ITA (The Italian Tamoxifen Arimidex).Los autores reportaron mejoría en la supervivencia libre de enfermedad HR 0.59, IC 95%0.48-0.74; P<0.0001,supervivencia libre de recurrencia a distancia HR 0.61, IC 95%0.45-0.83; P=0.002, y supervivencia global HR0.71, IC 95% 0.52-0.98; P=0.04.

Otras revisiones más recientes, también reportan resultados a favor de los inhibidores de aromatasa en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama, tanto en monoterapia como en terapia secuencial y reducción de la mortalidad con terapia secuencial. (121, 122) Josefsson y cols., 2010(121), evaluaron en 9 ensayos clínicos,28632 mujeres diferentes modalidades de administración de los inhibidores de aromatasa,(monoterapia: ATAC y BIG1-98;terapia secuencial: ABCSG 8, ARNO 95, IE Study, ITA; terapia extendida ABCSG 6a, MA.17,NSABP B-33). La monoterapia con inhibidores de aromatasa en cambio de tamoxifeno mejoró la supervivencia libre de enfermedad, HR 0.89, IC 95% 0.83–0.96, la terapia secuencial (cambio a inhibidor de aromatasa en quienes recibían tamoxifeno) también produjo beneficio en este desenlace HR 0.72, IC 95%0.63–0.83.No se observó beneficio de los inhibidores de aromatasa administrados en monoterapia o como terapia extendida, en la supervivencia global, HR 0.94, IC 95%0.82–1.08 y HR 0.86, IC 95%0.79–1.16, respectivamente. Sin embargo se observó un beneficio importante en la supervivencia global en pacientes terapia secuencial que pasaron de tamoxifeno a terapia con inhibidor de aromatasa HR0.78, IC 95% 0.68–0.91. Dowsett y cols 2010(122) a partir de los datos de datos registrados por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) realizaron metanálisis de 2 cohortes, la primera con datos de ensayos clínicos con inhibidores de aromatasa comparados

con tamoxifeno como monoterapia inicial y la segunda cohorte, con la administración de inhibidores de aromatasa como terapia secuencial, después de 2 o 3 años de tamoxifeno. La primera cohorte incluyó 9856 pacientes con seguimiento promedio de 5.8 años. La terapia con inhibidores de aromatasa se asoció a una reducción absoluta de la recurrencia de cáncer de mama de 2.9% (9.6%, inhibidor de aromatasa, versus 12.6% para tamoxifeno;P<0.0001), sin diferencias en la mortalidad por cáncer (4.8%,inhibidor de aromatasa versus 5.9% para tamoxifeno; P=0.1). El análisis de la terapia secuencial en la segunda cohorte incluyó 9015 pacientes con un tiempo promedio de seguimiento de 3.9 años, los inhibidores de aromatasa mostraron resultados favorables tanto en la reducción de recurrencia, reducción absoluta del riesgo RAR 3.1% (riesgo absoluto con inhibidor de aromatasa 5.1% versus 8.1% con tamoxifeno;P<0.0001) como en la mortalidad por cáncer de mama, RAR 0.7% (riesgo absoluto con inhibidor de aromatasa 1.7% versus 2.4% con tamoxifeno P=0.02)

Se conocen nuevas publicaciones de los estudios primarios con seguimientos a más largo plazo y que no fueron incluidas en las revisiones sistemáticas mencionadas anteriormente. En el seguimiento a 10 años del estudio ATAC (123), los datos confirman el beneficio de anastrazol en monoterapia comparada con tamoxifeno en los desenlaces supervivencia libre de enfermedad HR 0.91, IC 95% 0.83–0.99; P=0.04, tiempo a la recurrencia HR 0.84, IC 95%0.75–0.93; P=0.001, y tiempo a la recurrencia a distancia HR 0.87, IC 95%0.77–0.99; P=0.03. Las diferencias absolutas, en el tiempo a la recurrencia entre anastrazol y tamoxifeno aumentan con el tiempo (2.7% a 5 años y 4.3% a 10 años) No se observaron diferencias en mortalidad global HR 0.95, IC 95% 0.84–1.06; P=0.4. La frecuencia de fracturas fue mayor durante el tratamiento activo con anastrazol, OR 1.33, IC 95% 1.15–1.55;P<0.0001, pero similares en el período pos-tratamiento OR 0.98, IC 95% 0.74–1.30; P=0.9. Durante la fase de tratamiento, los eventos adversos serios fueron menos frecuentes en el grupo que recibió inhibidores de aromatasa OR 0.57, IC 95% 0. 48–0. 69 p<0.0001 y similares después de finalizar el tratamiento.

El estudio BIG 1-98 comparó 5 años de tratamiento con tamoxifeno o letrozol en monoterapia con el tratamiento secuencial de 2 años con uno de los 2 medicamentos, seguido de 3 años con el otro. La publicación de Mouridsen, 2009 (124).con seguimiento mediano de 71 meses, (5.9 años) no mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad del tratamiento secuencial con letrozol comparado con letrozol en monoterapia HR 1.05, IC 99% 0.84-1.32, para tamoxifeno seguido de letrozol y HR 0.96, IC 99% 0.76-1.21, para letrozol seguido de tamoxifeno. Se presentaron más recaídas tempranas en mujeres asignadas a tamoxifeno seguido de letrozol que en mujeres que recibieron letrozol solo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre las mujeres que recibieron letrozol y las que recibieron tamoxifeno (P=0.08). Regan y cols., 2011(125), actualizan los resultados del BIG 1-98, con resultados a 8.1 años de seguimiento, observando beneficio de la monoterapia con letrozol en reducción de la mortalidad por cáncer de mama y recurrencia al compararlo con tamoxifeno, sin diferencias en la administración secuencial de letrozol respecto a letrozol en monoterapia. La comparación con monoterapia incluyó pacientes asignados aleatoriamente a tamoxifeno o letrozol por 5 años; después de observado el beneficio del letrozol en la supervivencia libre de enfermedad, se realizó una enmienda al protocolo para permitir el cruzamiento al grupo de letrozol en pacientes que solo habían recibido tamoxifeno. En el análisis por intención a tratar, los resultados de la comparación delos regímenes de monoterapia, mostraron beneficio dela terapia con letrozol en supervivencia libre de enfermedad HR 0.86, IC 95%0.78–0.96,supervivencia global HR 0.87, IC 95% 0.77–0.99, intervalo libre de recurrencia a distancia HR0.86, IC 95% 0.74-0.998 y en intervalo libre de cáncer de mama, HR 0.86, IC 95% 0.766-0.98. El análisis para la terapia secuencial incluyó pacientes asignados aleatoriamente a letrozol por 5 años y los comparó con pacientes que recibieron letrozol 2 años, seguido de tamoxifeno por 3 años o tamoxifeno por 2 años, seguido de letrozol por 3 años, no se encontraron diferencias significativas en ningunos de los puntos finales. Los resultados de la comparación de monoterapia en supervivencia libre de enfermedad son consistentes con las publicaciones previas (126)con seguimiento a 5 años, HR 0.82, IC 95% 0.71-0.95.

Los resultados sobre el beneficio de la terapia extendida con inhibidores de aromatasa se presentaron en el

estudio MA-17, (127, 128); después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno, la administración de letrozol redujo el riesgo de recurrencia, independiente del compromiso ganglionar o el antecedente de quimioterapia. La terapia extendida con letrozol mejoró la supervivencia global en pacientes ganglios positivos. Los primeros resultados del MA 17, se presentaron con el análisis interino con un seguimiento mediano de solo 2.5 años , con estos datos el estudio se desenmascaró. La evaluación de la eficacia es difícil teniendo en cuenta que el 60% de las pacientes que recibían placebo iniciaron terapia con letrozol Jin y cols., 2012, (129) presentan el análisis exploratorio con seguimiento a 64 meses, utilizando 2 aproximaciones estadísticas para ajustar el efecto del cruzamiento. Se reporta beneficio en la supervivencia libre de enfermedad HR 0.52, IC 95% 0.45-0.61; P=0 .001, supervivencia libre de enfermedad a distancia, HR of 0.51 (IC 95% 0.42 - 0.61; P=0.001) y supervivencia global HR of 0.61, 95% CI, 0.52-0.71; P=0.001. Los resultados con el otro método de ajuste tienen la misma dirección del efecto aunque la magnitud de la asociación es menor: supervivencia libre de enfermedad HR 0.58, IC 95% 0.47-0.72; P=0.001, supervivencia libre de enfermedad a distancia HR 0.68, IC 95% 0.52-0.88; P=0.004, y supervivencia global HR of 0.76, IC 95% 0.60-0.96; P=0.02. Estos resultados sugieren el beneficio de la terapia extendida con letrozol.

El IES(130, 131) (The Intergroup Exemestane Study) comparó2 o 3 años de tamoxifeno seguidos de exemestane hasta completar 5 años de terapia hormonal con 2 o 3 años de tamoxifeno, seguido de tamoxifeno hasta completar 5 años de terapia hormonal adyuvante. En el seguimiento mediano a 55.7 meses se encontró beneficio significativo de la terapia con exemestane, en la supervivencia libre de progresión HR 0.76, IC 95%0.6-0.88, sin beneficio en la supervivencia global, este beneficio solo se observó en el subgrupo receptor de estrógenos positivo HR 0.83,IC 95% 0.69-1.00.

El estudio TEAM fue diseñado para comparar exemestane con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo, después de conocidos los resultados del estudio IES(131) se realizó una enmienda al protocolo para comparar exemestane administrado por 5 años a las pacientes que recibían tamoxifeno por 2.5 a 3 años La comparación exemestane solo con tamoxifeno seguido de exemestane por 5 años es el objetivo dela publicación de Van de Velde y cols.,2011(132).Con la participación de 9979 pacientes,4875 fueron asignados a la terapia secuencial y 4904 a exemestane solo. La terapia secuencial con exemestane no mostró diferencias con la monoterapia de exemestane en supervivencia libre de enfermedad, a 5 años de seguimiento, HR 0.97, IC 95% 0.88–1.08; P=0.60.El tratamiento secuencial se asoció a mayor frecuencia de síntomas ginecológicos (20% versus 11%),trombosis venosa (2% versus 1%) y anormalidades endometriales(4% versus < 1%). En contraste el grupo que recibió exemestane como monoterapia tuvo mayor frecuencia de eventos adversos musculoesqueléticos (50% versus 44%),hipertensión (6% y 5%) e hiperlipidemia(5% versus 3%).

Recomendación

49. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo recomienda el uso de inhibidor de aromatasa en algún momento del tratamiento adyuvante:

- Tamoxifeno 2 a 3 años seguido de inhibidor de aromatasa hasta completar tiempo total de terapia hormonal por 5 años, o Inhibidor de aromatasa por 2 años seguido de tamoxifeno hasta completar 5 años de terapia hormonal.

Recomendación fuerte.

50. En pacientes posmenopáusicas sin compromiso ganglionar se recomienda la terapia hormonal adyuvante durante 5 años con tamoxifeno, aunque también se puede considerar el uso de inhibidores de aromatasa.

Recomendación fuerte.

51. En mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo con ganglios positivos, que han completado 5 años de terapia adyuvante con tamoxifeno se recomienda considerar terapia extendida por otros 5 años con un inhibidor de aromatasa.

Recomendación

Recomendación fuerte.

Ver tablas de evidencia 6.101 a 6.120 (Anexo 6)

Hormonoterapia adyuvante en mujeres premenopáusicas

Los resultados del EBCTCG ,2005 han indicado que las pacientes con cáncer de mama, en quienes los tumores son potencialmente susceptibles al manejo con terapia hormonal, logran una reducción en el riesgo de recaída y muerte por cáncer de mama. La terapia hormonal adyuvante previene la exposición continua y sin control de la estimulación endógena por estrógenos sobre las células del cáncer de mama. En las mujeres pre-menopáusicas, estos objetivos teóricos pueden ser realizados a través del uso de tamoxifeno, terapias de ablación o supresión ováricas o la combinación entre ellas, las cuales han demostrado reducción en el riesgo de recaída y muerte por cáncer de mama (12).

Existe un sinnúmero de publicaciones que incluyen experimentos clínicos aleatorizados que evalúan el papel de la ablación o supresión ovárica en el manejo adyuvante de mujeres pre-menopáusicas con cáncer de mama estadio temprano. La literatura describe 2 tipos de intervenciones: ablación ovárica (por cirugía o radioterapia) o supresión ovárica utilizando agonistas del receptor de hormona luteinizante (LHRHa) (12))

La mayor parte de la evidencia evalúa las siguientes intervenciones:

Agonistas LHRH versus tamoxifeno

Tres ensayos compararon un análogo LHRH con tamoxifeno, Söreide y cols.,2002, Mitsuyama y cols., 2005 y Baum y cols.,2006 (133-135) El estudio de Söreide y cols.,2002(133) evaluó 320 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con compromiso nodal (pN+) y receptores hormonales positivos o desconocidos, las cuales fueron aleatorizados a recibir tamoxifeno o goserelin como tratamiento adyuvante por 2 años . Los resultados no mostraron diferencias en el tiempo a primera recaída o supervivencia global (riesgo de recurrencia: RR 1,1, IC 95% 0.81-1,48, p=0.56; mortalidad: RR 1.16, IC 95% 0.8-1.69. El estudio ZBCSG de Mitsuyama y cols., 2005 (134) evaluó 207 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con o sin compromiso nodal (pN0 o +), tumores ≥3 cms y receptores hormonales positivos, las cuales fueron aleatorizados a recibir tamoxifeno, goserelin o la combinación como tratamiento adyuvante por 2 años . En la comparación entre goserelin y tamoxifeno no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con supervivencia libre de recurrencia HR 0.87, IC 95% 0.47-1.63 ni en supervivencia global HR 2.1, IC 95% 0.38-11.49. En el estudio ZIPP de Baum y cols., 2006 (135) se evaluó el beneficio del uso de goserelin con o sin tamoxifeno en mujeres pre o perimenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano operables. En este estudio, que incluyó 2710 pacientes con un seguimiento de 5.5 años, se demostró que el uso de goserelin logra un beneficio en la supervivencia libre de eventos HR 0.80, IC 95% 0.69-92; P=0.002 y supervivencia global HR0.81, IC 95% 0.67-0.99; P=0.038.

Agonistas LHRH versus Quimioterapia

En este punto, cuatro ensayos compararon un análogo LHRH con quimioterapia (esquema CMF). Von Minckwitz y cols., 2006, Schmid y cols., 2002, Jonat y cols., 2002 (136-139).

El estudio de Von Minckwitz, 2006 (136) comparó el uso de goserelin versus poliquimioterapia con esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo) en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sin compromiso nodal con receptores hormonales positivos. Un total de 771 paciente fueron alatetorizados a 2 brazos, con una mediana de seguimiento de 4.9 años se demostró que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en terminos de recaída locoregional ipsilateral, cáncer de mama contralateral, metástasis a distancia y mortalidad entre los grupos evaluados, considerando que el uso de angonistas LHRH o

poliquimioterapia con esquema CMF representa una opción válida en la adyuvancia en pacientes con cáncer de mama en mujeres premenopáusicas sin compromiso nodal. , con beneficio en la supervivencia libre de recurrencia a 5 años HR 0.81, IC 95% 0.56-1.17. Castiglione-Gertsch, 2003 (137) comparó el uso de goserelin por 2 años , el uso de poliquimioterapia con esquema CMF (6 ciclos), el uso de CMF (6 ciclos) seguido de goserelin por 18 meses y un cuarto brazo con placebo en adyuvancia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos (RE) positivos, negativos o desconocidos. Con una mediana de seguimiento de 7 años se demostró que en las pacientes con RE negativos tenían una mejor supervivencia libre de enfermedad si eran manejadas con esquema CM,supervivencia libre de enfermedad a 5 años para CMF 84%, IC 95% 77%-91%; supervivencia libre de enfermedad a 5 años para CMF → goserelin 88%, IC 95%82%-94%,en comparación con aquellas que fueron manejadas solo con goserelin supervivencia libre de enfermedad a 5 años 73%, IC 95% 64%-81%. En contraste, aquellas pacientes con RE positivos, el uso de goserelin o quimioterapia en adyuvancia lograron desenlaces similares,supervivencia libre de enfermedad a 5 años para ambos grupos de tratamiento 81%, IC 95% 76%-87%, mientras que la terapia secuencial no logró una mejoría estadísticamente significativa en términos de supervivencia libre de enfermedad a 5 años comparada con cualquier modalidad sola en adyuvancia.86%,IC 95% 82%-91%, Schmid,2002(138) realizó un estudio aleatorizado para evaluar la eficacia y tolerabilidad de acetato de leuproreline por 2 años comparado con quimioterapia (CMF x 6 ciclos) en el manejo adyuvante de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano, RE positivos o desconocidos con compromiso nodal. Un total de 589 pacientes fueron evaluadas, demostrándose que no existen diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de recurrencia (63.5% en el grupo de leuproreline y 63.4% en el grupo de CMF) y supervivencia global. Jonat en el 2002 (139), lideró el estudio ZEBRA que evaluó la eficacia y tolerabilidad de goserelin por 2 años comparada con quimioterapia esquema CMF (6 ciclos) en la adyuvancia de pacientes premenopáusicas con RE positivos, negativos o desconocidos y con compromiso nodal. Se incluyeron 684 pacientes que fueron evaluadas con una mediana de seguimiento de 6 años. En las pacientes con RE positivos el agonista LHRH fue equivalente a la quimioterapia (CMF) en términos de supervivencia libre de enfermedad HR 1.01; IC 95% 0.84-1.20. En las pacientes con RE negativos el agonista LHRH fue inferior a la quimioterapia (CMF) en términos de supervivencia libre de enfermedad HR 1.76; IC 95% 1.27-2.44. No existió ninguna diferencia estadísticamente significativa en términos de supervivencia global incluyendo los análisis en pacientes con RE positivos, negativos o desconocidos. Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de quimioterapia (42.6% en LHRHa y 48% en quimioterapia). La tasa de amenorrea fue mayor en el grupo de pacientes con goserelin (95% en el grupo LHRHa y 59% en el grupo de quimioterapia). Este estudio demostró que la goserelin ofrece una alternativa efectiva y bien tolerada al esquema CMF en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano, RE positivos y compromiso nodal.

Agonistas LHRH más terapia antiestrógenos

Existen datos insufcientes que comparen la combinación de un análogo LHRH más tamoxifeno frente a tamoxifeno solo. Los resultados sugieren que la combinación de análogos LHRH más tamoxifeno puede ser superior a un análogo solo o a quimioterapia sola, pero los protocolos de quimioterapia evaluados están desactualizados. Los datos comparando análogos LHRH más inhibidores de aromatasa con análogos más tamoxifeno no son actualmente concluyentes.

Agonistas LHRH y tamoxifeno versus tamoxifeno

Dos ensayos compararon la combinación de un análogo LHRH y tamoxifeno versus tamoxifeno. Mitsuyama y cols 2005 y Baum y cols.,2006 (134, 135). El estudio ZBCSG de Mitsuyama y cols., 2005 (134) evaluó 207 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con o sin compromiso nodal (pN0 o +), tumores ≥3 cms y receptores hormonales positivos, las cuales fueron aleatorizados a recibir tamoxifeno, goserelin o la combinación como tratamiento adyuvante por 2 años . En la comparación entre goserelin combinado con tamoxifeno versus tamoxifeno, el estudio no logró incluir los pacientes necesarios para esta evaluación. En el estudio ZIPP de Baumy

cols 2006., (135) se evaluó el beneficio del uso de goserelin con o sin tamoxifeno en mujeres pre o perimenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano operables. En este estudio, que incluyeron 2710 pacientes con un seguimiento de 5.5, años, se demostró que el uso de goserelin asociado a tamoxifeno mejora la supervivencia libre de recurrencia HR 0.80, IC 95% 0.69-0.82 y supervivencia global HR 0.81, IC 95% 0.67-0.99; P=0.038. Los eventos adversos fueron un poco más frecuentes en el grupo de tamoxifeno aunque no fueron reportados los datos.

Agonistas LHRH y tamoxifeno versus agonista LHRH

Tres ensayos compararon un análogo LHRH y tamoxifeno con un análogo LHRH. Davidson y cols 2005, Mitsuyama y cols., 2005 y Baum y cols., 2006 (134, 135, 140)Davidson en el 2005 (140) lideró el estudio INT 0101 (E5188) que comparó en tres brazos el uso de quimioterapia (esquema FAC: 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida por 6 ciclos), quimioterapia FAC + goserelin o FAC + goserelin + tamoxifeno. Un total de 1503 pacientes fueron aleatorizados con una mediana de seguimiento de 9.6 años, demostrando que el uso del agonista LHRH mas tamoxifeno mejora la supervivencia libre de recurrencia HR: 0.73 (68% en el grupo LHRH mas tamoxifeno y 60% en el grupo LHRH, p<0.01) sin impacto en la supervivencia global HR 0.91(76% en el grupo LHRH mas tamoxifeno y 73% en el grupo LHRH; p=0.21). El estudio ZBCSG de Mitsuyama y cols.,2005(134) evaluó además la comparación entre goserelin combinado con tamoxifeno versus tamoxifeno, pero el estudio no logró incluir los pacientes necesarios para esta evaluación. En el estudio ZIPP de Baum y cols 2006(135) se evaluó el beneficio del uso de goserelin con o sin tamoxifeno en mujeres pre o perimenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano operables. En este estudio, que incluyó 2710 pacientes con un seguimiento de 5.5, años, se demostró que el uso de goserelin asociado a tamoxifeno mejora la supervivencia libre de eventos HR 0.79, IC 95% 0.68-0.92 sin impacto sobre la supervivencia global HR 0.83, IC 95% 0.68-1.02 cuando se compara con el agonista LHRH solo. Los eventos adversos fueron un poco más frecuentes en el grupo de goserelin mas tamoxifeno aunque no fueron reportados los datos de significancia estadítistica (65% para el grupo del agonista LHRH mas tamoxifeno y 56% para el grupo con goserelin).

Agonistas LHRH y tamoxifeno versus quimioterapia

Dos ensayos compararon un análogo LHRH y tamoxifeno con quimioterapia en adyuvancia. Jakesz y cols 2002 y Roche 2006(141, 142)Jakesz y cols., 2002 (141) reportan el estudio ABCSG-5 que comparó el uso de goserelin por 3 años + tamoxifeno por 5 años versus quimioterapia con esquema CMF. Un total de 1034 pacientes fueron aleatorizadas y con una mediana de seguimiento de 60 meses, demostraron que el uso de goserlin mas tamoxifeno mejora la supervivencia libre de recurrencia (81% el grupo LHRH mas tamoxifeno y 76% en el grupo quimioterapia, p=0.037) sin impacto sobre la supervivencia global (92% el grupo LHRH mas tamoxifeno y 90% en el grupo quimioterapia, p= 0.195). Por otro lado, Roche y cols publican en el 2006(142) el estudio FASG 06 que comparó el uso de triptorelin mas tamoxifeno por 3 años versus quimioterapia con esquema FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida por 6 ciclos) en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales positivos y 1A 3 ganglios axilares positivos. En este estudio se demostró que el uso de triptorelin mas tamoxifeno no mejora la supervivencia libre de recurrencia (76% el grupo LHRH mas tamoxifeno y 72% en el grupo quimioterapia; p= 0.13) ni la supervivencia global (91% el grupo LHRH mas tamoxifeno y 98% en el grupo quimioterapia; p= 0.20). La tasa de amenorrea fue más frecuente en la terapia combinada comparada con quimioterapia (100% el grupo LHRH mas tamoxifeno y 64% en el grupo quimioterapia; significancia no reportada).

Agonistas LHRH e inhibidores de aromatasa versus Agonistas LHRH y tamoxifeno

Un ensayo comparó el uso de un análogo LHRH más tamoxifeno con un análogo LHRH más inhibidores de aromatasa. Gnant y cols., (143), en el estudio ABCSG-12 evaluaron el efecto de adicionar ácido zolendrónico a la combinación de goserelin más tamoxifeno o goserelin y anastrozole en mujeres premenopáusicas con cáncer de

mama estadio temprano con RH positivos. Después de una mediana de 47.8 meses se demostró que no existe diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad (72% en el grupo LHRH mas inhibidores y 65% en el grupo LHRH mas tamoxifeno. HR 1.10, IC 95% 0.78-2.53, supervivencia libre de recurrencia HR 1.11, IC 95% 0.8-1.56 ni en supervivencia global (27% en el grupo LHRH mas inhibidores y 15% en el grupo LHRH mas tamoxifeno. HR 1.80, IC 95% 0.95-3.38.).

Agonistas LHRH más quimioterapia

Agonistas LHRH y quimioterapia versus agonista LHRH

Castiglione-Gertsch y cols., 2003 compararon (137) en el estudio IBCSG VIII, el uso de goserelin por 2 años , el uso de poliquimioterapia con esquema CMF (6 ciclos), el uso de CMF (6 ciclos) seguido de goserelin por 18 meses y un cuarto brazo con placebo en adyuvancia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos (RE) positivos, negativos o desconocidos. Con una mediana de seguimiento de 7 años se demostró que el uso de quimioterapia (CMF) seguido de goserelin por 18 meses mejora la supervivencia libre de enfermedad a 5 años comparada con el uso de goserelin sola,RR 0.71, IC 95% 0.52-0.99;87% en el grupo LHRH mas quimioterapia y 79% en el grupo LHRH. Cuando se realizó la evaluación por subgrupos de acuerdo a RE positivos o negativos se demostró que el impacto sobre al supervivencia libre de enfermedad de la terapia combinada es exclusivo de las pacientes con RE negativos, sugiriendo que el beneficio está mediado por el uso de la quimioterapia en adyuvancia RR 0.49, IC 95% 0.28-0.87;88% en el grupo LHRH mas quimioterapia y 73 % en el grupo LHRH; la supervivencia libre de enfermedad en pacientes RE positivos RR 0.96, IC 95% 0.56-1.26;86 % en el grupo LHRH mas quimioterapia y 81 % en el grupo LHRH.

Agonistas LHRH más quimioterapia versus quimioterapia

Cinco ensayos compararon un agonista LHRH más quimioterapia con quimioterapia (135-137, 140, 144). Davidson y cols., 2005(140) en el estudio INT 0101 (E5188) comparó en tres brazos el uso de quimioterapia (esquema FAC: 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida por 6 ciclos), quimioterapia FAC mas goserelin o FAC mas goserelin mas tamoxifeno. Un total de 1,503 pacientes fueron aleatorizados con una mediana de seguimiento de 9.6 años, demostrando que el uso del agonista LHRH mas quimioterapia (FAC) no tiene impacto sobre la supervivencia libre de recurrencia ; HR: 0.93, (P=0.22) tampoco sobre la supervivencia global HR 0.88 (P= 0.14 Von Minckwitzy cols., 2006 (136) comparó en el estudio GABG IV-B-93, el uso de goserelin versus poliquimioterapia con esquema CMF en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sin compromiso nodal con receptores hormonales positivos. Un total de 771 pacientes fueron alatetorizados a 2 brazos, con una mediana de seguimiento de 4.9 años se evidenció que la supervivencia global fue muy similar en ambos brazos (86% en el grupo LHRH mas quimioterapia y 85% en el grupo quimioterapia; significancia no reportada), no se reportaron diferencias en la supervivencia libre de recurrencia a 5 años HR 0.92 (IC 95% 0.7-1.21) e incluso cuando se realizó la evaluación por subgrupos entre pacientes con RE positivos o negativos, ssupervivencia libre de recurrencia en pacientes ER negativos: HR 1.01, IC 95% 0.72-1.42; supervivencia libre de recurrencia en pacientes ER positivos HR 0.77, IC 95% 0.47-1.24. Castiglione-Gertsch y cols., 2003 (137) comparó en el estudio IBCSG VIII, el uso de goserelin por 2 años , el uso de poliquimioterapia con esquema CMF (6 ciclos), el uso de CMF (6 ciclos) seguido de goserelin por 18 meses y un cuarto brazo con placebo en adyuvancia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos (RE) positivos, negativos o desconocidos. Con una mediana de seguimiento de 7 años se demostró que el uso de quimioterapia (CMF) seguido de goserelin por 18 meses no mejora la supervivencia libre de enfermedad a 5 años comparada con el uso de quimioterapia sola RR 0.90, IC 95% 0.57-1.11, incluso cuando se realiza la evaluación por subgrupos entre pacientes con RE positivos o negativos, ssupervivencia libre de enfermedad en pacientes ER positivos: RR 0.80 (IC 95% 0.54-1.19), supervivencia libre de enfermedad en pacientes ER negativos RR 0.75 (IC 95% 0.4-1.39). Falkson y cols 2001 (144) presentó en el ASCO los resultados de un estudio que comparó el uso de quimioterapia (CMF) versus CMF

mas el uso de agonista LHRH (depo-buserelin) en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con compromiso nodal con RE positivos, negativos o desconocido. Sin embargo el estudio fue muy pequeño por lo que los resultados no pueden ser tenidos en cuenta para la toma de decisiones clínicas. En el estudio ZIPP de Baum y cols2006(135) se evaluó el beneficio del uso de goserelin con o sin tamoxifeno a la terapia adyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) en mujeres pre o perimenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano operables. En este estudio, que incluyó 2.710 pacientes con un seguimiento de 5.5, años, se demostró que el uso de goserelin asociada a la quimioterapia mejora la supervivencia libre de recurrencia HR: 0.80, IC 95% 0.69-0.82 y la supervivencia global HR 0.81, IC 95% 0.67-0.99 cuando se compara con el uso de quimioterapia sola.

Agonistas LHRH más quimioterapia más tamoxifeno

Los datos son insuficientes para la comparación entre el uso de agonistas LHRH más quimioterapia más tamoxifeno comparada con quimioterapia en adyuvancia. Tres ensayos evaluaron estas comparaciones. Davidson y cols., 2005, De Placidoy cols 2005y Baum y cols., 2006 (135, 140, 145). Davidson y cols., 2005. (140)en el estudio INT 0101 (E5188) que comparó en tres brazos el uso de quimioterapia (esquema FAC: 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida por 6 ciclos), quimioterapia FAC mas goserelin o FAC mas goserelin mas tamoxifeno. Un total de 1503 pacientes fueron aleatorizados con una mediana de seguimiento de 9.6 años, demostrando que el uso del agonista LHRH mas quimioterapia (FAC) mas tamoxifeno tiene una ligera mejoria en la supervivencia libre de recurrencia (68% en el grupo LHRG mas tamoxifeno mas quimioterapia y 57% en el grupo quimioterapia; significancia no reportada) y supervivencia global (76% en el grupo LHRG mas tamoxifeno mas quimioterapia y 70% en el grupo quimioterapia; significancia no reportada). De Placido y cols., 2005 (145), evaluó el papel de adicionar agonistas LHRH y tamoxifeno a la quimioterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con compromiso nodal. Un total de 466 pacientes fueron aleatorizadas a uno de 4 brazos: CMF x 6 ciclos, doxorrubicina x 4 ciclos seguido de CMF por 6 ciclos (A→CMF), CMF x 6 ciclos seguido de goserelin y tamoxifeno por2 años (CMF → GT) y doxorrubicina x 4 ciclos seguido de CMF x 6 ciclos seguido de goserelin y tamoxifeno por2 años (D → CMF → GT). El estudio utilizó un análisis factorial 2 x 2 en el cual se demostró que el uso de las tres intervenciones (quimioterapia, goserelin y tamoxifeno) logra mejoría en la supervivencia libre de enfermedad HR 0.74, IC 95% 0.56-0.99; 64% en el grupo quimioterapia LHRH mas tamoxifeno y 53% en el grupo quimioterapia), sin impacto sobre la supervivencia global HR 0.84, IC 95%0.54-1.32; 82% en el grupo LHRG mas tamoxifeno mas quimioterapia y 80% en el grupo quimioterapia. Por otro lado en el estudio ZIPP, el grupo manejado con agonistas LHRH mas tamoxifeno mas quimioterapia incluyó mujeres a quienes no se les dio tamoxifeno electivamente y el grupo quimioterapia incluyó mujeres a quienes se les dio tamoxifeno electivamente.

Ácido zolendrónico comparado con terapia endocrina

El papel del uso de ácido zolendrónico fue evaluado en el estudio del ABCSG-12(143). Gnant y cols., en el estudio ABCSG-12 evaluaron el efecto de adicionar ácido zolendrónico a la combinación de goserelin más tamoxifeno o goserelin y anastrozole en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano con RH positivos. A través de un diseño factorial 2x2, fueron aleatorizados 1803 pacientes y después de una mediana de 47,8 meses se demostró que el uso de ácido zolendrónico mejora la supervivencia libre de enfermedad HR 0.68, IC 95% 0.51-0.91; 92% en el grupo ácido zoledrónico y 88% en el grupo de terapia endocrina, pero cuando se realiza la evaluación acerca del uso de tamoxifeno o inhibidor de aromatasa asociado al ácido zolendrónico se demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que fueron manejados con tamoxifeno o con anastrozol HR 1.08 IC 95% 0.81-1.44. En la comparación entre tamoxifeno y ácido zolendrónico versus tamoxifeno, este estudio demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad HR 0.67 IC 95% 0.44-1.020. En la comparación entre usar o no ácido zolendrónico en la adyuvancia asociado al uso de terapia endocrina se demuestra beneficio en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con compromiso nodal HR 0.67 IC 95% 0.45-0.99, sin impacto sobre la

supervivencia libre de enfermedad en pacientes sin compromiso nodal HR 0.66 IC 95% 0.43-1.03. En relación con la edad de las pacientes, este estudio evaluó el beneficio del bifosfonato de acuerdo a grupos de edad (≤40 años versus >40 años), demostrando que el beneficio es exclusivo de las pacientes mayores de 40 años en términos de supervivencia libre de enfermedad HR 0.94 IC 95% 0.57-1.56 para menores de 40 años y HR 0.58, IC 95%: 0.4-0.83 en pacientes mayores de 40 años. En el análisis de supervivencia global se demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en pacientes que usaron o no ácido zolendrónico, HR 0.67 IC 95% 0.41-1.07, incluso en el análisis estratificado por compromiso nodal (N0 versus N+), supervivencia global en pacientes con cáncer nodo positivo: HR 0.62, IC 95% 0.34-1.15, supervivencia global en pacientes con cáncer nodo negativo: HR 0.70 IC 95%: 0.33-1.52. Los eventos adversos fueron mayores en pacientes manejados con ácido zolendrónico [dolor de huesos (38.7% versus 27.9%), artralgia (16.1% versus 13.3%) y fiebre (9.4% versus 2.32%)].

En el año 2007, Cuzick (146) publicó un meta-análisis que evaluó el papel de los agonistas LHRH como manejo adyuvante en paciente premenopáusicas con cáncer de mama RH positivos.En este meta-análisis de 16 ensayos clínicos se reunieron cerca de 11.906 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama estadio temprano recetor hormonal positivo en las cuales se evaluaron las siguientes comparaciones:
Agonistas LHRH versus terapia no sistémica: para la estimación de la medida de efecto agrupada se incluyeron 4 estudios (ZEBRA, IBCSG VIII, CABGA93, TABLE), con un total de 338 participantes. La tasa de disminución relativa de riesgo de muerte sin recurrencia fue de 28.4%, muerte después de recurrencia 17.8% y muerte de cualquier causa 22.9%. El número de pacientes incluidos para esta comparación fue muy pequeño.

Agonistas LHRH más tamoxifeno como única terapia: Cuando se evaluó la combinación de agonistas de LHRH más tamoxifeno en ausencia de un comparador, se encontró una diferencia significativa para recurrencias en un total de 407 participantes: reducción de recurrencia:58.4%, muerte después de recurrencia 46.6%, IC 3.4–70.5; P=0.04) y muerte por cualquier causa 49.4%, IC 12.2–70.8 p=0.02. Adición de agonistas LHRH al tamoxifeno: La adición de agonistas LHRH no mostró una reducción significativa en el Hazard Ratio para recurrencia: 14.5%; P=0.20. No hubo diferencias significativas para muerte después de recurrencia: 15.9%; P=0.33; tampoco hubo diferencias para muerte por cualquier causa 13.7%, P=0.39.

Adición de agonistas LHRH a la quimioterapia con o sin tamoxifeno: El efecto de la recurrencia y muerte después de recurrencia en la adición de agonistas LHRH a quimioterapia fue evaluada en 2741 participantes con o sin tamoxifeno, demostrando que se redujo significativamente la tasa de riesgo de recurrencia: 12.2%, IC 95% 0.3-22.6; p=0.04), la tasa de muerte después de recurrencia por cualquier causa 15.0%, en aquellas pacientes que utilizaron las tres estrategias. La tasa de muerte por cualquier causa no mostró una reducción significativa: 13.6% p =0.07.

Adición de agonistas LHRH a la quimioterapia sin tamoxifeno: La adición de un agonista LHRH a quimioterapia sin tamoxifeno en cualquier brazo n= 2376 no mostró diferencia significativa: 11.7% de reducción p=0.07, muerte después de recurrencia 12.9% p=0.11, la reducción de la mortalidad por cualquier causa no fue significativa: 11.5% p= 0.14.

Adición de agonistas LHRH a la quimioterapia con tamoxifeno: La adición de agonistas LHRHa quimioterapia más tamoxifeno no mostró una reducción significativa en la tasa de recurrencia: 15.9%,p=0.37. En la adición de un agonista LHRH a tamoxifeno o quimioterapia o ambos n=3754 se demostró: Reducción significativa en la tasa de muerte después de recurrencia 15.1% IC 95% 1.8-26.7; P=0.03, reducción significativa en la tasa de muerte por cualquier causa: 13.6% IC 95% 0.6 a 24.9; p=0.04.

Recomendación
52. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo se recomienda adyuvancia hormonal con tamoxifeno por 5 años. *Recomendación fuerte.*
53. En mujeres menores de 40 años que continúan premenopáusicas después de haber recibido quimioterapia adyuvante se recomienda la ablación/supresión ovárica. Se deben discutir con la paciente los beneficios, efectos secundarios y tipos de ablación, para la selección o no de la terapia. *Recomendación fuerte.*
54. No está indicado el uso de inhibidores de aromatasa en adyuvancia hormonal en mujeres premenopáusicas. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 6.76 a 6.100 (Anexo 6)

Terapias antiHER2 en adyuvancia

La sobrexpresión (o amplificación) del receptor HER2, está presente en el 15% de las mujeres con cáncer de mama y se asocia a un pobre pronóstico. Las terapias anti HER2 buscan reducir el riesgo de recaída y de muerte (12).

El estudio BCIRG 006 publicado por Slamon y cols., 2011,(147)asignó aleatoriamente3222 mujeres con cáncer de mama temprano HER2+ a 3 grupos de tratamiento: doxorrubicina y ciclofosfamida seguida de docetaxel cada 3 semanas más 52 semanas de trastuzumab(AC-T mas trastuzumab, n=1074 pacientes), doxorrubicina y ciclofosfamida seguida de docetaxel cada 3 semanas (AC-T, n=1073 pacientes) ó a un régimen sin antraciclinas docetaxel –carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH, n=1075 pacientes).El objetivo primario fue la comparación AC-T con AC-T mas Trastuzumab y AC-T con TCH La comparación AC-T mas trastuzumab con AC-T mostró beneficio de trastuzumab en el seguimiento a 5 años para la supervivencia libre de enfermedad HR 0.64(p<0.001) y supervivencia global HR 0.63 (p<0.001), sin diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces hematológicos: neutropenia febril, anemia y trombocitopenia pero con mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con falla cardiaca (2% versus 0.65%) y reducción de la fracción de eyección (18.6% versus 11.2%) en quienes recibieron trastuzumab. La terapia con trastuzumab mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad HR 0.75 (p=0.04) y supervivencia global HR 0.77 (p=0.04). Al comparar el régimen sin antraciclinas docetaxel-carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH) con doxorrubicina y ciclofosfamida, seguida de docetaxel cada 3 semanas(AC-T). La falla cardiaca congestiva y la disfunción cardiaca se observaron con mayor frecuencia en el grupo AC-T mas trastuzumab que en el grupo TCH (p<0.001). La frecuencia de anemia (5.8% versus 2.4%) y trombocitopenia (6.1% versus 1.6%) fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de supervivencia global entre los 2 regímenes que contienen trastuzumab,; estos resultados deben interpretarse con precaución porque el estudio no fue planeado para comparar estos 2 grupos. En el análisis de subgrupos las pacientes con ganglios positivos tuvieron mejor respuesta, HR 0.78, IC 95% 0.64 - 0.95 para la supervivencia libre de enfermedad

El estudio HERA , publicado en 2005, (148) fue diseñado para comparar el tratamiento con trastuzumab por uno y dos años contra un grupo de observación, en mujeres con cáncer de mama temprano HER 2 positivo con o sin compromiso ganglionar, quienes habían completado terapia locoregional y al menos 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. El análisis interino planeado en seguimiento a un año mostró mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo tratado con trastuzumab, respecto al grupo control HR 0.54 IC 95% 0.43-0.67, lo cual condujo a una enmienda en el protocolo permitiendo que pacientes del grupo control sin progresión de la enfermedad y con fracción de eyección por encima del55% pudieran recibir trastuzumab. La publicación de Gianni y cols., 2011, (149) presenta los resultados del estudio HERA con seguimiento a 4 Años,

combinando la población que inicialmente participó en el brazo experimental con la población de pacientes que hacían parte del grupo control al inicio del experimento y que aceptaron participar para recibir tratamiento con trastuzumab, después del análisis interino. Las limitaciones metodológicas obligan a interpretar los resultados con precaución, de una parte el beneficio de trastuzumab podría estar subestimado si ambos grupos recibieron la intervención aunque en diferentes momentos en el tiempo pero de otra parte solo las pacientes del grupo control con mejor pronóstico fueron candidatas a recibir trastuzumab. Los autores reportan en la cohorte de seguimiento a 4 Años mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (grupo trastuzumab 78.6% versus grupo control 72.2%, HR 0.76 IC 95% 0.66 -0.87), no se describe beneficio en la supervivencia global (89.3% versus 87.7%, HR 0.85 IC 95% 0.70-1.04). El análisis de la cohorte de pacientes que no fue aleatorizada reporta beneficio en el grupo que recibió trastuzumab respecto al grupo que permaneció en observación HR ajustado 0.68 IC 95% 0.51 – 0.90en la supervivencia libre de enfermedad. Los eventos adversos ocurrieron en menos del 1% de las pacientes. El estudio no provee suficiente evidencia para recomendar o no recomendar terapia tardía con trastuzumab.

El metanálisis de Yin y cols., 2011,(150)evaluó los beneficios de trastuzumab administrado en terapia secuencial o concomitante con la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo. Incluyó 6 estudios (BCIRG 006, Fin Her, HERA,NCCTG N9831, NSABP B 31-y PACS 04) con 13952 pacientes, encontró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad OR 0.69 IC 95% 0.59-0.80, supervivencia global OR 0.78 IC 95% 0.69-0.88, reducción del riesgo en recurrencia locorregional OR 0.53 IC 95% 0.44-0.65 y reducción en la recurrencia a distancia OR 0.62 IC 95% 0.55-0.69, en pacientes que recibieron trastuzumab, sin mostrar beneficio en recurrencia de cáncer de mama contralateral OR 1.11 IC 95% 0.61-2.01 y mayor frecuencia de metástasis a sistema nervioso central OR1.58 IC 95% 1.08-2.3. Los resultados no se modifican con la inclusión en el análisis del grupo sin antraciclinas del estudio BCIRG 006 (docetaxel, caboplatino, trastuzumab). Los resultados sobre la mayor frecuencia de metástasis cerebrales aún tienen discusión y siguen siendo objeto de estudio pero podrían explicarse por un mejor control de la enfermedad extracraneal que conduce a extender los períodos de supervivencia de estas pacientes, favoreciendo la aparición de metástasis cerebrales. Cuando se analizan los brazos de los estudios que evaluaron la terapia secuencial (HERA, N9831, PACS 04) respecto a aquellos que utilizaron terapia concurrente (BCIRG 006, Fin Her, N9831/NSABP B31), el trastuzumab mostró beneficio con ambas modalidades de administración en términos de supervivencia libre de enfermedad, recurrencia locorregional, recurrencia a distancia y cáncer de mama contralateral pero la administración concomitante de trastuzumab redujo significativamente el riesgo de mortalidad respecto a la administración secuencial; OR terapia concurrente 0.69 IC 95%0.58- 0.83, OR terapia secuencial 0.86 IC 95% 0.73-1.01.

El estudio NCCTG-N9831 de Perez y cols.,(151) es el único estudio diseñado para comparar la terapia con trastuzumab secuencial o utilizada concurrente con la quimioterapia adyuvante, en pacientes con cáncer de mama operable estados I a III, HER2 positivo, la actualización 2011, presenta datos de seguimiento mediano de 6 años y sugiere el beneficio en la supervivencia libre de enfermedad cuando se administra de manera concurrente. El metanálisis de Petrelli 2011(152)evaluó la terapia concomitante respecto a la administración secuencial de trastuzumab, incluyó 6 estudios. (NCCTG-N9831, 2008 y 2009; BCIRG 006,2009; NSABP B31, 2007 y 2005; HERA, 2009; y Fin HER,2009). Las definiciones de terapia concomitante varían entre los estudios. La administración concomitante de trastuzumab mostró beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (HR 0.62 y 0.68 respectivamente). La administración secuencial solo mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad sin beneficio en la supervivencia global.

El metanaálisis de Dahabreh y cols., 2008, (153) comparó la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab en pacientes con cáncer de mama operable. Los autores identificaron 5 ensayos clínicos (13493 mujeres).Se reportan resultados a favor de trastuzumab en supervivencia libre de progresión RR 0.62IC 95% 0.56–0.68, mortalidad RR 0.66 IC 95% 0.57–0.77, recurrencia locoregional RR 0.58 IC 95%0.43–0.77, y recurrencia a

distanciaRR0.60 IC 95% 0.52–0.68. La toxicidad con trastuzumab fue mayor, con incremento en el riesgo de falla cardiaca congestiva RR 7.60 IC 95%4.07–14.18y reducción de la fracción de eyección RR2.09 IC 95%1.84–2.37.

Varios estudios han evaluado la seguridad de trastuzumab. (154-156)Bria y cols.,2008, (154)describen el perfil de seguridad cardiaca del trastuzumab en un metanálisis de 5 ensayos clínicos (11187 pacientes), con seguimiento promedio de 2 años Después de la administración de trastuzumab, por un año los investigadores, identificaron un incremento del riesgo de falla cardiaca grado III y IV con una diferencia absoluta del riesgo de 1.61% (p<0.00001), que se traduce en un NNH de 62 La reducción de la fracción de eyección fue más frecuente en el grupo tratado con trastuzumab, diferencia absoluta del riesgo de 7.2% (p<0.00001), NNH 14, con heterogeneidad entre los estudios .La incidencia de metástasis cerebrales se reporta a partir del análisis de 3 ensayos clínicos (6738 pacientes);se encontró un exceso de riesgo de 0.62% en el grupo que recibía trastuzumab (p=0.033).NNH 161. El estudio NCCTG N9831 de Perez y cols 2008(155) mostró reducción en la FEVI mayor del 15% en el 5% de los pacientes que recibían trastuzumab Los factores asociados a deterioro de la función cardiaca fueron edad y antecedente de tratamiento antihipertensivo. Tan Chiu y cols., 2005, (156) reportan la diferencia en la incidencia acumulada de eventos cardiacos a 3 años 3.3% (4.1% para trastuzumab y 0.8% en el grupo control; IC 95% 1.7%- 4.9%).

En pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas concurrente con trastuzumab, el riesgo de cardiotoxicidad es mayor Las pacientes que reciben trastuzumab deben tener monitorización estrecha de la función cardiaca, aún cuando se encuentren asintomáticas (12).

Recomendación

55. Se recomienda administración de trastuzumab secuencial a la administración de antraciclinas (doxorubicina) en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER2 positivo. *Recomendación fuerte.*
56. Se recomienda administar trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad (lo que primero ocurra). *Recomendación fuerte.*
57. No existe contraindicación para la administración de trastuzumab con taxanos, radioterapia u hormonoterapia. *Punto de buena práctica clínica.*
58. Se recomienda evaluar la función cardiaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab. No administar trastuzumab en caso de: • fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 50% o menos. • historia documentada de falla cardiaca congestiva. • arritmias no controladas. • enfermedad coronaria sintomática. • HTA no controlada. • enfermedad valvular clínicamente significativa. *Recomendación fuerte.*
59. Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección cada 3 meses. Se debe suspender trastuzumab si la FEVI se reduce 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, inclusive si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar trastuzumab si se recupera la FEVI. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 6.121 a 6.137 (Anexo 6)

6.14 Radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales

Múltiples ensayos clínicos han demostrado el beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global de la adición de radioterapia al manejo quirúrgico del cáncer de mama tanto en pacientes tratadas con cirugía conservadora de mama como aquellas sometidas a mastectomía. En la mayoría de estos estudios la radioterapia fue administrada a un amplio territorio que involucraba tanto el lecho tumoral como las cadenas linfáticas regionales, haciendo que el papel relativo de cada región tratada con radioterapia sobre el beneficio encontrado sea difícil de evaluar. De hecho, actualmente es controvertido el beneficio de la administración sistemática de radioterapia sobre las cadenas ganglionares.

Siguiendo el modelo de progresión tumoral de cáncer de mama de Halsted, el control de las cadenas linfáticas regionales (axilar, supraclavicular y la cadena mamaria interna) son importantes para mejorar las tasas de recurrencias regionales y la mortalidad global, pero la información y el conocimiento teórico actual parece favorecer más la hipótesis alterna de Fisheren la cual la enfermedad se convierte en una entidad sistémica desde el principio, y en la cual, la progresión regional es solo un marcador de una progresión sistémica extendida. Bajo este parámetro, el control regional con radioterapia no impacta la supervivencia global. Adicionalmente, existe poco beneficio sobre la recurrencia regional axilar cuando se adiciona radioterapia a una disección ganglionar adecuada, y el riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento, incluyendo plexopatía braquial con la radioterapia supraclavicular se incrementa de manera significativa.

No se puede desconocer, sin embargo, que existen grupos de pacientes con factores clínicos y patológicos de mal pronóstico en los cuales el riesgo de recurrencia regional está aumentado y en quienes podría considerarse la radioterapia a las cadenas linfáticas regionales.

Recomendación
60. No se recomienda radioterapia adyuvante en la axila o fosa supraclavicular a pacientes con cáncer de mama temprano quienes hayan mostrado ser histológicamente negativas para compromiso de ganglios linfáticos. *Recomendación fuerte.*
61. No se recomienda radioterapia adyuvante en la axila después de vaciamiento linfático axilar para pacientes con cáncer de mama temprano. *Recomendación fuerte.*
62. Si no es posible realizar un vaciamiento linfático axilar después de una biopsia de ganglio linfático centinela axilar positiva o cuatro muestras de ganglios linfáticos, se recomienda ofrecer radioterapia adyuvante en la axila. *Recomendación fuerte.*
63. Se recomienda radioterapia adyuvante en la fosa supraclavicular en pacientes con cáncer de mama temprano y cuatro o más ganglios linfáticos axilares involucrados. *Recomendación fuerte.*
64. Se recomienda radioterapia adyuvante en la fosa supraclavicular en pacientes con cáncer de mama temprano y con uno a tres ganglios linfáticos axilares positivos si ellas tienen otros factores de pobre pronóstico (por ejemplo T3 o tumores en grado histológico 3) y buen estado funcional. *Recomendación fuerte.*
65. No se recomienda radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer de mama temprano quienes hayan tenido un manejo quirúrgico adecuado. *Recomendación fuerte.*

Ver tabla de evidencia 6.143 (Anexo 6)

Evidencia que soporta las recomendaciones

La evidencia utilizada para las recomendaciones se fundamenta en la evidencia presentada por la guía NICE. Teniendo en cuenta que el grupo desarrollador de la guía NICE encontró pocos estudios que evaluaban específicamente la actual pregunta de investigación, decidieron agrupar la evidencia revisada en varios esquemas de comparación:

- Estudios que compararon la cirugía más radioterapia linfática regional versus mastectomía más disección axilar versus mastectomía solamente (157-160).
- Estudios comparando cirugía conservadora de mama con o sin disección axilar o radioterapia axilar (161-163). Estudios de radioterapia sobre la cadena mamaria interna (164-168).
- Una cohorte retrospectiva de pacientes con cirugía conservadora y disección axilar sin radioterapia ganglionar regional(169).
- Un estudio retrospectivo de predictores de falla ganglionar regional en donde una proporción de pacientes recibió radioterapia ganglionar (170).
- Dos estudios retrospectivos de razón de ganglios linfáticos como factor pronóstico (171, 172).

En el primer grupo de estudios clínicos aleatorizados se encontró una reducción en la tasa de recurrencia local y regional en el grupo de radioterapia tanto en mujeres con ganglios positivos como negativos, excepto en el estudio de Fisher y cols., (157), con mujeres con ganglios positivasen donde no se encontró diferencias en la recurrencia en el grupo de radioterapia. La supervivencia global fue mejorada en el grupo de radioterapia en el estudio de Overgaard y cols., (158)y en el de Ragaz y cols., (159) pero no en los estudios de Fisher y cols., (157) y de Wallgreen y cols., (160).

No se encontró diferencias en recurrencia a ganglios linfáticos entre los grupos de disección axilar y radioterapia axilar luego de cirugía conservadora y radioterapia a la mama en el estudio de Pejavar y cols., (162). Tampoco se detectaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad en los estudios de Veronesi y cols., (163), y Louis-Sylvestre y cols., (161), aunque en el estudio de Louis-Sylvestre la tasa de recurrencia axilar a 180 meses de seguimiento fue significativamente menor en el brazo de disección axilar comparado con el brazo de radioterapia axilar (1% versus 3%, RR 0.33 IC 95% 0.11 a 0.98 p=0.04) datos.

Hay resultados contradictorios acerca del efecto de la radioterapia sobre la cadena mamaria interna. Un estudio aleatorizado (166)no reporta diferenciasen las tasas de recurrencia local y a distancia, aunque con un tiempo corto de seguimiento (2.7 años). Una revisión sistemática(168) no logró definir una clara y fuerte evidencia a favor del beneficio de la radioterapia a la cadena mamaria interna en términos de recurrencia local. El estudio de Arriagada y cols., encontró un beneficio en la radioterapia sobre la cadena mamaria interna en términos de supervivencia global solo en el subgrupo de tumores mediales (supervivencia a 10 años de 58% para el grupo con tratamiento a la cadena mamaria interna comparada con 48% para el grupo no tratado, p=0,05), mientras que en el estudio de Obedian y Haffty(167) no se detectaron diferencias en supervivencia global (72% para el grupo tratado comparado con 84% en el grupo no tratado, esta diferencia no fue estadísticamente significativa) o supervivencia libre de enfermedad a distancia (64% para el grupo de tratado versus 82% para el grupo no tratado, la diferencia no fue estadísticamente significativa). El estudio de Grabenbauer(165) en pacientes con tumores mediales tratados con radioterapia a la mamaria interna no encontró diferencias en supervivencia total (76.2% versus79.1%, diferencia no significativa estadísticamente) y supervivencia libre de enfermedad sistémica (72.6% versus 72.9% diferencia no significativa) comparada con la de pacientes con tumores laterales que no recibieron radioterapia sobre la cadena mamaria interna.

En el análisis multivariado del estudio de Livi y cols., (169) señala que la tasa de recurrencia regional en pacientes tratadas con cirugía conservadora y disección axilar sin radioterapia a cadenas linfáticas fue mayor en pacientes con más de tres ganglios positivos, tumores T2 patológicos e invasión linfo-vascular.

El estudio observacional de Grills y cols., (170), fue realizado en pacientes tratados con cirugía conservadora de mama, disección axilar y radioterapia a la mama y 13% del total con radioterapia adicional a las cadenas linfáticas regionales. Encontraron que la recurrencia axilar fue significativamente mayor en pacientes con cuatro o más ganglios positivos en el grupo de pacientes quienes no recibieron radioterapia ganglionar regional. Sin embargo, la recurrencia supra-clavicular fue significativamente mayor en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos quienes recibieron radioterapia ganglionar regional. Las tasas totales de recurrencia no fueron estadísticamente significativas entre aquellas con radioterapia ganglionar y aquellas sin radioterapia ganglionar. Además, la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a distancia fueron más bajas en pacientes quienes recibieron radioterapia ganglionar regional comparada con aquellas pacientes sin radioterapia regional ganglionar.

Finalmente, en los estudios de Fortin y cols.,(171) y de Tait y cols.,(172) se demostró que la radioterapia regional fue más efectiva en pacientes con razones o proporciones de ganglios positivos medias a altas que en las mismas relaciones pero bajas. En el estudio de Fortin y cols.,(171), el grupo con menos de 50% de ganglios positivos tuvo una tasa de control axilar a 10 años del 97% comparada con el 91% para el grupo con más del 50% de ganglios positivos (p=0.007). En el estudio de Tait y cols., (172), en el grupo de pacientes con razón de positividad ganglionar baja, no hay diferencia significativa entre radioterapia axilar y supraclavicular comparada con no radioterapia ni en supervivencia global (57% versus 58% p=0.18) ni en supervivencia específica de causa (68% versus 71%). En el grupo de pacientes con razón de positividad ganglionar media, hay diferencia significativa entre radioterapia y no radioterapia tanto en supervivencia global (48% versus 34%, p=0.007) como en supervivencia específica de causa (57% versus 43%, p=0.002). De igual manera, también hay diferencia significativa a favor del grupo de radioterapia en pacientes con razón de positividad alta tanto en supervivencia global (19% versus 10%, p=0.005) como en supervivencia específica de causa (23% versus 14% p=0.005)

6.15 Radioterapia hipofraccionada

En países desarrollados, la demanda de servicios de radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama ha aumentado de manera importante debido al incremento de cirugía conservadora de la mama. Sin embargo, algunos servicios de salud han mostrado preocupación por esta situación debido a la escasez de personal entrenado y a los altos costos de las máquinas de radioterapia. Cómo respuesta, recientemente se ha despertado un interés de los servicios de cáncer para disminuir el tiempo de tratamiento total con radioterapia. La estrategia propuesta es aumentar la dosis de cada fracción disminuyendo así el número total de fracciones requeridas. Se han reportado, por ejemplo, series de casos con 40 Gy en 15 fracciones o 36 Gy en 12 fracciones. Estos esquemas favorecen un uso más eficiente de los recursos y disminuye la inconveniencia del paciente.

La preocupación es si este acortamiento en el tiempo total de radioterapia conlleva pronósticos equivalentes en términos de control tumoral, resultados cosméticos, toxicidad tardía, supervivencia y satisfacción del paciente al esquema tradicional de la radioterapia en pacientes con cirugía conservadora de la mama la cual consiste en el aporte de una dosis estándar de 2 Gy por fracción en un periodo de 5 A 6 semanas, distribuidas en 25 A 30 sesiones, para un total de 50 a 60 Gy.

El tema ha sido abordado por ensayos clínicos controlados y meta-análisis y sus resultados podrían modificar el

estándar de manejo de radioterapia luego de cirugía conservadora de mama desde el punto de vista de costo-efectividad.

Recomendación

66. Se recomienda usar radioterapia de haz externo dando 40 Gy en 15 fracciones como practica estándar para pacientes con cáncer de mama invasivo temprano después de la cirugía conservadora de mama o mastectomía.

Recomendación fuerte.

Ver tablas de evidencia 6.144 a 6.146 (Anexo 6)

Evidencia que soporta las recomendaciones

La evidencia esta soportada fundamentalmente en las recomendaciones generadas por el grupo desarrollador de la guía NICE. En su elaboración se identificaron los siguientes estudios clínicos:

- Dos revisiones sistemáticas que evaluaron la radioterapia hipofraccionada versus no radioterapia (EBCTCG 2002(173) y Gebski y cols., 2006(174).
- Cinco ensayos clínicos controlados evaluando la terapia hipofraccionada versus la terapia convencional: Owen y cols., 2006, (175), START A(176) y B 2008, (177), Whelan y cols., 2002, (178), y Yarnold y cols., 2005, (179).
- Los efectos colaterales o cosméticos fueron evaluados en cinco ensayos clínicos Bates 1988(180), Goel y cols., 2000, (181), Taher y cols., 2004, (182), Whelan y cols., 2002, (178) y Yarnold y cols., 2005, (179); dos estudios de cohorte Olivotto y cols. 1996(183), Marhin y cols. 2007(184) y cuatro estudios no aleatorizados Marcenaro y cols., 2004, (185), Mladenovic 2001, (186), Wallace 1993, (187), Yamada 1999, (188).
- Dos guías de práctica clínica fueron tenidas en cuenta: Cancer Care Ontario Practice Guideline Inititative 2002(189) y Whelan y cols., 2003, (190).

En los ensayos clínicos no se identificaron diferencias entre las tasas de recurrencia local entre los grupos de pacientes tratadas con radioterapia hipofraccionada comparada con aquellas tratadas con radioterapia convencional. El estudio START B (177)encontró una menor recurrencia a distancia en el grupo tratado con terapia hipofraccionada con lo cual mejoró las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

La evaluación del desenlace de resultados cosméticos fue menos consistente y depende de las comparaciones realizadas. El estudio de Whelan y cols., (178)no demostró diferencias significativas al respecto entre los dos brazos de tratamiento, mientras que el estudio de Yarnold y cols., señala un peor resultado cosmético en el brazo con una dosis total de radiación de 42.9 Gy comparada con el grupo de 39 Gy. El START A 2008 con mediana de seguimiento de 6.0 años no encontró diferencias cuando hizo la comparación de 41.6 Gy contra 50 Gy encontró HR de 1.09 IC 95% 0.85-4.0 p=0.62; sin embargo, encontró diferencias con la comparación entre 39 Gy y 50 Gy HR de 0.69 IC 95% 0.52-0.91 p=0.01 a favor de un menor cambio en el brazo de fraccionamiento más corto. El START B 2008 tuvo una mediana de seguimiento de 5.1 años sin diferencias significativas en los dos brazos HR 0.83 IC 95% 0.66 a 1.04 p=0.06.

La evidencia de la guía NICE fue actualizada con el metanálisis de James y cols., (191), quienes realizaron para Cochrane una evaluación de estudios relacionados, buscando determinar el efecto de la alteración en el volumen de la fracción sobre los pronósticos de la paciente con cáncer de mama temprano. Se incluyeron estudios aleatorizados controlados. Se compararon la administración de 1.8 a 2 Gy por fracción, llamado fraccionamiento convencional contra esquemas con dosis mayores a 2 Gy por fracción. Se incluyeron 4 estudios aleatorizados: Owen (2006), START A (2008), START B (2008) y Whelan (2002).

En total, 271 recurrencias locales en 7.095 mujeres fueron reportadas a 5 años, se reportó RR de 0.93,IC 95% 0.73-1.19; p=0.55 con test de heterogeneidad (I^2 = 16%, p=0.31) sin diferencia en las tasas de recurrencias locales entre los grupos. A 10 años de seguimiento el RR fue de 0.99, IC 95% 0.77-1.29, p= 0.96 con test de heterogeneidad (I^2: 0%, p=0,72).

En relación con la apariencia estética no se pudo hacer un análisis combinado. En el estudio de Whelan 2002, a un seguimiento de 12 años, el porcentaje de pacientes con buenos o excelentes resultados cosméticos fue de 70% en el grupo de fraccionamiento mayor a 2 Gy por fracción comparado con 71% en el brazo convencional (diferencia absoluta de 1,5% IC 95%: 6.9%-9.8%, valor de p no reportado. En el estudio de Owen 2006, con una mediana de seguimiento fue de 8.1 años, mostró un resultado excelente o bueno en 41.8% contra 39.1% en el fraccionamiento convencional con RR 1.17, IC 95% 0.98-1.39 p= 0.09. El START A 2008 con mediana de seguimiento de 6.0 años comparando un cambio leves o severos contra ningún cambio, en el grupo de comparación de 41.6 Gy contra 50 Gy se encontró un HR de 1.09, IC 95% 0.85-1.40 p=0.62 y para el grupo de comparación entre 39 Gy y 50 Gy el HR fue de 0.69, IC 95% 0.52-0.91 p=0.01 a favor de un menor cambio en el brazo de fraccionamiento más corto. El START B 2008 tuvo una mediana de seguimiento de 5.1 años, sin diferencias entre los grupos en términos de resultados estéticos, con HR 0,83, IC 95% 0.66-1.04 p=0.06.

Para la supervivencia global se encontró un RR 0.89, IC 95% 0.77-1.04 p=0.16 con test de heterogeneidad (I^2: 28%, p=0.25). No hubo diferencias en la supervivencia libre de recurrencia RR 1.10,IC 95% 0.81-1.49 p=0.37. La toxicidad aguda por radiación fue significativamente menor en el brazo de fraccionamiento no convencional con un RR de 0.21, IC 95% 0.07-0.64 p= 0.007. En la evaluación de la toxicidad tardía de la piel a 5 años no se encontró diferencias en la toxicidad grado 4 (severa) RR 0.99, IC 95% 0.44-2.22 p=0.98. No hubo diferencias en la frecuencia de enfermedad cardiaca isquémica en mujeres con tumores del lado izquierdo con RR 1.07, IC 95% 0.32-3.56 p= 0.91, sin heterogeneidad (I^2: 0% p=0,47). No hubo diferencia en fracturas costales con RR 0.93, IC 95% 0.25-3.41 p=0.92.

Finalmente, la revisión recomienda que estos resultados son mejor aplicados a mujeres con senos pequeños o medianos, mayores de 50 años con tumores con ganglios negativos (79% en todos los estudios), menores de 3cm y con márgenes libres.

6.16 Radioterapia de refuerzo (boost)

La cirugía conservadora es actualmente el tratamiento estándar para el cáncer de mama en estado temprano. Varios estudios aleatorizados demostraron que la supervivencia global de la mastectomía radical es similar a supervivencia de la cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia (192, 193). El Early Breast Trial Collaborative Group (EBTCG) demostró la necesidad de adicionar radioterapia a la cirugía conservadora de mama para disminuir la tasa de recurrencia de la enfermedad a 10 años de 35% en pacientes sin radioterapia a 19.3% en mujeres tratadas con (p<0.00001) (48). La dosis usualmente recomendada para radioterapia a toda la mama luego de cirugía conservadora de mama, a partir de estos estudios, fue dosis de 50 Gy, pero se generó una gran controversia acerca del efecto de dosis mayores de radiación sobre la tasa de recurrencia (194). Usando la argumentación que el lecho tumoral es el sitio de la mayoría de recurrencias locales, y que una dosis más alta (boost) de radioterapia en el cuadrante inicialmente afectado por el tumor (incluyendo la cicatriz quirúrgica) podría mejorar el control local sin un incremento significativo en la morbilidad, esta estrategia de manejo inició a ser considerada. El impacto actual del boost en el tratamiento conservador ha sido evaluado en estudios aleatorizados (45).

Recomendación

67. Se recomienda una sobre impresión de haz externo (boost) al sitio de resección local a pacientes con cáncer de mama invasivo temprano quienes se encuentran en alto riesgo de recurrencia local después de cirugía conservadora de mama con márgenes negativas y radioterapia a la mama completa. *Recomendación fuerte.*
68. Se debe informar a la paciente sobre los efectos colaterales asociados a esta estrategia, incluyendo un pobre resultado estético principalmente en mujeres con mamas grandes. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tabla de evidencia 6.147 (Anexo 6)

El estudio de Lyon, iniciado en 1986, incluyó para análisis a 1024 mujeres con cáncer de mama ductal infiltrante con tumores menores de 3cm tratados con resección local más disección axilar junto con radioterapia total a dosis de 50 Gy. Las pacientes fueron posteriormente aleatorizadas a recibir un boost de 10 Gy en el lecho tumoral versus ninguna dosis adicional de radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 3.3 años, la tasa de recurrencia local proyectada a 5 años fue de 3.6%, IC 95% 1.8%-7.1%, para el grupo del boost y de 4.5%, IC 95% 2.7%-7.4%, para el grupo sin boost, con curvas de tiempo a la recurrencia local significativamente diferentes a favor del grupo del boost (p=0.044). La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 86.0%, IC 95% 81.0%-89.8%, en el grupo de boost y de 82.2%, IC 95% 77.3%-86.3%) en el grupo control (p=0,011). No hubo diferencia significativa en la supervivencia global. Se identificó una mayor incidencia de telangiectasia en el grupo del boost, pero los puntajes de resultado cosmético no fueron diferentes entre los dos grupos (195).

El European Organization fo rResearch and Treatment of Cancer (EORTC) realizó un ensayo clínico controlado (22881-10882) para evaluar el efecto de una dosis adicional de radiación en el lecho tumoral. Se incluyeron 5569 mujeres con cáncer de mama estado I y II manejados con cirugía conservadora y radioterapia a toda la mama, a dosis de 50 Gy con aleatorización de solo 5318 pacientes con tumores completamente resecados a recibir una dosis adicional de 16 Gy sobre el lecho tumoral versus ningún tratamiento adicional. 2661 pacientes fueron incluidas en el grupo de radioterapia adicional y 2657 en el grupo control. La mediana de seguimiento fue de 5.1 años. La tasa de recurrencia local a 5 años fue significativamente más baja HR 0.59, IC 95% 0.43-0.81 p <0.001, en mujeres quienes recibieron radioterapia adicional 4.3%, IC 95% 3.8-4.7%, comparada con aquellas que no la recibieron (7.3%, IC 95% 6.8-7.6%. Esta diferencia fue más significativa en mujeres menores de 45 años (10.2% comparada con 19.2%). No hubo diferencias en la supervivencia global o en la supervivencia libre de enfermedad a distancia entre ambos grupos (194).

Una actualización del estudio del EORTC 22881-10882 presenta información acerca del control local, supervivencia global y tasa de fibrosis a una mediana de seguimiento de 10.8 años. La incidencia acumulativa de recurrencia local a 10 año fue de 10.2%, IC 95% 8.7%-11.8% en el grupo sin boost y de 6.2%, IC 95% 4.9%-7.5% en el grupo tratado con boost (p<0.0001) con HR para recurrencia local de 0.59, IC 99% 0.46-0.76). La reducción del riesgo fue significativa en todos los grupos de edad, aunque la reducción absoluta del riesgo de recurrencia a 10 años continuó siendo mayor en pacientes jóvenes: de 23.9%-13.5% en pacientes menores de 40 años, de 12.5%-8.7% en el grupo entre 41 y 50 años, de 7.8%-4.9% en el grupo entre 51 y 60 años y de 7.3%-3.8% en mayores de 60 años (196).

El boost significativamente incrementó el reporte a 10 años de fibrosis severa hasta 4.4%, IC 99% 3.5%-5.7%, comparado con 1.6%, IC 99% 1%-2.3% para pacientes sin boost (p<0.0001). La fibrosis moderada a 10 años fue también más frecuentemente reportada en el grupo de boost: 28.1%, IC 99% 27.6%-28.6%, comparada con 13.2%, IC 99% 11.5%-15.0, p<0.0001. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo

acumulado a 10 años en la frecuencia de metástasis a distancia, supervivencia global, mortalidad específica por cáncer de mama o cáncer contralateral (196).

Siguiendo a la radioterapia global a la mama, es recomendado aportar una sobre-impresión de 10 a 16 cGy al lecho tumoral en cirugía conservadora de mama. Los resultados actualizados del EORTC han confirmado esta ventaja para pacientes de todos los rangos de edad, incluyendo aquellos con más de 60 años (197).

6.17Perfiles de expresión genética

Los dos pilares de tratamiento para el cáncer de mama que han demostrado un importante impacto en la mortalidad son la hormonoterapia y la quimioterapia. Mientras que la hormonoterapia es útil solamente en mujeres con receptores hormonales positivos y en la mayoría de los casos produce síntomas colaterales menores, el uso de la quimioterapia en más generalizado y se asocia con importantes efectos de toxicidad sistémica. Un porcentaje importante de mujeres con cáncer de mama podrían estar libres de enfermedad a 10 años sin quimioterapia sistémica o con solo terapia hormonal. Por ejemplo, mujeres con tumores pequeños, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios negativos, tienen un riesgo de recurrencia de solo el 15% cuando se tratan con hormonoterapia únicamente. Aunque estas pacientes pueden recibir un beneficio de la administración de quimioterapia, el beneficio absoluto suele ser pequeño. Sólo una pequeña proporción de las mujeres que en la actualidad reciben quimioterapia realmente tienen un beneficio de recibirla. Como resultado, son más las pacientes tratadas con quimioterapia que las que obtienen un beneficio de ella.

Actualmente, los diferentes factores conocidos de riesgo no pueden identificar eficazmente a aquellas pacientes con cáncer de mama en estado temprano quienes se encuentran dentro del grupo de bajo riesgo de recurrencia. Una adecuada identificación de este grupo de pacientes podría ayudar a evitar los riesgos de una quimioterapia inefectiva.

Los perfiles de expresión genética son una tecnología emergente que identifica la expresión o la actividad de genes que pueden ser asociados con un pronóstico de la enfermedad, mediante la caracterización y cuantificación del RNAm en el tejido tumoral. Estas pruebas ofrecen información de pronóstico (tasas de recurrencia y tasas de supervivencia) en sub-poblaciones específicas de mujeres con cáncer de mama temprano y eventualmente podrían identificar de manera más eficaz a aquellas mujeres que tendrían un mayor beneficio de la administración de quimioterapia. Existen varias pruebas comerciales que intentan cumplir con este propósito.

El **OncotypeDx** utiliza RT-PCR para detección y cuantificación de RNAm en tejido de cáncer mamario fijado en parafina. Determina la combinación de 16 genes relacionados al cáncer y 5 genes de referencia usando un algoritmo variable continuo que permitió crear un puntaje de recurrencia (Recurrence Score ™ ó RS) de una escala de 0 a 100, el cual se correlaciona con una “tasa promedio de recurrencia a distancia” específica para el paciente. Para determinar el pronóstico, los pacientes son categorizados como bajo (RS menor 18), intermedio (entre 18 y 30) o de alto riesgo (mayor a 31). Las categorías de bajo, intermedio y alto riesgo corresponden a tasas de recurrencia a distancia a 10 años luego de 5 años de tamoxifen de menos del 12%, de 12%-21%, y de 21%-33%, respectivamente .

Lo recomiendan para uso en conjunto con otras estrategias de evaluación de riesgo convencionales para predecir la probabilidad de recurrencia de cáncer de mama a distancia en mujeres de cualquier edad con cáncer de mama con diagnóstico de novo estado I y II, ganglio negativo y receptor hormonal positivo, quienes serán tratadas con tamoxifen.

Otro enfoque del Oncotype Dx es la capacidad de predicción del beneficio de la quimioterapia adyuvante. Varios estudios, han mostrado que los pacientes con un puntaje de recurrencia bajo pueden no tener beneficios en términos de enfermedad metastásica a distancia de la adición de quimioterapia sobre la terapia hormonal sola.

El estudio TAILORx es un estudio prospectivo y esta principalmente diseñado para determinar el beneficio de la quimioterapia para mujer con RS intermedio. Sin embargo, los RS son más conservadores que aquellos usados para la prueba comercial. En este estudio, las mujeres catalogadas de bajo riesgo (RS<11) reciben hormonoterapia adyuvante y seguimiento para determinar la supervivencia libre de enfermedad a distancia a 10 años. Las mujeres de alto riesgo (RS>25) recibirán hormonoterapia y quimioterapia. Las mujeres en riesgo intermedio (RS 11-25) son aleatorizadas a hormonoterapia únicamente o la combinación de hormonoterapia más quimioterapia.

Usando técnicas de expresión genética, the Netherlands Cancer Institute (NKI) y Agendia (Ámsterdam, Holanda), desarrolló una firma de perfil pronóstico de 70 genes para cáncer de mama ganglios negativos llamada **Mammaprint**. Se desarrolló como una clasificación de riesgo dicotómica para metástasis a distancia a 5 años, separando un grupo de excelente pronóstico a 10 años con un grupo con un alto riesgo de recurrencia antes de 5 años. La prueba de MammaPrint está basada en la evaluación de 70 genes relacionados al cáncer y aproximadamente 1800 genes de referencia. Recomiendan su uso para mujeres menores de 61 años con cáncer de mama temprano (estado I y II), ganglios linfáticos negativos, tumores menores de 5cm y receptor hormonal tanto positivo como negativo. Los resultados son reportados como *bajo riesgo (*posibilidad del 13% de metástasis a distancia a 10 años sin tratamiento adyuvante) o *alto riesgo* (posibilidad del 56% de desarrollar metástasis a distancia a 10 años de seguimiento). Estudios de validación encontraron que el Mammaprint fue un factor pronóstico independiente significativo, aún más fuerte que otros factores de riesgo clínico-patológicos conocidos (criterios de St Gallen, Índice Pronóstico de Nottingham y Adjuvant! Online) tanto para tiempo libre de metástasis sistémica como supervivencia global.

El estudio EORTC 10041/MINDACT es un estudio aleatorizado, prospectivo, fase III usando Mammaprint en conjunto con un Adjuvant! Online para seleccionar pacientes para quimioterapia adyuvante. La hipótesis del estudio es que usando esta firma molecular mejoraría la evaluación clínica y patológica, asignando a categorías de riesgo de forma más eficaz y reduciendo 10 a 20% el número de pacientes que recibirían quimioterapia sin comprometer su pronóstico a largo plazo. En el 2011, aparece un primer reporte piloto con 800 pacientes reclutadas demostrando la factibilidad del estudio. Se esperan los resultados definitivos.

El Breast Cancer Gene Expression Ratio (HOX13:IL17BR) Assay (H:I ratio test), desarrollado por Quest Laboratories basado en la licencia de tecnología de perfiles de expresión genética de AvariDx, Inc. (Carlsbad, CA) utiliza RT-PCR para detección y cuantificación de RNAm en tejido de cáncer mamario fijado en parafina. Hoy día la prueba es conocida como **THEROS Breast Cancer Index** (bioTheranostics, San Diego CA) Esta prueba mide la relación de la expresión del gen Homeobox B-13 (HOXB13) y el gen del receptor de la interleuquina 17B (IL17BR)junto con cuatro genes de referencia. El Quest indica que la relación H:I es una marcador continuo de recurrencia en pacientes no tratadas con ganglios negativos y receptor hormonal positivo. Los resultados son reportados como una expresión normalizada de la relación H:I junto con una categorización de *bajo (*entre 10% a 27%) o *alta* (entre 28% a 60%) en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama a 5 años. La recomiendan para "predecir el riesgo de recurrencia de cáncer de mama" y "determinar la terapia apropiada".

Para la evaluación de este tipo de pruebas se recomienda evaluar (1):

La validez analítica que es la capacidad de la prueba para medir de manera eficaz y confiable el genotipo de

interés, en este caso, el RNAm de las células tumorales cancerosas. Incluye medidas de sensibilidad y especificidad analíticas, así como reproducibilidad de los ensayos, robustez (resistencia a pequeños cambios en las variables analíticas o pre-analíticas) y control de calidad. En este contexto no existe "patrón de oro" para comparación con las pruebas de perfiles de expresión genética para poder estimar directamente la sensibilidad y especificidad analítica, y por tanto no es posible determinar tasa de falsos positivos o falsos negativos.

La validez clínica que define la capacidad de la prueba para identificar o predecir de manera eficaz y confiable el desenlace final o intermedio de interés, en este caso, la predicción de la supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad a 5 o 10 años luego del manejo quirúrgico comparado con evitar la toxicidad de la quimioterapia y calidad de vida. Esto es usualmente presentado en términos de sensibilidad y especificidad clínica.

La utilidad clínica que se define como el balance entre los beneficios y riesgos asociados al uso en la práctica clínica de la prueba, incluyendo mejorías en los pronósticos clínicos medibles, y utilidad en el proceso de decisión o manejo clínico comparado cuando no se usa la prueba. La utilidad clínica es valorada mediante la investigación del balance entre los beneficios (eventos adversos reducidos debido a una mujer de bajo riesgo que evita la quimioterapia) y riesgos (recurrencia de cáncer que podría haber sido prevenida) asociada con el uso de la prueba.

En una evaluación crítica del Evaluation of Genomics Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Groupse plantean recomendaciones que se aplican a mujeres con cáncer de mama estado I y II, con ganglios negativos. El MammaPrint aplica para mujeres con receptores hormonales tanto positivos como negativos, mientras que para Oncotype DX o Quest H: I, solo aplica para mujeres con receptor hormonal positivo. En general, se ha demostrado que entre el 12% y 19% de las muestras fallaron inicialmente, sugiriendo que la muestra de tejido y su procesamiento pueden ser un tema potencial para la aplicación amplia de la prueba. Se encontró que el Oncotype Dx muestra una significativa correlación entre el RS y el riesgo de recurrencia a distancia. Según un estudio usando un brazo del NSABP-B14 reportó que la tasa de recurrencia a distancia a 10 años para pacientes tratadas con tamoxifen fueron de 30.5%, IC 95% 23.6-37.4, 14.3%, IC 95% 8.3-20.3 y 6.8%, IC 95% 4.0-9.6, para RS clasificados como alto, intermedio y bajo riesgo respectivamente. Usando datos del estudio NSABP-B20, se reportó una correlación estadísticamente significativa entre el RS y el beneficio de la quimioterapia (limitada a regímenes con CMF/MF) (p=0.038). Hay evidencia que los pacientes clasificados como de alto riesgo muestran beneficios con estos regímenes de quimioterapia, mientras que en el grupo de bajo riesgo se encontró poco beneficio. En el grupo clasificado como de riesgo intermedio, el beneficio fue incierto.

Desde el punto de vista de utilidad clínica, en el análisis retrospectivo de uno de los brazos del NSABP B20, se encontró que el beneficio de la quimioterapia fue más convincente en las mujeres con categoría de alto riesgo por RS (27% de reducción en la tasa de recurrencia a 10 años), siendo pacientes receptor hormonal positivo, ganglios negativos que recibieron tamoxifen. A pesar de que muchas pacientes probablemente podrían haber recibido quimioterapia, los resultados de las pruebas pueden influenciar el proceso de decisión clínica. Este estudio ofrece la evidencia más fuerte disponible evaluando la utilidad clínica del Oncotype Dx, pero el diseño del estudio no fue óptimo y se requiere una confirmación prospectiva del estudio (1).

Tres cuartos de los resultados de Oncotype Dx se encuentran en los rangos de bajo e intermedio riesgo en donde los estimados de riesgo de recurrencia tienen amplios intervalos de confianza y se sobreponen y en donde la evidencia del beneficio de la quimioterapia es inadecuada para hacer decisiones. Se deben esperan los resultados del estudio prospectivo TAILORx.

Para el Mammaprint, Van Vijver reportó una tasa de recurrencia a 5 años para pacientes con resultados de buen o pobre pronóstico del 5% y 39% respectivamente. Las tasas de recurrencias a 10 años fueron de 15% y 49% respectivamente. Estos datos son adecuados para soportar una asociación entre los resultados de la prueba con la tasa de metástasis a 5 y 10 años. Sin embargo, la eficacia relativa de la prueba en mujeres con receptores hormonales positivos o negativos es desconocida. Desde el punto de vista de validez clínica no hay evidencia directa que asocie el uso de la prueba de MammaPrint a pronósticos clínicos. Ningún estudio ha evaluado a la prueba en su capacidad de predecir el beneficio de otros tratamientos como quimioterapia. Tampoco hay estudios que determinen que el uso de MammaPrint en lugar de, o adicional a, marcadores clínico-patológicos actuales (por ejemplo: Adjuvant online o St Gallen) cambie el manejo y/o mejore el pronóstico comparado con el manejo con marcadores clínico-patológicos solos.

La evidencia sobre la prueba de la relación H: I es muy heterogénea. Un hallazgo consistente es que una relación H:I incrementada es asociada con un incremento en la probabilidad de recurrencia y muerte en pacientes con Cáncer de mama receptor hormonal positivo, ganglio negativo tratadas con tamoxifen. Un estudio clínico sugirió un punto de corte de 1.0 para separar bajo de alto riesgo, pero esta prueba se encuentra en fase experimental. La evidencia encontrada es inadecuada para evaluar la validez clínica, con una variedad de pequeños estudios en poblaciones heterogéneas (1). No hay evidencia que asocie el uso de la prueba H:I con pronósticos clínicos (1).

No se ha encontrado evidencia directa que asocie cualquiera de estas técnicas a mejoría en los pronósticos, pero hay evidencia indirecta del uso potencial del Oncotype Dx y probablemente para el MammaPrint para este fin. Es posible que los riesgos asociados a la quimioterapia en mujeres quienes no tendrán recurrencia a distancia sobrepase el beneficio de la quimioterapia de aquellas mujeres destinadas a tener recurrencia a distancia. Parece ser favorable que más mujeres se beneficien (es decir, que eviten una quimioterapia innecesaria), pero existe un potencial de riesgos significativos entre un pequeño número de mujeres de bajo e intermedio riesgo (quienes por otro lado, podrían beneficiarse de la quimioterapia), que podría terminar con una recurrencia a distancia y muerte. En la actualidad hay datos insuficientes para estimar confiablemente estos riesgos y beneficios.

Hasta que más datos sean disponibles, los médicos deben decidir, basado en cada caso si el uso de las pruebas de perfiles de expresión genética adiciona algún valor más allá del uso de los marcadores pronósticos actuales. Si el médico considera su utilización, se sugiere que la paciente sea informada con consejería y material educativo sobre los beneficios potenciales y riesgos asociados con la prueba y discuta si los resultados de la prueba probablemente cambien la decisión del paciente sobre la terapia.

Para pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo, HER 2 negativo, pero con compromiso ganglionar positivo la situación pronóstica es algo diferente a los ganglios negativos. Algunas guías recomiendan la adición de quimioterapia a la hormonoterapia en este grupo de pacientes independientemente del número de ganglios comprometidos, aunque el beneficio verdadero de la quimioterapia no es tan alto.

Ni la prueba del MammaPrint ni la prueba de THEROS Breast Cancer Index han sido evaluadas en población con ganglios positivos. Solo el Oncotype DX tiene un estudio de validación en este tipo de población. La principal publicación que evalúa estas cuestiones es el estudio conducido por Albain y cols., (2010), el cual es un análisis prospectivo de muestras del estudio Southwest Oncology Group (SWOG) 8814, INT 0100. Las pacientes en este estudio fueron mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama hormonal positivo ganglios positivos, aleatorizados a 5 años de tamoxifen solamente, 6 ciclos de Ciclofosfamida, doxorrubicina y 5- fluoruracilo (CAF) seguidos por tamoxifen o CAF con tamoxifen concurrente.

El propósito del estudio de Albain y cols., fue evaluar el efecto del puntaje de recurrencia del Oncotype Dx (RS)

sobre la supervivencia libre de enfermedad como desenlace primario y de supervivencia global como desenlace secundario, por grupo de tratamiento, para determinar si este identifica aquellos quienes podrían no beneficiarse de la quimioterapia basada en antraciclinas, a pesar del alto riesgo de recurrencia asociado con la positividad ganglionar. La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el brazo de pacientes tratadas solamente con tamoxifen fueron diferentes de acuerdo a la categoría de riesgo dada por el RS (p=0.003 y p=0.017, respectivamente), indicando que el RS es pronóstico en pacientes tratadas solamente con tamoxifen. Por ejemplo, la tasa de supervivencia libre de enfermedad para la categoría de RS de bajo riesgo es de 60%, para riesgo intermedio de 49% y para alto riesgo de 43%. Los resultados fueron similares para la supervivencia global.

Cuando los dos brazos de tratamiento fueron comparados con cada una de las categorías de riesgo para supervivencia libre de enfermedad, solamente pacientes en la categoría de alto riesgo significativamente se beneficiaron de la adición de CAF al tamoxifen, sugiriendo que el RS es también predictivo de respuesta al tratamiento. Sin embargo, el bajo número de pacientes y de eventos de recurrencia de la enfermedad, particularmente en el grupo de categoría de riesgo por RS bajo e intermedio, resultó en amplios intervalos de confianza y probablemente bajo poder para detectar diferencias significativas e incluye la posibilidad de beneficio del tratamiento con CAF.

Un estudio mayor, será necesario para mostrar un significante incremento en la predicción usando ensayos multi-genéticos adicionales a los ensayos patológicos estándares. La evidencia disponible no permite conclusiones en relación al uso del Oncotype Dx para seleccionar quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos. La evidencia para no seleccionar quimioterapia en mujeres con RS bajos está basada en una baja tasa de eventos y amplios intervalos de confianza que incluye la posibilidad de beneficio con la quimioterapia.

6.18 Radioterapia post-mastectomía

A pesar de los grandes esfuerzos en detección temprana, aún existe un número importante de pacientes con cáncer de mama que requieren una mastectomía como parte del manejo quirúrgico definitivo. Las tasas de recurrencia luego de mastectomía son menores a las reportadas para la cirugía conservadora de la mama, pero igualmente son vistas con relativa frecuencia, especialmente en mujeres con factores pronósticos desfavorables. La positividad ganglionar, la invasión linfovascular, el grado tumoral, el tamaño tumoral, la edad y las márgenes cercanas o positivas son factores que han sido asociados fuertemente con el riesgo de recurrencia local. Se ha calculado que en ausencia de alguno de los factores pronósticos mencionados previamente el riesgo de recurrencia es menor del 5% (0 a 8%), con un factor de riesgo presente es menor de 10% (de 0 a 16%), con dos factores de riesgo del 15% a 20%, y del 20% al 50% con tres factores de riesgo (198).

La adición de radioterapia posterior a la mastectomía ha demostrado una reducción sustancial en el riesgo de recurrencia locorregional (199-200). Solamente a finales de los años noventa fue demostrado también un beneficio en la supervivencia global en pacientes de alto riesgo. En el estudio Danés 82b de radioterapia post-mastectomía en pacientes premenopáusicas tratadas con CMF (ciclofosfamida, Metrotexate y 5 flúor-uracilo) adyuvante se reportó una reducción en la recurrencia locorregional (9% versus 32%, p<0,001) y una mejoría en la supervivencia global a 10 años (54% versus 45%, p<0,001) (201). El estudio Danés 82c, evaluando la radioterapia post-mastectomía en mujeres post-menopáusicas manejadas durante un año con tamoxifen adyuvante, también mostró reducciones similares en la tasa de recurrencia locorregional (8% versus 35%, p<0,001) y una mejor supervivencia global a 10 años (45% versus 36% p = 0,03) (199-202).

Los resultados del meta-análisis del Early Breast Cancer Trialist´ Collaborative Group (EBCTCG) demostraron

que en pacientes con ganglios positivos, la radioterapia post-mastectomía tiene un beneficio en la supervivencia específica por cáncer del 5.4% y en la supervivencia global de 4.4% luego de 15 años. El beneficio en la supervivencia fue mayor (6.2%) en pacientes con cuatro o más ganglios positivos, cuya tasa de recurrencia local a 5 años fue reducida de 40.6% a 12.9% (203). Recientemente, el beneficio de la radioterapia postmastectomía también ha sido demostrado para pacientes con uno a tres ganglios positivos. El EBCTCG demostró que los pacientes con 1 a 3 ganglios positivos experimentaron una reducción absoluta en la mortalidad por cáncer de mama de 4.4% luego de 15 años. La tasa de recurrencia local fue reducida de 24.,3% a 5.3%. En un análisis de subgrupos del Danish Breast Cancer Study Group, la ganancia en supervivencia luego de 15 años fue de 9% (21% comparado con 12%) para pacientes con cuatro o más ganglios positivos, similar a la lograda en pacientes con uno a tres ganglios (57% comparado con 48%). El análisis a 20 años del estudio de British Columbia ofreció resultados similares (204).

Para tratar de determinar la efectividad de la radioterapia post-mastectomía en pacientes con ganglios negativos en términos de reducción de riesgo de recurrencia locorregional y su impacto en la supervivencia global, el meta-análisis del EBCTCG en su cuarta entrega, analizando 1428 pacientes con ganglios negativos, reportó una reducción en el riesgo de recurrencia locorregional de 6.3% a 2.3% a 5 años, y de 8% a 3.1% a 10 años, con el uso de radioterapia (RR 0.41). Paradójicamente, la mortalidad por cáncer de mama fue mayor en el grupo de radioterapia (12.5%comparado con 11.3% a 5 años y 22.3% comparado a 20.8% a 10 años y 31.3% comparado con 27.7% a 15 años con p=0.01). Como parte del análisis del estudio, se llevó a cabo un meta-análisis con 3 estudios aleatorizados mostrando una reducción en el riesgo de recurrencia locorregional de 83%, IC 95% 0.09-0.33 p < 0.00001) y de 14% en el riesgo de muerte, pero sin significación estadística (IC 95% 0.69-1.06 p=0.16). Finalmente, los estudios no aleatorizados muestran una tasa total de recurrencia locorregional de 2% al 14% sin radioterapia y de 3% a 12% con radioterapia (198).

Basados en estos resultados, varias guías de práctica clínica recomiendan ofrecer radioterapia adyuvante a la pared del tórax a pacientes con cáncer de mama invasivo temprano manejados con mastectomía y que sean de alto riesgo de recurrencia local, lo que incluye a pacientes con cuatro o más ganglios positivos, tumores mayores a 5 cm, tumores T4 o márgenes de resección comprometidas (199-204).

La radioterapia postmastectomía debiera ser también considerada para pacientes con cáncer de mama invasivo temprano con riesgo intermedio de recurrencia local. Factores de riesgo intermedio son pacientes con uno a tres ganglios involucrados, invasión linfo-vascular, grado 3 de diferenciación, receptores hormonales negativos, invasión linfovascular y menores de 40 años (203-205).

Hay evidencia limitada de los efectos de la radioterapia postmastectomía en pacientes mayores de 70 años, por lo cual su beneficio no ha sido probado definitivamente. Sin embargo, en una evaluación retrospectiva de la base de datos del SEER en Estados Unidos con este grupo de pacientes, fue descrito un beneficio en la supervivencia cuando el riesgo de recurrencia local fue alto (T3/4, N2/3). Por lo tanto, las pacientes no deberían ser excluidas para recibir radioterapia postmastectomía sobre el criterio de edad exclusivamente (203).

No ofrezca radioterapia luego de mastectomía a pacientes con cáncer de mama invasivo temprano con bajo riesgo de recurrencia local (como son la mayoría de pacientes con ganglios negativos) (204).

Referencias

1. A A. The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsyA synopsis.Acta Cytologica. 401996. p. 1120 -26.

2. Abati A, Simsir A. Breast fine needle aspiration biopsy: prevailing recommendations and contemporary practices. Clin Lab Med. 2005 Dec;25(4):631-54, v. PubMed PMID: 16308084. eng.
3. Rodríguez J., M. S. Citopatología de la mama. Cuadernos de Citopatología. Madrid: Díaz de Santos; 2005
4. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Ann Oncol. 2008 Apr;19(4):614-22. PubMed PMID: 18024988. eng.
5. Instituto Nacional de Salud. Manejo inicial de muestras para anatomía patológica. 1993.
6. J. C, D. B. The Science of Laboratory Diagnosis: John Wiler and Sons Ltd.; 2005.
7. Lester SC, French CA, Curtis G. Manual of surgical pathology. 2nd ed. [Edinburgh ; New York]: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. xvii, 611 p. p.
8. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ,y cols.,. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:18-43. PubMed PMID: 19548375. Epub 01/01. eng.
9. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ,y cols.,. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol. 2007 Jan;25(1):118-45. PubMed PMID: 17159189. eng.
10. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S,y cols.,. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med. 2010 Jul;134(7):e48-72. PubMed PMID: 20586616. eng.
11. Renshaw AA. Adequate histologic sampling of breast core needle biopsies. Arch Pathol Lab Med. 2001Aug;125(8):1055-7. PubMed PMID: 11473457. eng.
12. National Institute for Clincal Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline.: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
13. Altinyollar H, Dingil G, Berberoglu U. Detection of infraclavicular lymph node metastases using ultrasonography in breast cancer. J Surg Oncol. 2005 Dec;92(4):299-303. PubMed PMID: 16299805. eng.
14. Brancato B, Zappa M, Bricolo D, Catarzi S, Risso G, Bonardi R,y cols.,. Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging. Radiol Med. 2004 Oct;108(4):345-55. PubMed PMID: 15525888. eng|ita.
15. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson AR, Burrell HC, James JJ,y cols.,. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. Br J Cancer. 2003 Oct;89(7):1310-3. PubMed PMID: 14520465. Pubmed Central PMCID: PMC2394321. eng.
16. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL,y cols.,. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer. 2003 May;39(8):1068-73. PubMed PMID: 12736105. eng.
17. Dixon JM, Walsh J, Paterson D, Chetty U. Colour Doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. Br J Surg. 1992 Mar;79(3):259-60. PubMed PMID: 1555096. eng.
18. Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V,y cols.,. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. Eur Radiol. 2005 Jun;15(6):1215-23. PubMed PMID: 15690206. eng.
19. Nori J, Bazzocchi M, Boeri C, Vanzi E, Nori Bufalini F, Mangialavori G,y cols.,. Role of axillary lymph node ultrasound and large core biopsy in the preoperative assessment of patients selected for sentinel node biopsy. Radiol Med. 2005 Apr;109(4):330-44. PubMed PMID: 15883518. eng|ita.
20. Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A,y cols.,. Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. Eur Radiol. 2005 May;15(5):1044-50. PubMed PMID: 15856254. eng.
21. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. AJR Am J Roentgenol. 2006 May;186(5):1342-8. PubMed PMID: 16632729. eng.
22. Bartonkova H, Schneiderova M, Standara M FV, P. F. Sensitivity of ultrasound examination of axillary nodes in breast cancer. Ceska Radiologie 2006;60(2):81–85. 2006; ;60((2):.):81–5.
23. Chandawarkar RY, Shinde SR. Preoperative diagnosis of carcinoma of the breast: Is a "cost-cutter" algorithm tenable? J Surg Oncol. 1997 Feb;64(2):153-8. PubMed PMID: 9047254. eng.
24. Heusinger K, Löhberg C, Lux MP, Papadopoulos T, Imhoff K, Schulz-Wendtland R,y cols.,. Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself*. Breast Cancer Res Treat. 2005 Nov;94(1):17-23. PubMed PMID: 16142441. eng.
25. S.-K. L, L. T, Y.-G. S, T.-J. L. Color Doppler Ultrasound Evaluation of Axillary Lymph Node in Patients with Breast Tumor. Journal of Medical Ultrasound. 1996;23(1).
26. Hergan K, Haid A, Zimmermann G, Oser W. [Preoperative axillary ultrasound in breast carcinoma: value of the method in routine clinical practice]. Ultraschall Med. 1996 Feb;17(1):14-7. PubMed PMID: 8650515. ger.
27. Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H,y cols.,. Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. Am J Surg. 2004 Jun;187(6):679-83. PubMed PMID: 15191856. eng.
28. van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. Cancer. 2006 Aug;107(3):467-71. PubMed PMID: 16804924. eng.
29. Couto D, Dias M, Gonçalo M, Pinto E, de Oliveira CF. Diagnostic value of ultrasound and color Doppler in identifying axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2004;25(5):568-70. PubMed PMID: 15493167. eng.
30. Perre C.I., Koot V.C.M. Colour Doppler Ultrasonography in the Diagnosis Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer. The Breast. 1996;5(1):10-2.
31. Walsh JS, Dixon JM, Chetty U, Paterson D. Colour Doppler studies of axillary node metastases in breast carcinoma. Clin Radiol. 1994 Mar;49(3):189-91. PubMed PMID: 8143410. eng.

32. de Kanter AY, Menke-Pluijmers MB, Henzen-Logmans SC, van Geel AN, van Eijck CJ, Wiggers T,y cols.,. Reasons for failure to identify positive sentinel nodes in breast cancer patients with significant nodal involvement. Eur J Surg Oncol. 2006 Jun;32(5):498-501. PubMed PMID: 16580810. eng.
33. Lemos S, Dias M, Gonçalo M, Pinto E, Fernandes G, Oliveira C. Detection of axillary metastases in breast cancer patients using ultrasound and colour Doppler combined with fine needle aspiration cytology. Eur J Gynaecol Oncol. 2005;26(2):165-6. PubMed PMID: 15857022. eng.
34. Stewart VR, Meacock L. Ultrasound and Fine Needle Aspiration Assessment of the Axilla in Patients with Operable Breast Cancer. Breast Cancer Research. 2006;8(1):19.
35. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C,y cols.,. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. Breast Cancer Res Treat. 2007 May;103(1):85-91. PubMed PMID: 17033920. eng.
36. Sahoo S, Sanders MA, Roland L, Pile N, Chagpar AB. A strategic approach to the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: analysis of 168 patients at a single institution. Am J Surg. 2007 Oct;194(4):524-6. PubMed PMID: 17826072. eng.
37. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, Koeliker S, Dizon D, Cady B,y cols.,. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. Am J Surg. 2006 Oct;192(4):458-61. PubMed PMID: 16978949. eng.
38. Ministry of Health Malaysia. Management of breast cancer. Malaysia: Academy of Medicine of Malaysia; 2010.
39. Akbari M, Akbari M, Zirakzadeh H, Nafisi N, Heidari A, Hosseinizadegan Shirazi F. Margin Status Influence on the Outcome of Patients Treated with Breast Conserving Surgery. Iran J Cancer Prev. 2011;4:177-82.
40. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME,y cols.,. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer. 2010 Dec;46(18):3219-32. PubMed PMID: 20817513. eng.
41. Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010 Apr;120(2):441-7. PubMed PMID: 20063121. eng.
42. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. Br J Surg. 2000 Feb;87:163-9. PubMed PMID: 10671921. eng.
43. Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. Br J Surg. 1995 Nov;82:1504-8. PubMed PMID: 8535804. eng.
44. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V,y cols.,. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003 Aug;349:546-53. PubMed PMID: 12904519. eng.
45. Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JL, Carvalho HeA. Early stage breast cancer and radiotherapy: update. Rev Assoc Med Bras. 2011 2011 Jul-Aug;57(4):459-64. PubMed PMID: 21876932. eng.
46. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M,y cols.,. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004 Sep;351(10):963-70. PubMed PMID: 15342804. eng.
47. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B,y cols.,. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004 Sep;351(10):971-7. PubMed PMID: 15342805. eng.
48. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M,y cols.,. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011 Nov;378(9804):1707-16. PubMed PMID: 22019144. Pubmed Central PMCID: PMC3254252. eng.
49. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (2):CD005002. PubMed PMID: 17443564. eng.
50. van der Hage J, van de Velde C, Mieog S. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer (review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;5:Art. No.: CD005002. DOI:10.1002/14651858.CD005002.pub2.
51. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A,y cols.,. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2008 Feb;26(5):778-85. PubMed PMID: 18258986. eng.
52. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. Eur J Cancer. 2011 Sep;47(14):2084-90. PubMed PMID: 21737257. eng.
53. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M, Group BCDS. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2005 Jun;31(4):283-302. PubMed PMID: 15916855. eng.
54. Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperduti I,y cols.,. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. Cancer. 2008 Jul;113(2):238-46. PubMed PMID: 18470908. eng.
55. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1978;1(1):53-9. PubMed PMID: 373908. eng.
56. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L,y cols.,. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ. 2004 Mar;170(6):983-94. PubMed PMID: 15023926. Pubmed Central PMCID: PMC359433. eng.
57. Pouillart P, Palangie T, Jouve M, Garcia-Giralt E, Vilcoq JR, Bataini JP,y cols.,. [Inflammatory breast carcinoma treated with a combination of chemotherapy and radiation therapy. Results of a randomized trial studying the therapeutic role of an immunotherapy with BCG (author's transl)]. Bull Cancer. 1981;68(2):171-86. PubMed PMID: 7016224. fre.
58. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN, Bader J, Wesley MN,y cols.,. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. Cancer Res. 1987 Jul;47(14):3889-94. PubMed PMID: 3036348. eng.
59. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese R,y cols.,. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997 Jul;15(7):2483-93. PubMed PMID: 9215816. eng.
60. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY,y cols.,. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer. 1983 Mar;51(5):763-8. PubMed PMID: 6687377. eng.

61. Hortobagyi GN, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, Blumenschein GR. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy, and combination chemoimmunotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983 May;9(5):643-50. PubMed PMID: 6343312. eng.
62. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N,y cols.,. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1999 Nov;17(11):3412-7. PubMed PMID: 10550135. eng.
63. Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. Oncology (Williston Park). 1997 Aug;11(8 Suppl 8):15-8. PubMed PMID: 9364536. eng.
64. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb M, Erban J, Limentani SA, Tsai KT,y cols.,. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. Ann Oncol. 2005 Aug;16(8):1297-304. PubMed PMID: 15905305. eng.
65. de Matteis A, Nuzzo F, D'Aiuto G, Labonia V, Landi G, Rossi E,y cols.,. Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study. Cancer. 2002 Feb;94(4):895-901. PubMed PMID: 11920456. eng.
66. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ,y cols.,. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol. 2002 Mar;20(6):1456-66. PubMed PMID: 11896092. eng.
67. Bear H, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas E, Fisher B,y cols.,. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol. 2003 Nov;21(22):4165-74. PubMed PMID: 14559892. eng.
68. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba J, Chacon J, Arcusa A,y cols.,. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15s):500.
69. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA,y cols.,. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007 Jul;110(2):244-54. PubMed PMID: 17538978. eng.
70. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A,y cols.,. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. J Clin Oncol. 2011 Jun;29(17):2342-9. PubMed PMID: 21555689. Pubmed Central PMCID: PMC3107749. eng.
71. Novoa A, Font K, Delgado D. Letrozol vs tamoxifeno como terapia neoadyuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(9):553-7.
72. Olson JA, Budd GT, Carey LA, Harris LA, Esserman LJ, Fleming GF,y cols.,. Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial. J Am Coll Surg. 2009 May;208(5):906-14; discussion 15-6. PubMed PMID: 19476859. eng.
73. Barnadas A, Gil M, González S, Tusquets I, Muñoz M, Arcusa A,y cols.,. Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. Br J Cancer. 2009 Feb;100(3):442-9. PubMed PMID: 19156139. Pubmed Central PMCID: PMC2658534. eng.
74. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Jan;63(2):261-6. PubMed PMID: 18365197. eng.
75. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J,y cols.,. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol. 2001 Nov;12(11):1527-32. PubMed PMID: 11822750. eng.
76. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat. 2007;105 Suppl 1:33-43. PubMed PMID: 17912634. Pubmed Central PMCID: PMC2001223. eng.
77. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU,y cols.,. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005 Aug;23(22):5108-16. PubMed PMID: 15998903. eng.
78. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K,y cols.,. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer. 2006 May;106(10):2095-103. PubMed PMID: 16598749. eng.
79. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V, Shiñtzova E, Ivanov V, Dashyan G. Exemestane (E) vs (tamoxifen (T) as neoadyuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER + breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). Am SOc Clin Oncol. 2005;23(16).
80. Fujiwara Y, Takatsuka Y, Imoto S, Inaji H, Ikeda T, Akiyama F,y cols.,. Outcomes of Japanese breast cancer patients treated with pre-operative and post-operative anastrozole or tamoxifen. Cancer Sci. 2012 Mar;103(3):491-6. PubMed PMID: 22136317. eng.
81. Tubiana-Hulin M, Becette V, Bieche I, Mauriac L, Romieu G, Bibeau F,y cols.,. Exemestane as neoadjuvant hormonotherapy for locally advanced breast cancer: results of a phase II trial. Anticancer Res. 2007 2007 Jul-Aug;27(4C):2689-96. PubMed PMID: 17695434. eng.
82. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y,y cols.,. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):345-52. PubMed PMID: 22265697. eng.
83. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, Ghisini R, Bottiglieri L, Magni E,y cols.,. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. Br J Cancer. 2007 Sep;97(6):802-8. PubMed PMID: 17712311. Pubmed Central PMCID: PMC2360389. eng.
84. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). Cochrane Database Syst Rev. 2006 (1):CD004272. PubMed PMID: 16437480. eng.
85. Marziona A, Mattar R, Hegg S, Belloni S, Rocha E, Tavares W,y cols.,. Neoadjuvant endocrine therapy with exemestane in locally advanced breast cancer: The initial results from a Brazilian breast cancer center. J Clin Oncol. 2011;29:(suppl 27;abstr 135).

86. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Lam CK, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008 Jul;111(1-2):13-7. PubMed PMID: 18514508. eng.
87. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU,y cols.,. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):135-44. PubMed PMID: 22257523. eng.
88. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C,y cols.,. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2012 Feb;379(9816):633-40. PubMed PMID: 22257673. eng.
89. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC,y cols.,. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32. PubMed PMID: 22153890. eng.
90. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulias V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast. 2011 Dec;20(6):485-90. PubMed PMID: 21784637. eng.
91. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs. 2011 Feb;22(2):128-35. PubMed PMID: 21218604. eng.
92. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL,y cols.,. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Jun;23(16):3676-85. PubMed PMID: 15738535. eng.
93. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL,y cols.,. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res. 2007 Jan;13(1):228-33. PubMed PMID: 17200359. eng.
94. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer. 2010 Jun;116(12):2856-67. PubMed PMID: 20564392. eng.
95. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S,y cols.,. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan;375(9712):377-84. PubMed PMID: 20113825. eng.
96. Pierga JY, Delaloge S, Espié M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC,y cols.,. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul;122(2):429-37. PubMed PMID: 20480225. eng.
97. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H,y cols.,. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. J Clin Oncol. 2010 Apr;28(12):2024-31. PubMed PMID: 20308670. eng.
98. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R,y cols.,. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011 Sep;29(25):3351-7. PubMed PMID: 21788566. eng.
99. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ,y cols.,. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011Aug;22(8):1736-47. PubMed PMID: 21709140. Pubmed Central PMCID: PMC3144634. eng.
100. Cardoso F, Stordeur S, Vlayen J, BourGPCn C, Carly B, Christiaens M,y cols.,. Scientific support of the college of Oncology: update of the natinal guidelines on breast cancer. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012.
101. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T,y cols.,. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2010 Nov;16(21):5222-32. PubMed PMID: 20837693. Pubmed Central PMCID: PMC2970720. eng.
102. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J,y cols.,. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009 May;101(10):736-50. PubMed PMID: 19436038. Pubmed Central PMCID: PMC2684553. eng.
103. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK,y cols.,. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008 Mar;14(5):1368-76. PubMed PMID: 18316557. eng.
104. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group E. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. PubMed PMID: 15894097. eng.
105. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Cold S, Edlund P,y cols.,. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomised comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. Eur J Cancer. 2007 Mar;43(5):877-84. PubMed PMID: 17306974. eng.
106. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M,y cols.,. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer. 2006 Jun;106(11):2337-44. PubMed PMID: 16649217. eng.
107. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (4):CD004421. PubMed PMID: 17943815. eng.
108. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007 Oct;11(40):1-144. PubMed PMID: 17903394. eng.

109. De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E,y cols.,. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 2008 Jan;26(1):44-53. PubMed PMID: 18165639. eng.
110. Ginés J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. Clin Transl Oncol. 2011 Jul;13(7):485-98. PubMed PMID: 21775276. eng.
111. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T,y cols.,. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008 Apr;358(16):1663-71. PubMed PMID: 18420499. Pubmed Central PMCID: PMC2743943. eng.
112. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M,y cols.,. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb;379(9814):432-44. PubMed PMID: 22152853. eng.
113. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K,y cols.,. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006 Jun;24(18):2917-31. PubMed PMID: 16651642. eng.
114. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Pregnancy and Breast Cancer: NHS Evidencie; 2011.
115. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia. Bogotá: INC; 2010.
116. Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, Monson K, Reczko K, Sainsbury R,y cols.,. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. J Clin Oncol. 2011 May;29(13):1657-63. PubMed PMID: 21422412. eng.
117. Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007 Jul;11(26):iii-iv, ix-xi, 1-134. PubMed PMID: 17610808. eng.
118. Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Messersmith H, Pritchard KI. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2008 Apr;34(2):157-74. PubMed PMID: 18164821. eng.
119. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB,y cols.,. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. Breast Cancer Res Treat. 2006 Oct;99(3):295-300. PubMed PMID: 16541302. eng.
120. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I,y cols.,. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2006 Dec;7(12):991-6. PubMed PMID: 17138220. eng.
121. Josefsson ML, Leinster SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast. 2010 Apr;19(2):76-83. PubMed PMID: 20096578. eng.
122. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J,y cols.,. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010 Jan;28(3):509-18. PubMed PMID: 19949017. eng.
123. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M,y cols.,. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010 Dec;11(12):1135-41. PubMed PMID: 21087898. eng.
124. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I,y cols.,. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med. 2009 Aug;361(8):766-76. PubMed PMID: 19692688. Pubmed Central PMCID: PMC2921823. eng.
125. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L,y cols.,. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up. Lancet Oncol. 2011 Nov;12(12):1101-8. PubMed PMID: 22018631. Pubmed Central PMCID: PMC3235950. eng.
126. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF,y cols.,. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol. 2007 Feb;25(5):486-92. PubMed PMID: 17200148. eng.
127. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. Breast Cancer Res Treat. 2007;105 Suppl 1:45-53. PubMed PMID: 17912635. Pubmed Central PMCID: PMC2001224. eng.
128. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Muss HB, Martino S, Robert NJ,y cols.,. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. Ann Oncol. 2008 May;19(5):877-82. PubMed PMID: 18332043. eng.
129. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol. 2012 Mar;30(7):718-21. PubMed PMID: 22042967. Pubmed Central PMCID: PMC3295549. eng.
130. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE,y cols.,. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Feb;369(9561):559-70. PubMed PMID: 17307102. eng.
131. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T,y cols.,. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med. 2004 Mar;350(11):1081-92. PubMed PMID: 15014181. eng.
132. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM,y cols.,. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Jan;377(9762):321-31. PubMed PMID: 21247627. eng.
133. Söreide JA, Varhaug JE, Fjösne HE, Erikstein B, Jacobsen AB, Skovlund E,y cols.,. Adjuvant endocrine treatment (goserelin vs tamoxifen) in pre-menopausal patients with operable node positive stage II breast cancer. A prospective randomized national multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2002 Aug;28(5):505-10. PubMed PMID: 12217302. eng.
134. Mitsuyama S, Nomura Y, Ohno S, Miyauchi M, Yamamoto N, Kimura T,y cols.,. [Assessment of goserelin treatment in adjuvant therapy for premenopausal patients with breast cancer in Japan-zoladex breast cancer study group trial-B]. Gan To Kagaku Ryoho. 2005 Dec;32(13):2071-7. PubMed PMID: 16352931. jpn.

135. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjold B,y cols.,. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. Eur J Cancer. 2006 May;42(7):895-904. PubMed PMID: 16545560. eng.
136. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, Eiermann W, Jonat W, Conrad B,y cols.,. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). Eur J Cancer. 2006 Aug;42(12):1780-8. PubMed PMID: 16765589. eng.
137. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M,y cols.,. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2003 Dec;95(24):1833-46. PubMed PMID: 14679153. eng.
138. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, Kossé V, Bondar G, Vassiljev L,y cols.,. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). Anticancer Res. 2002 2002 Jul-Aug;22(4):2325-32. PubMed PMID: 12174922. eng.
139. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M,y cols.,. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol. 2002 Dec;20(24):4628-35. PubMed PMID: 12488406. eng.
140. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR,y cols.,. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol. 2005 Sep;23(25):5973-82. PubMed PMID: 16087950. eng.
141. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T,y cols.,. Randomised adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. J Clin Oncol. 2002 Dec;20(24):4621-7. PubMed PMID: 12488405. eng.
142. Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A,y cols.,. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. Ann Oncol. 2006 Aug;17(8):1221-7. PubMed PMID: 16731539. eng.
143. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C,y cols.,. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009 Feb;360(7):679-91. PubMed PMID: 19213681. eng.
144. Falkson C, Jooste R, Falkson H, Falkson G, Rens D, van Aarde R,y cols.,. Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil (CMF) Plus or Minus Depo-Buserelin in Premenopausal Women with Lymph Node Positive Breast Cancer. Proceeding of the American Society of Clinical Oncology. 2001;20:1777.
145. De Placido S, De Laurentiis M, De Lena M, Lorusso V, Paradiso A, D'Aprile M,y cols.,. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. Br J Cancer. 2005 Feb;92(3):467-74. PubMed PMID: 15668708. Pubmed Central PMCID: PMC2362097. eng.
146. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M,y cols.,. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet. 2007 May;369(9574):1711-23. PubMed PMID: 17512856. eng.
147. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M,y cols.,. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct;365(14):1273-83. PubMed PMID: 21991949. Pubmed Central PMCID: PMC3268553. eng.
148. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I,y cols.,. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct;353(16):1659-72. PubMed PMID: 16236737. eng.
149. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A,y cols.,. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011 Mar;12(3):236-44. PubMed PMID: 21354370. eng.
150. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One. 2011;6(6):e21030. PubMed PMID: 21695277. Pubmed Central PMCID: PMC3111470. eng.
151. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW,y cols.,. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec;29(34):4491-7. PubMed PMID: 22042958. Pubmed Central PMCID: PMC3236650. eng.
152. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. Med Oncol. 2011 Mar. PubMed PMID: 21400217. ENG.
153. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncologist. 2008 Jun;13(6):620-30. PubMed PMID: 18586917. eng.
154. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M,y cols.,. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. Breast Cancer Res Treat. 2008 May;109(2):231-9. PubMed PMID: 17638068. eng.
155. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA,y cols.,. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831Adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol. 2008 Mar;26(8):1231-8. PubMed PMID: 18250349. eng.
156. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D,y cols.,. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol. 2005 Nov;23(31):7811-9. PubMed PMID: 16258083. eng.

157. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER,y cols.,. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct;347:1233-41. PubMed PMID: 12393820. eng.
158. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M,y cols.,. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. 1999 May;353:1641-8. PubMed PMID: 10335782. eng.
159. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS,y cols.,. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005 Jan;97:116-26. PubMed PMID: 15657341. eng.
160. Wallgren A, Arner O, Bergström J, Blomstedt B, Granberg PO, Räf L,y cols.,. Radiation therapy in operable breast cancer: results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986 Apr;12:533-7. PubMed PMID: 3516951. eng.
161. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F,y cols.,. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol. 2004 Jan;22:97-101. PubMed PMID: 14701770. eng.
162. Pejavar S, Wilson LD, Haffty BG. Regional nodal recurrence in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy (BCS+RT). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Dec;66:1320-7. PubMed PMID: 17049182. eng.
163. Veronesi U, Orecchia R, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P,y cols.,. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. Ann Oncol. 2005 Mar;16:383-8. PubMed PMID: 15668261. eng.
164. Arriagada R, Lê MG, Mouriesse H, Fontaine F, Dewar J, Rochard F,y cols.,. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. Radiother Oncol. 1988 Mar;11:213-22. PubMed PMID: 3363169. eng.
165. Grabenbauer GG. Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma. To treat or not to treat? Strahlenther Onkol. 2004 Nov;180:690-4. PubMed PMID: 15549186. eng.
166. Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. Radiother Oncol. 1995 Sep;36:172-6. PubMed PMID: 8532902. eng.
167. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jul;44:997-1003. PubMed PMID: 10421532. eng.
168. Vinod SK, Pendlebury SC. Review of internal mammary chain irradiation in breast cancer. Breast. 1999 Oct;8:245-50. PubMed PMID: 14965738. eng.
169. Livi L, Paiar F, Simontacchi G, Barca R, Detti B, Fondelli S,y cols.,. Loco regional failure pattern after lumpectomy and breast irradiation in 4,185 patients with T1And T2 breast cancer. Implications for nodal irradiation. Acta Oncol. 2006;45:564-70. PubMed PMID: 16864170. eng.
170. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J,y cols.,. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jul;56:658-70. PubMed PMID: 12788171. eng.
171. Fortin A, Dagnault A, Blondeau L, Vu TT, Larochelle M. The impact of the number of excised axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May;65:33-9. PubMed PMID: 16542789. eng.
172. Tai P, Joseph K, Sadikov E, Mahmood S, Lien F, Yu E. Nodal ratios in node-positive breast cancer--long-term study to clarify discrepancy of role of supraclavicular and axillary regional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul;68:662-6. PubMed PMID: 17449196. eng.
173. Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. J Natl Cancer Inst. 2006 Jan;98:26-38. PubMed PMID: 16391369. eng.
174. Early Breast Cancer Trialists´Collaborative G. Radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of systematic reviews. 2002:CD003647.
175. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J,y cols.,. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. Lancet Oncol. 2006 Jun;7:467-71. PubMed PMID: 16750496. eng.
176. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM,y cols.,. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol. 2008 Apr;9:331-41. PubMed PMID: 18356109. eng.
177. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM,y cols.,. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet. 2008 Mar;371:1098-107. PubMed PMID: 18355913. eng.
178. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L,y cols.,. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002 Aug;94:1143-50. PubMed PMID: 12165639. eng.
179. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J,y cols.,. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. Radiother Oncol. 2005 Apr;75:9-17. PubMed PMID: 15878095. eng.
180. Bates TD. The 10-year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fractions per week in breast carcinoma. Br J Radiol. 1988 Jul;61:625-30. PubMed PMID: 3044476. eng.
181. Goel A, Kaushal V, Hooda HS, Das BP. Comparison of two radiation dose schedules in post mastectomy carcinoma of the breast. Indian J Med Sci. 2000 Jul;54:278-83. PubMed PMID: 11143847. eng.

182. Taher AN, El-Baradie MM, Essa H, Zaki O, Ezzat S. Hypofractionation versus conventional fractionation radiotherapy after conservative treatment of breast cancer: early skin reactions and cosmetic results. J Egypt Natl Canc Inst. 2004 Sep;16:178-87. PubMed PMID: 15959551. eng.
183. Olivotto IA, Weir LM, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM,y cols.,. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. Radiother Oncol. 1996 Oct;41:7-13. PubMed PMID: 8961362. eng.
184. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct;69:483-9. PubMed PMID: 17601680. eng.
185. Marcenaro M, Sacco S, Pentimalli S, Berretta L, Andretta V, Grasso R,y cols.,. Measures of late effects in conservative treatment of breast cancer with standard or hypofractionated radiotherapy. Tumori. 2004 2004 Nov-Dec;90:586-91. PubMed PMID: 15762361. eng.
186. Mladenovic J. Hypofractionated radiotherapy in elderly women with breast cancer. J BUON. 2001;6:49-54.
187. Wallace LM, Priestman SG, Dunn JA, Priestman TJ. The quality of life of early breast cancer patients treated by two different radiotherapy regimens. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1993;5:228-33. PubMed PMID: 8398919. eng.
188. Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Apr;44:99-104. PubMed PMID: 10219801. eng.
189. Cancer Care O. Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conserving surgery. Practice Guideline Report #1-2.2002.
190. Whelan T, Olivotto I, Levine M, Cancer HCsSCoCPGftCaToB. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). CMAJ. 2003 Feb;168:437-9. PubMed PMID: 12591786. eng.
191. James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Hickey BE, Francis DP. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD003860. PubMed PMID: 21069678. eng.
192. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER,y cols.,. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct;347(16):1233-41. PubMed PMID: 12393820. eng.
193. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M,y cols.,. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med. 1993 Jun;328(22):1587-91. PubMed PMID: 8387637. eng.
194. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I,y cols.,. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med. 2001 Nov;345(19):1378-87. PubMed PMID: 11794170. eng.
195. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM,y cols.,. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):963-8. PubMed PMID: 9060534. eng.
196. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A,y cols.,. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol. 2007 Aug;25:3259-65. PubMed PMID: 17577015. eng.
197. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G,y cols.,. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Crit Rev Oncol Hematol. 2011Aug;79(2):91-102. PubMed PMID: 20615725. eng.
198. Rowell N. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic Review. Radiotherapy and Oncology 2009; 91: 23-32.
199. Vilarino-Varela M, Chin YS, Makris A. Current indications for post-mastectomy radiation. Int Semin Surg Oncol 2009; 6:5.
200. Jagsi R, Abrahamse P, Morrow M, Griggs JJ, Schwartz K, Katz SJ. Postmastectomy radiotherapy for breast cancer. Cancer 2009; 115: 1185-93.
201. 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.
202. 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.
203. Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W et al. DEGRO practical Guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Strahlenther Onkol 2008; 184: 347-53.
204. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. February 2009.(CM012)
205. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: Guidelines for Clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2011; 79: 91-102.

Capítulo 7

Cáncer de mama metastásico o recurrente

7.1 Revaluación de receptores hormonales y HER 2

7.2 Terapia sistémica en enfermedad metastásica

7.3 Manejo de metástasis óseas

7.4 Manejo de metástasis cerebrales

7.5 Indicaciones de manejo quirúrgico de la mama en pacientes con cáncer de mama estado IV

7.6 Indicaciones de manejo quirúrgico de la recurrencia loco/regional

7. Cáncer de mama metastásico o recurrente

7.1 Revaluación de receptores estrogénicos de progesterona y estado del receptor HER2 en recurrencia ó progresión del cáncer de mama

La revaluación de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER 2en lesiones metastásicas cuando se conoce la información del tumor primario no ha sido considerada como práctica de rutina; sin embargo diferentes estudios han reportado el cambio en la expresión de estos receptores, la mayoría series de casos retrospectivas con limitaciones metodológicas (1).

Dos estudios prospectivos han sido publicados recientemente, confirmando los hallazgos sobre la discrepancia en la expresión de receptores en la lesión primaria y la lesión de la recurrencia o lesión metastásica. (2, 3) El DESTINY (2) fue realizado en un único centro e incluyo 121 mujeres, se pudieron analizar el 80% de las lesiones metastásicas para evaluar el estado de los receptores de estrógenos, progesterona y HER 2y se compararon con los reportes de los tumores primarios. Los resultados condujeron a un cambio en el manejo planeado en el 14% de las pacientes (IC 95%8.4%a 21.5%).Después de un seguimiento mediano de 12 meses no se observaron diferencias en el tiempo hasta falla a la terapia ni en la supervivencia global cuando se compararon las casos concordantes con la patología del tumor primario y los casos discordantes. En el estudio BRITS (3), realizado en 20 centros, se evaluaron muestras pareadas de 137 mujeres, las pruebas de inmunohistoquímica y de hibridación in situ con fluorescencia se realizaron en un laboratorio central. El cambio en el estado de los receptores en cualquier dirección fue 10.2%, 24.8% y 2.9%parareceptores de estrógenos, progesterona y HER 2 respectivamente, siendo estadísticamente significativo solo para receptores de progesterona p=0.003.Elcambio en el estado de los receptores condujo a cambio en la terapia en el 17.5% de las pacientes.

Amir y cols., 2012 (4) realizaron un metaanálisis con datos individuales de los estudios DESTINY y BRITS. El cambio en el manejo planeado derivado de la revaluación de los receptores se documentó en un total de 41 mujeres, 14.2% (IC95%10.4 -18.8%), con mayor frecuencia el cambio en la terapia estuvo justificada por ganancia en el receptor. Otras razones para modificar la terapia planeada fue la no confirmación de enfermedad metastásica. En el estudio, la discordancia en la expresión del receptor de estrógenos se observó en una de cada 8 mujeres (12.6%), mientras que la discordancia en la expresión de receptor HER2 se observó en una de cada 20 mujeres (5.5%); estos cambios modificaron la conducta clínica en una de cada 7 mujeres que tuvieron biopsia de la lesión recurrente. El estudio no reporta información sobre supervivencia global.

La experiencia del MD Anderson, 2012 (5) describe en una serie de 182 casos, el cambio en el estado del receptor HER2 en las biopsias de lesiones metastásicas. El 24% (43/182) de las pacientes con tumores primarios HER2 positivos fueron negativos en la evaluación de la lesión metastásica. La discordancia en el receptor HER 2 fue significativa en pacientes tratadas con quimioterapia P=0.022 pero no entre quienes habían recibido trastuzumab P=0.296. Las pacientes con discordancia en los receptores HER 2tuvieron menor sobrevida que en los casos concordantes HR 0.43, P=0.003. Los autores sugieren que los resultados discordantes pueden deberse a limitaciones en la exactitud o en la reproducibilidad de las pruebas especialmente las de inmunohistoquímica. De otra parte la variación biológica podría explicar algún grado de inconsistencia de los resultados. Recomiendan la toma de biopsia de lesiones metastásicas para un uso apropiado de terapia dirigida.

El metaanálisis de Housammi y cols., 2011(6) incluyó 26 estudios y 2520 pacientes, reporta una discordancia en el receptor HER2del 5.5% (3.5% a 8.5%) entre el tumor primario y la reevaluación en la lesión metastásica. Los estudios que evalúan la expresión del receptor HER2en la lesión primaria y en las lesiones metastásicas a distancia tienen mayor discordancia 11.5% (6.9% a 18.6%), que aquellos que comparan el primario con lesiones

metastásicas a ganglios linfáticos 4.1% (2.1% a 7.2%). Los autores reconocen las debilidades del estudio en varios aspectos: tamaño de muestra pequeño, análisis retrospectivo, variabilidad en las técnicas y limitaciones en reproducibilidad, lo cual podría sobreestimar la verdadera discordancia.

Otras series de casos también documentan discrepancias en la expresión del receptor HER 2 (7-9), una de ellas informa mayor riesgo de mortalidad en pacientes con discrepancia en el estatus de receptor HER 2 respecto al grupo concordante HR 5.47 (IC 95%2.01-14.91), estos datos son consistentes con los presentados en la serie de casos de Liedtke y cols., 2009 (10) que estudió 789 pacientes de manera retrospectiva. Las pacientes con receptores discordantes tuvieron resultados desfavorables en la supervivencia, similar a la de las pacientes triple negativo.

La realización de biopsia de las lesiones metastásicas contribuye a la planeación del tratamiento particularmente cuando existen dudas del comportamiento tumoral. La decisión de la toma de biopsia a las lesiones metastásicas debe basarse en el conocimiento de las características del tumor, historia natural de la enfermedad, sitio de recurrencia, tiempo a la recaída, factibilidad de obtener muestra adecuada y las condiciones de la paciente como sus comorbilidades y tratamientos previos, así como la posibilidad de generar cambios en la terapia (2, 4).

Los hallazgos de estos estudios por si solos no deben conducir a modificar la práctica clínica sobre la evaluación de receptores en las metástasis pero apoyan las recomendaciones sobre la reevaluación selectiva cuando está justificada la biopsia y cuando los resultados conllevan a modificar la conducta terapéutica. Los cambios en los receptores deben ser interpretados con precaución teniendo en cuenta que las variaciones en el procesamiento de los tejidos pueden conducir a resultados erróneos; se conoce que problemas en la técnica de fijación pueden producir reportes de falsos negativos en la expresión de receptores de estrógenos. Es necesario tener en cuenta que la re prueba también puede presentar resultados falsos negativos y falsos positivos. Cuando existe discordancia en el estado de los receptores entre la lesión primaria y la lesión metastásica es un reto saber cuál de los resultados refleja el verdadero estado del tumor, por lo tanto la pérdida de expresión de receptores hormonales no puede ser analizada de manera aislada; los clínicos deben considerar la respuesta previa a las terapias. (4, 6, 10-12).

Los trabajos con determinación de receptores hormonales en células tumorales circulantes han mostrado baja concordancia con el tumor primario (estrógeno 41% y progesterona 45%) (13) El valor predictivo de estos resultados debe ser evaluado en estudios prospectivos.

Recomendación
69. Se recomienda evaluar la expresión de receptor de estrógenos y HER 2 al momento de la recurrencia si no fue evaluado al momento del diagnóstico inicial. *Recomendación fuerte.*
70. En pacientes con sospecha de recurrencia local o regional se recomienda la toma de la biopsia de la lesión para confirmación de la recaída y la reevaluación de los marcadores. *Recomendación fuerte.*
71. Se recomienda realizar biopsia a las lesiones metastásicas siempre que su comportamiento clínico sea inusual respecto a su tipo biológico y sean de fácil acceso. *Recomendación fuerte.*
72. La decisión de realizar biopsia a la lesión metastásica debe estar basada en las condiciones de la paciente y factores relacionados con el tumor. Los clínicos deben considerar cuidadosamente el método, la accesibilidad para la toma de la muestra y el riesgo del procedimiento.

Recomendación

Punto de buena práctica clínica.

Ver tablas de evidencia 7.1 a 7.12 (Anexo 7)

7.2 Terapiasistémica en enfermedad metastásica

El manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico requiere de un equipo multi e interdisciplinario (medicos oncólogos,cirujanos, especialistas en cuidado paliativo,radioterapeutas,sicologos,enfermeras, entre otros). Los objetivos del tratamiento deben ser explicados claramente a las pacientes y discutidos con ellas y sus familias, las preferencias de las pacientes siempre deben ser tenidas en cuenta así como valores, creencias, condiciones familiares, sociales y culturales.La elección de un régimen terapéutico respondeal conocimiento de las condiciones generales de la paciente, su desempeño funcional,comorbilidades,ubicación de lesiones metastásicas,presenciade síntomas y necesidad de alivio temprano,rapidez de progresión de la enfermedad, probabilidad de obtener respuesta, beneficios en calidad de vida, supervivencia y el balancerespecto atoxicidad de la terapia. De otra parte el conocimiento de la biologia tumoral, la historia de tratamientos previos y respuesta terapéutica definirán el tipo de terapia a instaurar, es decir las terapias deben ser individualizadas atendiendo a las necesidades particulares de cada paciente.

Las tres opciones terapéuticas en la enfermedad metastásica son la quimioterapia, la terapia hormonal yla terapia biológica. El uso de terapias complementarias o altrenativasexcede el alcance de estaguía. La terapia hormonal esta indicada únicamente en pacientes con expresión de receptores hormonales, la quimioterapiabeneficia tanto a pacientes con presencia de receptor hormonal positivo como aquellos casos receptor negativo. Las pacientes que expresan receptor HER2se benefician de terapia dirigida anti HER 2.En pacientes receptor hormonal positivo se recomienda la terapia endocrina como primera linea de tratamiento.(14)En terminos generales la quimioterapia presenta mayor toxicidad que la terapia hormonalpero la respuestaclínica con terapia endocrina puede tardar un poco mas en aparecer por lo cualante la necesidad de alivio rápido de síntomas se prefiere el uso de quimioterpia citotoxica(1).

La revisión sistemática de Wilcken y cols publicada en 2003, (15) revisada en 2006, se actualizó en 2010 (14),sin identificar nuevos estudios para el análisis. Comparó la terapia endocrina con quimioterapia en primera línea de pacientes con cáncer de mama mestastásico, el estudio mas reciente incluído fue publicado en 1995.El metaanálisis no mostró diferencias entre la terapia hormonal y quimioterapia en la supervivencia global,HR 0.94 (IC 95% 0.79, 1.12),tampoco se encontraron diferencias en el análisis de supervivencia a 1 y 2 añosHR 1.03 (IC 95% 0.74-1.43) yHR0.98 (IC 95% 0.72-1.34), respectivamente, aunque mostró beneficio de la quimioterapia en tasas de respuesta global RR 1.25 (IC 95%1.01 - 1.54, P = 0.04) pero losestudios son heterogéneos,dos de los estudios más grandes tienen resultados contradictorios.Los resultados deben interpretarse con precaución a la luz del conocimiento actual; de una parte los estudios incluídos no evaluaban de manera rutinaria el estado de los recetores hormonales, este aspecto es fundamental para identificar las pacientes que se benefician de la terapia endocrina,adicionalmente la terapia hormonal con inhibidores de aromatasa tiene un perfil de efectividad y seguridad diferente al de la terapia hormonal utilizada en los estudios descritos en el metananálisis (tamoxifeno mas andrógenos,tamoxifeno solo,acetato de medroxiprogesterona,ablación ovarica o adrenal,ooforectomía). De otra parte el metananálisis no incluye experimentos con taxanos que pueden tener una efectividad diferente a otras quimioterapias citotoxicas empleadas. Los resultados pueden subestimar el beneficio de las terapias hormonales actuales y podrían sobreestimar la toxicidad de la qimioterapia.Los datos no reflejan con exactitud la comparación entre los régimenes modernos;por estas razones, considerando el actual arsenal terapéutico, losresultados de estudios antiguos no necesariamente son aplicables hoy a las pacientes.(12, 14). Los autores de

la revisión sistemática consideran que las prácticas en el manejo del cáncer avanzado han cambiado y que es improbable que se conduzca un experimento clínico comparando la terapia hormonal sola con quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama metastásico , por lo cual no esperan realizar nuevas actualizaciones de la revisión.

El desarrollo de nuevas moleculas con diferentes perfiles de seguridad, algunas con menor frecuencia de eventos adversos,llevan a considerar su uso en casos seleccionados. Aún se requiere de mayor evidencia para sugerir que una terapia sea superior a otra y solo el análisis individualizado permitirá tener la mejor elección para la paciente.

Recomendación
73. Se recomienda ofrecer terapia hormonal como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivo a menos que exista resistencia a la terapia hormonal o enfermedad que requiera respuesta rápida. *Recomendación fuerte. Calidad de evidencia: Alta.*
74. Se recomienda ofrecer quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivo en quienes la enfermedad es una amenaza inminente para la vida o requieran alivio rápido de los síntomas por compromiso visceral, asegurando que las pacientes entienden y están preparadas para aceptar la toxicidad. *Recomendación fuerte.*
75. Para pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivo que han sido tratadas con quimioterapia como terapia de primera línea, se recomienda administrar terapia hormonal como terapia de mantenimiento después de completar la quimioterapia. *Recomendación fuerte.*

Ver tablas de evidencia 7.14 a 7.15 (Anexo 7)

Terapia Hormonal

La terapia hormonal es el tratamiento de elección para pacientes con receptores hormonales positivos.El tamoxifeno fue usado como primera linea de tratamiento para el cáncer de mama metastásico hormonosensible por muchos años y aunque continúa siendo una opción terapéutica ampliamente aceptada y válida, la introdcción de inhibidores de aromatasa de tercera generación ha posicionado a estos últimos como primera elección en el escenario metastásico en pacientes posmenopáusicas, a menos que se tenga antecedente de resistencia a la terapia hormonal o la paciente curse con enfermedadrápidamente progresiva o con condiciones que amenazan la vida, casos en los que se privilegia el uso de quimioterapia citotoxica.
Para la administración de terapia endocrina se debe tener en cuenta:

- Estado demenopausia.
- Si la paciente recibióo no terapia hormonal previa.
- Cuál terapia se administró.
- Por cuanto tiempo recibió terapia.
- Cuál fue la respuesta previa a la terapia hormonal.
- Tiempo transcurrido entre la última administración de terapia hormonal y el estado actual.

Mujeres Posmenopáusicas

La recomendación del uso de inhibidores de aromatasa estuvo sustentada en la guía NICE 2009(1) en tres metanálisis Mauri 2006 (16), Ferretti 2006 (17), Gibson 2007(18), entro otros estudios. Ferreti 2006 (17) analizó 6 estudios fase III con 2787 pacientes. Encontró un efecto favorable de inhibidores de aromatasa cuando se comparan con tamoxifeno en la tasa de respuesta global (P=0.042), tiempo hasta progresión (P=0.007) y beneficio clínico (P=0.001), estos resultados no fueron significativos con el modelo de efectos aleatorios

mostrando alta heterogeneidad entre los estudios. No se reportaron diferencias en la supervivencia global entre los tratamientos (*P*=0.743).En el grupo de tamoxifeno se observó mayor frecuencia de eventos tromboembólicos (*P*=0.005) y sangrado vaginal (*P*=0.001), comparado con inhibidores de aromatasa. Mauri 2006 (16) incluyó 23 experimentos clínicos con 8503 pacientes (estadios localmente avanzado y metastásico) y comparó todas las generaciones de inhibidores de aromatasa con otras terapias endocrinas. El beneficio en supervivencia globalHR0.87 (IC 95% 0.82-0.93; P<0.001) y reducción de mortalidad HR 0.91 (IC 95%: 0.86-0.96; P = 0.001) solamente se encontró con inhibidores de tercera generación. No se describió heterogeneidad significativa entre los estudios (I^2 5%); sin embargo algunas limitaciones metodológicas podrían sobreestimar el beneficio de la terapia. Gibson y cols., 2007(18) en una revisión de buena calidad incluyeron 30 estudios con 10054 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico. Los inhibidores de aromatasa mostraron beneficio en la supervivencia global comparados con la terapia endocrina estándar HR 0.89 (IC 95% 0.82-0.96) sin heterogeneidad significativa entre estudios (I^2 = 0%). El análisis para inhibidores de aromatasa de tercera generación (anastazol, letrozol, exemestane) mostró resultados consistentes HR 0.88 (95%CI: 0.88-0.96).Este beneficio no se observó en supervivencia libre de progresión, probablemente explicado por la alta heterogeneidadHR0.92 (IC 95%: 0.75-1.13) (I^2 = 88.3% P<0.0001). El beneficio en respuesta tumoral fue estadísticamente significativo OR 0.78 (95%CI: 0.64-0.95) (I^2 = 47.7%).

Para el manejo de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico el propósito de la adaptación y actualización para esta guía fue revisar estudios que compararan inhibidores de aromatasa con tamoxifeno como primera línea de tratamiento, excluyendo estudios con otras terapias endocrinas. En el metaanálisis de la Universidad de Shanghai, Hong-Bin Xu y cols., 2011 (19) compararon inhibidores de aromatasa con tamoxifeno como primera línea de tratamiento, se incluyeron 6 estudios con 2560 pacientes. El reporte de supervivencia global fue 68.3% y 58.3%para inhibidores de aromatasa y tamoxifeno, respectivamente (datos de 3 estudios), OR 1.95 (IC 95% 0.88- 4.3) con heterogeneidad alta que limita la interpretación de estos resultados (I^2 89.6%). En el análisis agrupado se observó beneficio clínico con inhibidores de aromatasa OR 1.70 (IC 95% 1.24 -2.33) (I^2 = 70.2%). La tasa de respuesta global favorece al grupo de inhibidores de aromatasa OR 1.56 (IC 95% 1.17 -2.07) (I^2 58%). Los desenlaces sangrado vaginal y eventos tromboembólicos fueron más frecuentes con tamoxifeno y tuvieron significancia estadística.

En el análisis que compara inhibidores de aromatasa con tamoxifeno como primera línea de tratamiento, la actualización de la revisión Cochrane, Gibson y cols., 2009(20) incluye 12 estudios (3746 pacientes). Al igual que en el metaanálisis de XU, no se reportan diferencias entre los tratamientos para el desenlace supervivencia global HR 0.99 (IC 95% 0.86 - 1.14) pero se muestra beneficio de los inhibidores de aromatasa en supervivencia libre de progresión con reducción del riesgo del 32%HR0.78 (IC 95%0.71-0.86). Los resultados favorecen a los inhibidores de aromatasa en beneficio clínico OR 0.69 (IC 95%0.51 - 0.92) y respuesta objetiva (exemestane y letrozol) aunque los datos provienen solo de un estudio para cada agente.

La revisión sistemática de Riemsma 2010 (21) solo consideró estudios con inhibidores de aromatasa de tercera generación anastrazol, letrozol y exemestane comparados con tamoxifeno (primera línea). No reporta beneficio en supervivencia global HR 0.96 (IC 95%0.84-1.09) pero si en tiempo libre hasta progresión (p<0.0001) y tasa de respuesta objetiva (p=0.0002). Las 3 publicaciones Xu 2011, Gibson 2009 y Riemsa 2010 coinciden en no mostrar diferencias entre inhibidores de aromatasa y tamoxifeno en la supervivencia global; sin embargo los resultados del estudio de Xu tienen limitaciones en precisión. Para la interpretación de resultados se aclara que los 2 primeros estudios describen reducción del riesgo de morir (HR < 1favorece a inhibidores de aromatasa), mientras que Xu describe la supervivencia (OR > 1 favorece a inhibidores de aromatasa).

La evidencia es insuficiente para recomendar un inhibidor de aromatasa sobre otro y podría tratarse de un efecto

de clase. Los análisis provienen de comparaciones indirectas obligando a tener precaución en la interpretación de resultados. Muy pocos datos provienen de estudios con comparaciones directas, uno de ellos compara letrozol con anastrazol en segunda línea, mostrando el beneficio del primero en la tasa de respuesta global.(22)En el metaanálisis de Cochrane 2009(20) no se reporta diferencia entre los inhibidores para el desenlace supervivencia global pero en beneficio clínico y respuesta objetiva el análisis favorece a letrozol sobre otros inhibidores OR 0.77(IC 95% 0.62 - 0.95) y OR 1.59 (IC 95% 1.07 - 2.37) respectivamente, estos resultados coinciden con las conclusiones de Kleijnen(23)que sugieren alguna ventaja de letrozol y exemestane sobre anastazol.

En pacientes con falla a la terapia hormonal, tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (anastrazol, letrozol, exemestane) una alternativa para la segunda o tercera línea de manejo es la administración de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas, receptor hormonal positivo (1, 12). La terapia con fulvestrant o exemestane ha mostrado beneficio clínico similar en pacientes que previamente recibieron inhibidores de aromatasa no esteroideos. El estudio de Howell y cols. 2005(24) agregó datos de 2 ensayos clínicos sin encontrar diferencias significativas entre anastrazol y fulvestrant. Las pacientes que recibieron fulvestrant presentaron menor frecuencia de dolor articular. Flemming y cols., (25) evaluaron la evidencia para el uso de fulvestrant como terapia sistémica en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, 3 de los 4 estudios incluidos no encontraron diferencia en el perfil de efectividad y seguridad entre fulvestrant y el control, sea anastrazol o exemestane. El estudio EFFECT (26) comparó fulvestrant con exemestane en mujeres receptor hormonal positivo con cáncer de mama que presentaron recurrencia después de terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa no esteroideos (durante o en los 6 meses siguientes a la terminación de la terapia) o que progresaron con terapia previa con inhibidores de aromatasa para enfermedad avanzada. Con un tiempo mediano de seguimiento de 13 meses, no se encontraron diferencias significativas en tiempo hasta progresión HR 0.96 (IC 95%, 0.819 a 1.133; P =0.6531), tasa de respuesta objetiva (7.4% v 6.7%; P =0.736) beneficio clínico (32.2% v 31.5%; P=0.853) o duración de la respuesta. No se describen diferencias en la frecuencia de eventos adversos.

La resistencia a la terapia hormonal se ha asociado con la activación de la vía mTOR y ha motivado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que puedan incrementar la efectividad de las terapias hormonales y (27, 28). La evidencia sobre la interacción cercana entre la vía mTOR y la señal de los receptores estrogénicos es creciente. El estudio BOLERO 2de Baselga y cols., (29)comparó everolimus y exemestane con exemestane y placebo (aleatorización 2:1),estudiaron 724 pacientes receptor hormonal positivo,HER2 negativo, con cáncer de mama avanzado quienes presentaron recurrencia o progresión recibiendo tratamiento con inhibidores de aromatasa no esteroideos, como terapia adyuvante o en el manejo de la enfermedad avanzada (o ambas).El estudio fue terminado tempranamente después del primer análisis interino planeado al alcanzar el punto final primario con359 eventos de los 528 estimados. Las pacientes tenían TAC o RM de tórax, abdomen y pelvis al ingreso al estudio y cada 6 semanas, hasta la progresión de la enfermedad. Todas las imágenes diagnósticas se remitían para evaluación por parte de un comité central de radiología. Las pacientes que descontinuaron cualquiera de los tratamientos por motivos diferentes a la progresión de la enfermedad cumplían el mismo protocolo de seguimiento imaginológico hasta la progresión de la enfermedad. El análisis del investigador local mostró ganancia en la supervivencia libre de progresión con everolimus mas exemestane comparada con placebo más exemestane (6.9 meses y2.8 meses, respectivamente), HR 0.43 (IC 95% 0.35-0.54; P<0.001).Los datos fueron confirmados por el equipo de evaluación central, mostrando mayor magnitud del efecto, HR 0.36 (IC 95%0.27 - 0.47; P<0.001);con 6 meses de ganancia en la supervivencia libre de progresión con la terapia con everolimus mas exemestane (10.6 meses versus 4.1 meses). Estos resultados de la evaluación central podrían sobreestimar el beneficio de everolimus. No se tiene información sobre el efecto del everolimus en la supervivencia global. Los eventos adversos estomatitis, anemia, disnea, hiperglicemia, fatiga, neumonitis fueron más frecuentes en quienes

recibieron everolimus.

Mujeres Premenopaúsicas

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo aquellas con receptores desconocidos la terapia de primera línea es supresión ovárica asociada a la administración de terapia endocrina con tamoxifeno. Los estudios de Klijny cols. 2001 (30) Klijn y cols., 2000 (31) mostraron beneficio en la supervivencia global (HR 0.78, p=0.02) y en supervivencia libre de progresión (HR0.70, p=0.0003) con la terapia combinada.

Recomendación
76. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo se recomienda como terapia hormonal de primera línea inhibidores de aromatasa. El tamoxifeno sigue siendo una opción viable en un grupo selecto de pacientes. *Recomendación fuerte.*
77. No existe evidencia directa para recomendar un inhibidor de aromatasa de tercera generación sobre otro. *Punto de buena práctica clínica.*
78. Luego de falla a inhibidores de aromatasa se recomienda considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasa con mecanismo de acción diferente, fulvestrant y acetato de megestrol. *Recomendación fuerte.*
79. En mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo o receptor desconocido se recomienda la supresión/ablación de la función ovárica en combinación con tamoxifeno como terapia de primera línea cuando no han recibido tratamiento previo con tamoxifeno. *Recomendación fuerte.*

Ver tablas de evidencia 7.16 a 7.29 (Anexo 7)

7.2.2 Quimioterapia

La quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico está indicada en tumores receptor hormonal negativo o tumores receptor hormonal positivos refractarios, enfermedad rápidamente progresiva o enfermedad sintomática que requiera alivio rápido de síntomas y en enfermedad que amenaza la vida (metástasis pulmonares difusas o enfermedad metastásica a hígado, entre otras).

Los diferentes regímenes de quimioterapia en enfermedad metastásica son evaluados en varias revisiones sistemáticas (32-36). En pacientes sintomáticas por crisis viscerales o aquellas con enfermedad rápidamente progresiva se prefieren los regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas y taxanos como primera línea (para pacientes que no han recibido previamente antraciclinas y en pacientes que recibieron taxanos hace más de un año), los beneficios en control de síntomas y tasas de respuesta hacen que esta opción sea considerada a pesar de la toxicidad conocida (15). Algunos estudios han mostrado además beneficio de la terapia con antraciclinas y taxanos en tiempo hasta progresión (37, 38).

Los diferentes esquemas de quimioterapia incluyen antraciclinas (epirubicina y doxorubicina), taxanos (docetaxel y paclitaxel), platinos (carboplatino y cisplatino), agentes alquilantes (ciclofosfamida), otros: capecitabine,gemcitabine y vinorelbine.

La mayoría de estudios antiguos con agentes citotóxicos fueron realizados sin una selección de pacientes basada

en el conocimiento de la biología tumoral. Estos estudios y las conclusiones derivadas de los mismos no dan cuenta del perfil de efectividad y seguridad de las nuevas terapias. La terapia citotóxica de primera generación se usó con mayor frecuencia en combinación para lograr mayor efectividad, con el desarrollo de nuevos medicamentos ha sido mas frecuente el uso secuencial de monoterapia.

Poliquimioterapia versus monoquimioterapia

La revisión sistemática de Carrick 2005 (39) fue actualizada en 2008 (34), incluyó 43 experimentos clínicos, 48 comparaciones, 9742 mujeres con recurrencia locoregional o con enfermedad metastásica, el 55%recibíanterapia de primera línea. Los resultados sugieren mayor supervivencia global HR0.88 (IC95% 0.83- 0.93), tasa de respuesta global RR 1.29 (IC 95% 1.14 -1.45) (I^2 75%) y supervivencia libre de progresión HR0.88 (IC 95% 0.74-0.82) (I^2 64%) en terapia combinada comparada con monoterapia, aunque se observa mayor toxicidad: leucopenia, pérdida de cabello, náusea y vómito. El agregar estudios publicados desde los años 70 hasta 2008 da cuenta dela amplia variabilidad de los regímenes terapéuticos y los diferentes perfiles de seguridad. La heterogeneidad estadística refleja en parte la gran heterogeneidad clínica (estado del receptor hormonal, menopausia, múltiples esquemas, diferentes dosis). Los resultados de esta revisión no necesariamente son aplicables a las pacientes tratadas hoy, el estudio no permite evaluar el efecto de terapias como docetaxel, paclitaxel, capecitabine entre otras. El metaanálisis no responde la pregunta sobre efectividad de la terapia combinada comparada con quimioterapia secuencial. Solo 11 estudios informaron calidad de vida. Las ganancias en supervivencia pueden tener impacto significativo en toxicidad y en otros factores sociales y sicológicos pero los estudios no proveen suficientes datos para evaluar el beneficio neto del tratamiento desde la perspectiva de la paciente.

Tres metanálisis comparan taxanos en monoterapia con terapia combinada.(40-42) Belfiglio y cols., (40),compararon docetaxel en monoterapia con poliquimioterapia,(3 experimentos clínicos 1313 pacientes O´Shaughnessy 2002, Pacilo 2006 y Sparano 2009) la terapia combinada docetaxel mas otro agente de quimioterapia mostró resultados favorables en tiempo hasta progresión RR 0.66 (IC 95% 0.58-0.74)(I^2 0%) pero no mostró beneficio en la supervivencia global HR 0.92 (IC 95% 0.73-1.16) (I^2 57.2%) ni en tasa de respuesta global (p=0.10). La monoterapia con docetaxel presentó menor frecuencia de eventos adversos grado 3, diarrea y estomatitis. Las limitaciones en el tamaño de muestra de los estudios primarios podrían explicar el no encontrar diferencias en el desenlace supervivencia global, adicionalmente hay heterogeneidad dada por diferentes protocolos de manejo, diferentes dosis, criterios para selección de pacientes y líneas de tratamiento. Xu y cols., 2011(41) presentan resultados similares en el metaanálisis que evalúa taxanos en terapia combinada comparados con la administración de taxanos como monoterapia. Aunque reporta efecto favorable en supervivencia libre de progresión RR 1.33 (IC 95% 1.05-1.75), no se documenta beneficio en la tasa de respuesta global RR 1.16 IC 95% 0.91 -1.15) ni en supervivencia a un año RR 1.05 (IC 95% 0.94 -1.17).El metaanálisis incluyó 2 estudios con docetaxel: O´Shaughnessy 2002 y Sparano 2009y 2 estudios con Paclitaxel: Albain 2008 y Fountzilas 2009.

El estudio de Sparano 2009 (43) considerado en ambos metaanálisis comparó docetaxel (75 mg/mt^2) como monoterapia con doxorubicina pegilada más docetaxel. Una posible explicación del no beneficio en supervivencia global podría ser la dosis más baja de docetaxel utilizada en monoterapia. Los otros estudios incluidos en los metanálisis comparan taxanos con taxanos más antimetabolitos (capecitabine o gemcitabine). O´Shaughnessy y cols., 2002(44) (docetaxel vs capecitabine mas docetaxel) y Albain y cols., 2008(45) (paclitaxel vs paclitaxel mas gemcitabine) mostraron efecto favorable de la terapia combinada en supervivencia a un año, tiempo hasta progresión y tasa de respuesta pero con mayor toxicidad hematológica y no hematológica. Estas terapias se proponen como una alternativa en pacientes que han progresado después de terapia con antraciclinas solo cuando se considere que el beneficio supera el riesgo de toxicidad. Si bien los datos de estos 2 estudios mostraron

que la terapia combinada de taxanos con capecitabine o gemcitabine, es mejor que la monoterapia con taxanos en términos de sobrevida, el metanálisis de Xu (41) no fue consistente con este resultado.

Piccart y cols. 2008 (42) realizaron un metaanálisis de datos individuales con población de 8 estudios y compararon taxanos solos con terapia combinada antraciclinas-taxanos como primera línea de manejo en el escenario metastásico, concluyen que los taxanos no mejoran la supervivencia cuando se comparan con antraciclinas tanto en monoterapia como en combinaciones con antraciclinas, aunque producen un efecto modesto en mejoría de la supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta. Este estudio no tiene como alcance identificar el subgrupo de pacientes en quienes se podría observar un claro beneficio de la adición de taxanos.

La evidencia es limitada para evaluarla monoterapia secuencial con terapia combinada antraciclinas-taxanos, el estudio de Sledge y cols. (46) no mostró que la supervivencia o la calidad de vida mejoraran con terapia combinada aunque se observó beneficio en tiempo hasta falla al tratamiento y tasa de respuesta.

La decisión de administrar poliquimioterapia o monoquimioterapia secuencial debe poner en consideración aspectos relacionados con la paciente, sus preferencias, y las condiciones propias de la enfermedad. Ante la presencia de enfermedad agresiva con rápida progresión clínica, lesiones metastásicas que amenazan la vida o requerimiento de rápido de alivio de síntomas se justificaría la terapia combinada siempre que las condiciones de la paciente indiquen que pueda tolerar el exceso de toxicidad, de lo contrario se prefiere administración secuencial de monoagente. Ante el requerimiento inminente de terapia combinada se prefiere como primera línea la administración de antraciclinas-taxanos (12, 47).

Cuando hay falla a antraciclinas o taxanos las opciones de capecitabine o vinorelbine en monoterapia se deben considerar terapias combinadas con capecitabine o vinorelbine podrían tener beneficio comparadas con la monoterapia pero a expensas de mayor toxicidad, aún falta evidencia de su efectividad en administración secuencial como monoquimioterapia. El estudio de Chan, 2009(48) que compara docetaxel más gemcitabine con docetaxel más capecitabine, no encontró diferencia en la supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta ni en supervivencia global. El tiempo hasta falla fue mayor con docetaxel gemcitabine. Los eventos adversos grado 3 y 4 diarrea, mucositis, síndrome mano pie fueron más frecuentes en el grupo que recibo capecitabine y mayor proporción de pacientes abandonaron la terapia (13% GD y 27% con CD, p=0.002), mientras que la leucopenia fue mayor en el grupo que recibió gemcitabine, (GD, 78%; CD, 66%; *P*=.025).

Las nuevas opciones de tratamiento como gembicitabine, capecitabine, ixabepilone, vinorelbine han mostrado efectividad en el manejo de la enfermedad metastásica en escenarios de manejo más agresivo pero no es muy claro el beneficio que puedan tener como primera línea de tratamiento frente al manejo convencional antraciclinas o taxanos, opciones que pueden estar limitadas en algunos casos por el uso aumentado de estas terapias en estados tempranos de la enfermedad tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia (49).

Recomendación

80. En pacientes con enfermedad metastásica en quienes está indicada la quimioterapia se recomienda el tratamiento secuencial con monoagente. *Recomendación fuerte.*
81. Considere el uso de quimioterapia combinada para pacientes con progresión rápida de la enfermedad, presencia de metástasis viscerales que amenazan la vida, la necesidad de lograr rápido alivio de síntomas y/o control rápido de la enfermedad. Se deben tener en cuenta los factores pronóstico, las preferencias de la paciente, su escala funcional y la capacidad física para tolerar la toxicidad adicional.

Recomendación
Punto de buena práctica clínica.
82. En cáncer de mama metastásico se recomiendan los regímenes de monoagente con antraciclinas o taxanos en pacientes que no los recibieron como parte de su tratamiento inicial o progresan luego de un año de haberlos finalizado, siempre y cuando la dosis acumulada y el nivel de toxicidad permitan su reintroducción. *Recomendación fuerte.*
83. En pacientes que presentan falla o resistencia a antraciclinas y que no han recibido taxanos se recomienda considerar quimioterapia con taxanos en monoterapia. *Recomendación fuerte.*
84. Si la condición clínica justifica la terapia combinada y si el beneficio supera las consideraciones de toxicidad se recomienda asociar taxanos con gemcitabine o capecitabine. *Recomendación fuerte.*
85. Para pacientes con cáncer de mama avanzado quienes no son candidatas para recibir antraciclinas (por contraindicación o porque recibieron esquemas previos como terapia adyuvante o en el escenario metastásico), se recomienda administrar quimioterapia sistémica en la siguiente secuencia • primera línea: monoterapia-docetaxel cada 21 días o paclitaxel semanal. • segunda línea: monoterapia capecitabine o vinorelbine siempre y cuando se considere la sensibilidad a agente que actúe sobre microtúbulos y se quiera menor perfil de toxicidad. • tercera línea: monoterapia-capecitabine, vinorelbine o ixabepilone (cualquiera que no se haya utilizado en la segunda línea de tratamiento). *Recomendación fuerte.*
86. No existe evidencia fuerte sobre la mayor efectividad de una alternativa en tercera línea de tratamiento sobre otras. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 7.30 a 7.40 (Anexo 7)

Pacientes con cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo representa del 15% al 20% de los cánceres de mama. En general tiene un comportamiento clínico menos favorable y por ende es un reto para el manejo oncológico.

La pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen indicación de quimioterapia citotóxica. Cuando la enfermedad progresa después de adyuvancia con antraciclinas se recomienda como primera línea en el escenario metastásico la administración de taxanos. No parece existir diferencia entre la monoquimioterapia administrada secuencialmente y la terapia combinada para la supervivencia global; sin embargo en algunas pacientes se prefiere monoterapia para evitar toxicidad asociada. La mayor frecuencia de compromiso visceral y el curso más agresivo de la enfermedad en pacientes triple negativo puede justificar el uso de la terapia combinada balanceando el perfil riesgo beneficio pero no necesariamente el tener cáncer de mama triple negativo justifica *per se* la terapia combinada (50).

La revisión de literatura describe la experiencia con nuevos agentes para el manejo de la enfermedad triple negativo, estudios con inhibidores de la PARP (iniparib, olaparib), epotilones (ixabepilone), inhibidores de tirosin kinasa (sorafenib), entre otros, dan cuenta del interés en identificar y entender el beneficio de terapias emergentes sobre las terapias establecidas en este escenario clínico.

La evidencia con iniparib se presenta en los experimentos clínicos fase II y fase III de O'Shaughnessy. El primer experimento O'Shaughnessy, 2011 (51) evaluó la adición de iniparib a quimioterapia combinada gemcitabine

mas carboplatino y produjo resultados favorables al compararla misma terapia sin iniparib. El adicionar iniparib aumentó la tasa de beneficio clínico de 34% a 56% (p=0.01) y la tasa de respuesta global de 32% a 52% (p=0.02). También se observó beneficio en la mediana de supervivencia global de 7.7 meses a 12.3 meses HR 0.57; p=0.01. Las limitaciones metodológicas del estudio pueden conducir a sobreestimar el beneficio de iniparib particularmente por un tamaño de muestra reducido y disbalance en factores pronóstico a favor de iniparib. Los investigadores registraron a partir de estos resultados un estudio fase III (Clinical Trials.gov,NCT00938652) que no alcanzó los criterios preespecificados para los puntos finales primarios. En un análisis exploratorio no se observaron diferencias entre el grupo que recibió triple terapia (gemcitabine- carboplatino- iniparib) con el grupo de terapia dual (gemcitabine- carboplatino) para supervivencia global HR 0.88 (IC 95% 0.69-1.12) pero sugiere beneficio en supervivencia libre de progresión HR 0.79 (IC 95% 0.65 -0.98); estos resultado solo fueron significativos para iniparib en segunda y tercera línea de tratamiento. La experiencia con Olaparib se presenta en un estudio fase II con baja calidad de evidencia. Se analizaron2 cohortesde27 pacientes con mutaciones BRCA1 BRCA2,cerca de la mitad de la población de estudio era triple negativo, se evaluaron diferentes dosis (400m 2 veces día y 100 mg 2 veces día),la tasa de respuesta objetiva fue 41%con dosis alta y 22% con la dosis baja.(52)

Los estudios de Sparano y cols., 2010 (53)y Pivot y cols., 2009 (54) comparan la terapia ixabepilone mas capacitabine con monoterapia de capecitabine, en pacientes que progresan con terapia antraciclinas taxanos, no se encontró beneficio en supervivencia global en el subgrupo de pacientes triple negativo pero ambos estudios reportan resultados similares mostrando beneficio de la terapia ixapepilone capecitabine en supervivencia libre de progresión. Los eventos adversos fueron más frecuentes con la terapia combinada. Aogi 2011, (55) reporta la experiencia con gemcitabine mas paclitaxel en terapia de primera linea, en el subgrupo de pacientes triple negativola tasa de respuesta fue 35.7% (5 /14 pacientes).La asociación de sorafenib con capecitabine fue evaluada en el SOLTI 0701 (56),un estudio fase II, con un subgrupo de pacientes triple negativo, la terapia produjo reducción del riesgo de progresiónen un42% comparada con paclitaxel capecitabine., la toxicidad grado 3 y 4 fue mas frecuente entre las pacientes tratadas con terapia combinada consorafenib, solo se disponde de resúmen de los datos limitando la posibilidad de evaluar críticamente el estudio, los autores informan el incio de un estudio fase III. Con el conocimiento actual no es posible recomendar un régimen en particular sobre otro en pacientes con cáncer de mama triple negativo que requieren segunda línea de manejo.

Recomendación

87. En las pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo recomienda quimioterapia citotóxica. *Recomendación fuerte.*
88. Se recomienda el uso de régimen basado en taxanos como primera línea de terapia en pacientes que progresan después de quimioterapia basada en antraciclinas. *Recomendación fuerte.*
89. La selección del mejor agente debe ser individualizada. *Punto de buena práctica clínica.*
90. Se sugiere la administración de poliquimioterapia en la enfermedad triple negativo debido al mayor compromiso visceral, el curso agresivo y el riesgo de un rápido deterioro de la paciente. *Recomendación débil.*
91. En algunos casos sin enfermedad extensa o sin enfermedad que amenaza la vida se recomienda tratamiento con un único agente de quimioterapia. *Recomendación fuerte.*
92. Por falta de información que demuestre la superioridad de un tratamiento se sugiere que la terapia de segunda línea sea definida según las condiciones particulares de cada paciente.

Recomendación
Recomendación débil. C
93. La duración de cada régimen y el número de regímenes debe ser evaluado en cada paciente. *Punto de buena práctica clínica.*
94. Una tercera línea de tratamiento se sugiere en pacientes con buen desempeño funcional y respuesta previa a la quimioterapia. *Punto de buena práctica clínica.*
95. No está indicado el uso de dosis altas de quimioterapia. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 7.41 a 7.54 (Anexo 7)

7.2.3Terapias Anti HER2

El tratamiento de la enfermedad metastásica para las pacientes cuyos tumores expresan receptores para HER2, ya sea por inmunohistoquímica o técnicas de hibridación in situ, ha encontrado beneficio importante al adicionar a la quimioterapia u hormonoterapia, medicamentos como trastuzumab u otros agentes antiHER2 como lapatinib, o fármacos más recientes tales como pertuzumab o TD-M1 y combinación de estos.(57-64)

Se han planteado tres escenarios de aplicación de la terapia anti HER 2 en enfermedad metastásica: pacientes que no reciben terapia previa, aquellas que recibieron trastuzumab en neo/adyuvancia y las que progresan mientras reciben terapia con trastuzumab.

Para los dos primeros casos, se han publicado diversos estudios que muestran que la adición de la terapia con trastuzumab al momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica representa beneficio tanto en supervivencia global como libre de progresión. Estos resultados fueron agrupados por el metanálisis de Harris y cols., publicado en el 2011(57), el cual si bien presenta varias debilidades metodológicas atribuidas a heterogeneidad importante entre los estudios y riesgo de sesgo, señala que la adición de trastuzumab a la terapia estándar en las pacientes con tumores que tienen sobreexpresión de HER2, proporciona beneficio en supervivencia global, HR 0.78 (CI 95% 0.67 – 0.91), supervivencia libre de progresión, HR .,63 (IC 95% 0.53 – 0.74) y tiempo a la progresión, HR 0.56 (IC 95% 0.48 – 0.64), del mismo modo la terapia logró obtener tasas más altas de respuesta tumoral RR 1.67 (IC 95% 1.46-1.90) y por ende beneficio clínico.

El Grupo JO17360(63), llevó a cabo un estudio abierto de dos brazos, en el cual evaluó en pacientes con enfermedad metastásica la monoterapia con trastuzumab seguida de docetaxel/trastuzumab después de la progresión, y se comparó con la misma combinación como tratamiento de primera línea, incluyó 112 pacientes, el reclutamiento se suspendió debido a que los resultados del análisis interino señalaban que las pacientes en tratamiento con quimioterapia en primera línea, tenían mejores resultados en supervivencia libre de progresión, HR 4.24 (IC 95% 2.48 – 7.24), y en supervivencia global, HR 2.72 (IC 95% 1.03 – 7.18).Este experimento concluye que en las pacientes con enfermedad metastásica por cáncer de mama se debe considerar el uso de trastuzumab asociado a otro agente de terapia sistémica y no como monoterapia.

El lapatinib en tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, fue evaluado en asociación a letrozol por Jonhston y cols., 2009(61), encontraron que la adición de la terapia antiHER2 al tratamiento hormonal lograba resultados favorables en términos de supervivencia libre de progresión, HR 0.71 (IC 95% 0.53 – 0.96) a 1,8 años de seguimiento mediano, sin beneficio en supervivencia global, HR 0.74 (IC 95%

0.5 – 1.1), a pesar de lograr mayores tasas de respuesta objetiva OR 0.4 (IC 95% 0.2-0.9).Los eventos adversos grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo lapatinib-letrozol.

En el año 2010, con 3 estudios y 2264 pacientes Amir y cols.,(58) reportan un metanálisis que evaluó el efecto de la terapia con lapatinib asociada a quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico, llamativamente no se evaluaron solamente pacientes con sobreexpresión de HER2, sino también aquellas que no mostraban tal condición, encontrando que para este último grupo no existía ningún beneficio con la terapia, mientras que para las pacientes que si presentaban sobreexpresión del receptor HER2 se encontraba ventajas tanto en supervivencia global, HR 0,76 (IC 95% 0.6 – 0.96), como libre de progresión, HR 0.61 (IC 95% 0.5 – 0.74), al mismo tiempo se encontró que las pacientes en terapia combinada con el agente biológico lograba mejores tasas de estabilización de la enfermedad que las que no la recibían, OR 2,23 (IC 95% 1,57 – 3,18). Al evaluar la toxicidad del tratamiento en el mismo análisis se encontró que la terapia con lapatinib era responsable de una mayor proporción de eventos adversos serios, OR 1.64 (IC 95% 1.21-2.23), que podría explicar la alta tasa de suspensión de la terapia OR 2.28 (IC 95% 1.04-4.97).El metanálisis tiene como limitación que no reporta pruebas de heterogeneidad.

La adición de un tercer agente a la terapia, en este caso pertuzumab, se evaluó en el estudio CLEOPATRA, (59) el cual se llevó a cabo en pacientes con enfermedad metastásica como tratamiento de primera línea, comparándolo frente a terapia con trastuzumab/docetaxel, logrando mejores resultados en supervivencia libre de progresión, HR 0.62 (IC 95% 0.51 – 0.75) y supervivencia global, HR 0.64 (IC 95% 0.47 – 0.88), con toxicidad aceptable con la adición de pertuzumab.

Para las pacientes que presentan enfermedad progresiva a pesar de recibir trastuzumab se ha considerado el cambio de terapia blanco basados en los resultados de dos estudios, en el primero de ellos publicado por Cameron y cols., 2008 (64), se evaluó el beneficio de adicionar lapatinib a terapia con capacitaban y se comparó frente a capacitaban solo, este estudio demostró que la terapia combinada con el agente antiHER2 lograba mejores resultados en tiempo a la progresión HR 0.57 (IC 95% 0.43 – 0.77) y supervivencia libre de progresión, HR 0.55 (IC 95% 0.4 – 0.74), beneficio que fue común tanto para las pacientes que recibían el tratamiento antes y después de 8 semanas de la última dosis de trastuzumab. El estudio además encontró que la tasa de beneficio clínico era mayor en el grupo de intervención OR 2.0 (IC 95% 1.2 -3.3), aunque esto no impactó finalmente en el número de muertes, HR 0.78 (IC 95% 0.55 – 1.12). El segundo estudio, un ensayo de fase II de moderada calidad, Blackwell y cols., 2009 (65) evaluaron la efectividad de lapatinib en monoterapia, en pacientes con cáncer de mama metastásico en segunda o tercera línea de terapia, con lo cual se logró una mediana de supervivencia libre de progresión de 15.3 semanas, y de 79 semanas para supervivencia global. La tasa de beneficio clínico fue del 14.1% con 6% de enfermedad estable, estas respuestas se mantuvieron entre 9 y 42 semanas; sin embargo, se debe considerar que la toxicidad reportada fue importante con 47% de eventos cutáneos y 46% de las pacientes presentaron diarrea. Los resultados del estudio fase III EGF104900 de Blackell y cols., 2012(66), muestran beneficio de la terapia combinada trastuzumab mas lapatinib en supervivencia libre de progresión y beneficio clínico, al comparar con monoterapia de lapatinib. Las pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo en quienes la enfermedad progresa durante la terapia con trastuzumab fueron aleatorizadas a recibir trastuzumab mas lapatinib o lapatinib en monoterapia. La terapia combinada trastuzumab mas lapatinib mostró beneficio en supervivencia libre de progresión HR 0.74 (IC 95% 0.58 - 0.94; P = .011) y en supervivencia global HR 0.74 (IC 95% 0.57 - 0.97; P =0.026) con un ganancia entiempo mediano de supervivencia de 4.5 meses. La mejoría en la supervivencia global estuvo asociada con estado funcional ECOG 0, ausencia de compromiso visceral, menos de 3 sitios con lesiones metastásicas y menor tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la asignación aleatoria. El beneficio en supervivencia libre de progresión ya se había presentado en la publicación en 2010 (60).

Otro estudio fase III realizado por Minckwitz y cols., 2009 GBG26/BIG 03-05,(67)había reportado el beneficio de mantener el trastuzumab mas allá de la progresión, las pacientes que habían sido previamente tratadas con este agente y un taxano eran aleatorizadas a terapia con capecitabine solo o en combinación con trastuzumab. Este estudio encontró que existe mejoría con la terapia combinada en respuesta global (OR 2.50; P= 0.0115),enfermedad estable por más de 24 semanas con tasa de beneficio clínico de 75.3% versus 54%, (OR 2.59;P=.0068), así como en supervivencia libre de progresión, HR 0.69 (IC 95% 0.48 – 0.97 P=0.0338), aunque sin impacto en supervivencia global, HR 0.7 (IC 95% 0.47 – 1.22).No se describe aumento de la toxicidad con la administración de trastuzumab más allá de la progresión. El estudio reclutó 156 pacientes de las 482planeadas y fue terminado tempranamente por lo cual puede carecer de poder. Un análisis *post hoc* mostró que en pacientes quienes habían recibido terapia anti HER2 como tercera línea (trastuzumab o lapatinib) la supervivencia global era mayor que en quienes no habían recibido como tercera línea otra terapia antiHER2HR 0.63; P=0.02 (18.8 meses versus 13.3 meses). (68)

El estudio EMILIA un ensayo clínico fase III presentado en el congreso de la ASCO 2012(62), reporta la experiencia con el nuevo agente trastuzumab emtansine (T-DM1). Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tratadas previamente con taxanos y trastuzumab fueron aleatorizadas para recibir trastuzumab emtansine (T-DM1) o capecitabine más lapatinib hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presentara toxicidad inmanejable. Se observó mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión en quienes recibieron T-DM1 respecto al grupo con capecitabine mas lapatinib (9.6 versus 6.4 meses); HR 0.65 (IC 95% 0.54–0.77; p <0.0001).En quienes recibieron T-DM1 los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron: trombocitopenia (12.9% versus 0.2%), elevación de AST (4.3% versus 0.8%), y elevación de ALT (2.9% versus 1.4%). En pacientes con terapia lapatinib mas capecitabine la diarrea fue más frecuente (20.7% versus 1.6%), seguido de eritrodisestesia palmo plantar (16.4% versus 0%) y vómito (4.55 versus 0.8%).

Recomendación
96. En pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo sin terapia dirigida anti HER 2 previa se recomienda el uso de trastuzumab asociado o no a quimioterapia o terapia hormonal y siempre que no exista contraindicación para su uso. *Recomendación fuerte.*
97. En pacientes que ya recibieron trastuzumab en neoadyuvancia o adyuvancia y que presentan progresión de la enfermedad, se recomienda reiniciar trastuzumab. *Recomendación fuerte.*
98. En pacientes que están recibiendo trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad se desconoce cuál es la secuencia óptima de agentes anti HER 2. Se recomienda cambiar a otro agente anti HER 2, continuar trastuzumab o combinar agentes antiHER 2. *Recomendación fuerte.*

Ver tablas de evidencia 7.55 a 7.75 (Anexo 7)

7.3 Manejo de metástasis óseas

En pacientes con cáncer de mama las metástasis óseas son frecuentes y pueden conllevar a complicaciones importantes. El manejo de las pacientes debe enfocarse en prevenir nuevos eventos esqueléticos, controlar el dolor, manejar las complicaciones como fracturas e inmovilización, evitarlo si ocurre, manejar la posible compresión de canal medular. Entre las opciones terapéuticas además de la quimioterapia y la terapia endocrina están los bifosfonatos, radioterapia externa (dosis única ó múltiples), terapia con radioisótopos, fijación quirúrgica; además del componente de rehabilitación. La radioterapia es el tratamiento de elección en pacientes

con metástasis óseas y presencia de dolor o en los casos en que las metástasis ponen en riesgo a la paciente (1, 12, 69. La administración de fracciones únicas o múltiples de radioterapia son igualmente efectivas en alivio de dolor (70, 71).

Existe evidencia a favor del uso de bifosfonatos en pacientes con cancer de mama y múltiples metástasis óseas líticas en reducción de dolor, eventos esqueléticos, tiempo hasta progresión y calidad de vida.El metaanálisis de Wong y cols., 2012 (72) al comparar bifosfonatos con el mismo tratamiento sin bifosfonatos encontró que los bifosfonatos reducen el riesgo de nuevos eventos esqueléticos en un 15% RR 0.85 (IC 95% 0.77-0.94), a su vez la terapia con denosumab mostró ser superior que los bifosfonatos con una reducción del riesgo de eventos esqueléticos de 22%, RR 0.78 (IC 95% 0.72-0.85). Ni los bifosfonatos ni el denosumab modifican la supervivencia global RR 1.01 (IC 95%0.92-1.11) y RR 0.95 (IC 95% 0.81-0.11) respectivamente. En el estudio de Stopeck (73) se evidencia que el tratamiento con denosumab retarda el tiempo hasta el primer evento esquelético dentro del período de estudio en un 18%, comparado con ácido zoledrónico, HR0.82 (IC 95% 0.71-0.95). El denosumab representa una opción en pacientes con metástasis óseas que tienen deterioro de la función renal o en pacientes expuestos a otras terapias nefrotóxicas particularmente terapias con platinos,en quienes se quiere minimizar la posible pérdida de función renal. No parecen existir diferencias en la ocurrencia de osteonecrosis del maxilar entre los bifosfonatos y denosumab.

Aunque la mayoría de estudios evalúan la administración de bifosfonatos durante 1 a 2 años, la duración óptima del tratamiento es desconocida. Las guías de laSociedad Americana de Oncología Clínica para el uso de bifosfonatos (ASCO 2011) recomiendan continuar la terapia a menos que según el jucio clínico exista un deterioro sustancial del desempeño funcional de la paciente. No existe evidencia comparando diferentes tiempos de duración en la administración de agentes modificadores del hueso, tampoco se tiene evidencia sobre las consecuencias de suspender la terapia después de uno o más eventos esqueléticos y no existe evidencia para decir que un agente es superior a otro (74).

Se ha propuesto como una alternativa de manejo el uso de radiofármacos para el alivio del dolor en pacientes con metástasis óseas. La actualización del metaanálisis de Roqué I Figulsy cols., 2011(75) presenta nueva evidencia sobre el beneficio de los radiosótoposen esta condición clínica, incluye 11 nuevos estudios y analiza un total de 15 estudios con 1146 participantes. Aunque la mayoría de estudios tienen riesgo de sesgo, (12 estudios) los resultados muestran beneficio para alivio completo del dolor a corto y mediano plazo. RR 2.10(IC95% 1.32 – 3.35 ; NNT 5 IC 95%2 -44); e incremento en el alivio parcial o completo en un 72%, RR 1.72 (IC 95%1.13 - 2.63; NNT4). Para el desenlace de interés 8 estudios aportaron datos (499 participantes). La incidencia de leucopenia y trombocitopenia es mayor con radioisótopos RR 5.03 (IC 95% 1.35 – 18.70; NNH 13). No hay evidencia sobre el efecto del tratamiento con radioisótopos en la calidad de vida. No se observan diferencias significativas entre los tratamientos (Estroncio 89, Samario 153, Renio 186 y Fosforo 32), aunque los datos son escasos. Los radioisótopos no modifican la incidencia de complicaciones producidas por metástasis óseas ni en mortalidad. Estos resultados contrastan con los reportados por Christensen y cols., 2012 (76), en una revisión sistemática que incluyó 3 experimentos clínicos y 16 series de casos. La calidad de los estudios es baja. Los investigadores concluyen que la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de radioisótopos para manejo de dolor en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas.

Recomendación

99. Se recomienda administrar bifosfonatos de manera rutinaria asociado a otras terapias sistémicas en pacientes con cáncer de mama metastásico y compromiso óseo. *Recomendación fuerte.*
100. Todas las pacientes deben tener valoración odontológica previa al inicio de tratamiento con bifosfonatos. *Punto de buena práctica clínica.*

Recomendación
101. Se recomienda Denosumab en pacientes que presentan hipersensibilidad a bifosfonatos. *Recomendación fuerte.*
102. Hasta el momento el esquema óptimo y la duración del tratamiento con bifosfonatos son desconocidos. *Punto de buena práctica clínica.*
103. En pacientes con metástasis óseas que presentan dolor o metástasis óseas que ponen en peligro a la paciente se recomienda la radioterapia como tratamiento de elección. *Recomendación fuerte.*
104. En pacientes con metástasis óseas se recomienda radioterapia externa en una fracción única de 8Gy. Otras modalidades igualmente efectivas para administración de radioterapia externa son 5x4 Gy o 10x3Gy. *Recomendación fuerte.*
105. Todas las pacientes con riesgo de fractura de huesos largos deben ser evaluadas por un ortopedista para considerar cirugía profiláctica. *Punto de buena práctica clínica.*
106. Se recomienda adiministrar suplencia de calcio y vitamina D a todas las pacientes con metástasis óseas. *Recomendación fuerte.*
107. En las pacientes con enfermedad metastásica ósea considerar la evaluación por el equipo de rehabilitación para entrenamiento en cuidados óseos y prevención de eventos esqueléticos. *Punto de buena práctica clínica.*

Ver tablas de evidencia 7.76 a 7.91 (Anexo 7)

7.4 Manejo de metástasis cerebrales

Algunas pacientes con cáncer de mama metastásico presentarán metástasis cerebrales, estas ocurren con mayor frecuencia en pacientes con receptor HER 2 positivo y pacientes con receptor triple negativo; sin embargo los desenlaces son diferentes de acuerdo con el subtipo histológico. En pacientes triple negativo las metástasis cerebrales tienden a ocurrir más temprano en el curso de la enfermedad, mientras que en pacientes HER2 positivo suelen presentarse más tarde y las pacientes pueden sobrevivir varios años después del diagnóstico. Las principales alternativas de tratamiento son la cirugía y la radioterapia. La cirugía y la radiocirugía estereotáxica están indicadas en pacientes con lesión metastásica única o con un número limitado de lesiones. Cuando no es posible ofrecer una terapia localizada con cirugía o radiocirugía, el tratamiento debe ser radioterapia holoencefálica. Se debe discutir con las pacientes el beneficio en el control de la enfermedad intracraneal y los riesgos de los efectos neurocognitivos particularmente por la probabilidad de que declinen funciones de memoria y aprendizaje (1, 12, 50, 77, 78).

Recomendación
108. Pacientes con metástasis cerebral única o con pocas lesiones potencialmente resecables se sugiere cirugía o radiocirugía. *Recomendación débil.*
109. Se sugiere radioterapia holoencefálica cuando no existe opción para la cirugía o la radiocirugía. *Recomendación débil.*

Ver tablas de evidencia 7.76 a 7.91 (Anexo 7)

7.5 Indicaciones de manejo quirúrgico de la mama en pacientes con cáncer de mama estado IV

Elmanejo inicial de las pacientes que debutan con cáncer de mama estadio IV se enfoca en la terapia sistémica, que tiene como objetivo fundamental el control de las metástasis. El tratamiento quirúrgico loco-regional del tumor primario clásicamente se había reservado para tumores ulcerados y sangrantes con una intención higiénica/paliativa. Sin embargo, estudios retrospectivos recientes han propuesto que el control loco-regional del tumor mediante cirugía conservadora o mastectomía, siempre y cuando se logren márgenes negativas, podría mejorar el pronóstico de estas pacientes. Una revisión sistemática realizada por Ruiterkamp y cols., (2010) sugirió un efecto favorable de la resección quirúrgica del tumor primario sobre el pronóstico de pacientes con cáncer de mama metastásico. Diez estudios retrospectivos fueron incluidos en el análisis, demostrando una reducción en la mortalidad (HR 0.65, IC 95% 0.59-0.72) a favor de las pacientes que fueron llevadas a cirugía. Los valores de Hazard Ratio en los estudios individuales mostraron un rango entre 0.47 y 0.71 (81).

Estos estudios podrían contener sesgos en los resultados debido la recolección retrospectiva de los datos y a la inclusión de pacientes con un mejor pronóstico como aquellas con un mejor estado funcional, tumores con mejor respuesta a las terapias sistémicas administradas y pacientes con períodos prolongados libres de progresión (79-82). Sin embargo, la revisión de las características de las pacientes incluidas en estos estudios podría guiar la selección de pacientes que obtendrían el mayor beneficio del manejo quirúrgico. Pacientes con volúmenes tumorales que sean potencialmente resecables con márgenes negativas, con enfermedad metastásica estable luego del manejo sistémico y buen estado funcional parecen ser las mejores candidatas. Hay estudios en curso para identificar el subgrupo de pacientes candidatas a este procedimiento (12).

Se han postulado varias hipótesis que explicaría el porqué del beneficio de la resección quirúrgica del tumor primario sobre la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica, como son (81-83):

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

A pesar de la evidencia actual, el verdadero beneficio de la resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama estadio IV, sigue siendo desconocido y se necesitaría de ensayos clínicos controlados para poder dar respuesta definitiva a esta pregunta.

7.6 Indicaciones de manejo quirúrgico de la recurrencia loco/regional

La recurrencia loco regional siempre debe conformase histológicamente y revaluar los marcadores biológicos tumorales; teniendo en cuenta que estos pueden variar con respecto al tumor primario previo. Debe descartarse compromiso sistémico de la enfermedad por la cual se deben solicitar nuevos estudios de extensión y si el compromiso loco/regional se asocia con compromiso metastásico este será la prioridad del paciente por lo cual se iniciará manejo sistémico de acuerdo con la bilogía tumoral y manejos previos (50, 79).

El tratamiento de la recurrencia loco/regional podría ser manejado como “un nuevo primario con intención curativa”, por lo cual el manejo estándar es la resección quirúrgica completa tumoral dependiendo del tipo de procedimiento previo realizado como son mastectomía con o sin reconstrucción, cirugía conservadora,

vaciamiento axilar oganglio centinela. En pacientes previamente tratadas con cirugía conservadora de la mama, la mastectomía es el procedimiento de elección o resección local amplia en mastectomía previa con o sin vaciamiento axilar según el caso. Posterior al control loco-regional quirúrgico deberá ser valorada por el servicio de radioterapia para valorar la posibilidad de este tratamiento (80).

En pacientes con recaídas loco/regionales inoperables, la radioterapia sobre las áreas comprometidos por tumor y la terapia sistémica podría administrar para reducir el volumen tumoral y hacerla operable. La recurrencia loco/regional se asocia con un aumento de riesgo hasta en un 50-80 % de presentar compromiso sistémico y de muerte por cáncer de mama dentro de los dos primeros años, por lo cual debe evaluarse la posibilidad de manejo sistémico (81, 82).

Referencias

1. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. UK: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
2. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2012 Feb;30(6):587-92. PubMed PMID: 22124102. eng.
3. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). Breast Cancer Res. 2010;12(6):R92. PubMed PMID: 21059212. Pubmed Central PMCID: PMC3046433. eng.
4. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. Cancer Treat Rev. 2012 Oct;38(6):708-14. PubMed PMID: 22178456. eng.
5. Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. J Clin Oncol. 2012 Feb;30(6):593-9. PubMed PMID: 22124109. Pubmed Central PMCID: PMC3295557. eng.
6. Houssami N, Macaskill P, Balleine RL, Bilous M, Pegram MD. HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct;129(3):659-74. PubMed PMID: 21698410. eng.
7. Frahm I, Haab GA, Sarancone S, Caceres V. 1464 POSTER Comparison of HER-2 and Hormone Receptor (HR) Status Between Primary Breast Cancer and Corresponding Distant Metastatic Sites With Double Check Assessment. European Journal of Cancer. 2011;47(1):88.
8. Wilking U, Skoog L, Elmberger G, Hatschek T, E L, Bergh J. HER-2/neu expression/amplification is not stable during tumor progression. A single institution study with intrapatient comparisons years 1999 through to 2007. Cancer Research. 2009;69(2):6033.
9. Wilking U, Karlsson E, Skoog L, Hatschek T, Lidbrink E, Elmberger G, et al. HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. Breast Cancer Res Treat. 2011 Jan;125(2):553-61. PubMed PMID: 20628810. eng.
10. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau SW, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. Ann Oncol. 2009 Dec;20(12):1953-8. PubMed PMID: 19596702. Pubmed Central PMCID: PMC2791352. eng.
11. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. Expert Opin Ther Targets. 2011 Jan;15(1):21-30. PubMed PMID: 21105765. eng.
12. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). Breast. 2012 Jun;21(3):242-52. PubMed PMID: 22425534. eng.
13. Aktas B, Müller V, Tewes M, Zeitz J, Kasimir-Bauer S, Loehberg CR, et al. Comparison of estrogen and progesterone receptor status of circulating tumor cells and the primary tumor in metastatic breast cancer patients. Gynecol Oncol. 2011 Aug;122(2):356-60. PubMed PMID: 21605893. eng.
14. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (7):Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.
15. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (2):CD002747. PubMed PMID: 12804433. eng.
16. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep;98(18):1285-91. PubMed PMID: 16985247. eng.
17. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Papaldo P, Fabi A, et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. Br J Cancer. 2006 Jun;94(12):1789-96. PubMed PMID: 16736002. Pubmed Central PMCID: PMC2361349. eng.
18. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (1):CD003370. PubMed PMID: 17253488. eng.
19. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):246-51. PubMed PMID: 21737354. eng.
20. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009 (4):Art. No.: CD003370. DOI: 10.1002/14651858.CD003370.

21. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Aug;123(1):9-24. PubMed PMID: 20535542. eng.
22. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2318-27. PubMed PMID: 14556923. eng.
23. Kleijnen J, Riemsma R, Amonkar M, Lykopoulos K, Diaz J, Forbes C, et al. An indirect comparison of aromatase inhibitors (AIs) in the first line treatment of post menopausal women with hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). European Journal of Cancer. 2010;8(3):200 (481).
24. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer. 2005 Jul;104(2):236-9. PubMed PMID: 15937908. eng.
25. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2009 May;115(2):255-68. PubMed PMID: 18683044. eng.
26. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol. 2008 Apr;26(10):1664-70. PubMed PMID: 18316794. eng.
27. Johnston SR, Martin LA, Leary A, Head J, Dowsett M. Clinical strategies for rationale combinations of aromatase inhibitors with novel therapies for breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 2007 Aug-Sep;106(1-5):180-6. PubMed PMID: 17624764. eng.
28. Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2010 Apr;16(7):1979-87. PubMed PMID: 20332324. eng.
29. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb;366(6):520-9. PubMed PMID: 22149876. eng.
30. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. 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 Jan;19(2):343-53. PubMed PMID: 11208825. eng.
31. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst. 2000 Jun;92(11):903-11. PubMed PMID: 10841825. eng.
32. Butters D, Ghersi D, Wilcken N, Kirk S, Mallon P. Addition of drug/s to a chemotherapy regímen for metastatic breastcancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010 (11):Art. No.: CD003368. DOI: 10.1002/14651858.CD003368.
33. Jones D, Ghersi D, Wilcken N. Addition of drug/s to a chemotherapy regímen for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (3):CD003368. PubMed PMID: 16856005. eng.
34. Carrick S, Parker S, Thornton C, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009 (2):Art. No.: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.
35. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 (2):CD003372.
36. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec;100(24):1780-91. PubMed PMID: 19066278. eng.
37. Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre ME, Delozier T, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2004 Oct;91(8):1466-71. PubMed PMID: 15381937. Pubmed Central PMCID: PMC2409942. eng.
38. Jassem J, Pieńkowski T, Płuzańska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic-Krmpotic Z, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. J Clin Oncol. 2001 Mar;19(6):1707-15. PubMed PMID: 11251000. eng.
39. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 (2):CD003372. PubMed PMID: 15846660. eng.
40. Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, Ficorella C, Iacobelli S, Natoli C, et al. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Feb;138(2):221-9. PubMed PMID: 22095437. Pubmed Central PMCID: PMC3258394. eng.
41. Xu HB, Xu Q, Li L. A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Jun;137(6):1005-13. PubMed PMID: 21170550. eng.
42. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr;26(12):1980-6. PubMed PMID: 18421049. eng.
43. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2009 Sep;27(27):4522-9. PubMed PMID: 19687336. eng.
44. 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 Jun;20(12):2812-23. PubMed PMID: 12065558. eng.
45. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol. 2008 Aug;26(24):3950-7. PubMed PMID: 18711184. eng.
46. Sledge GW, Neuberg 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 Feb;21(4):588-92. PubMed PMID: 12586793. eng.

47. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009 Sep;101(17):1174-81. PubMed PMID: 19657108. Pubmed Central PMCID: PMC2736293. eng.
48. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Apr;27(11):1753-60. PubMed PMID: 19273714. eng.
49. Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2009 Nov;20(11):1771-85. PubMed PMID: 19608616. eng.
50. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30. PubMed PMID: 21908499. eng.
51. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2011 Jan;364(3):205-14. PubMed PMID: 21208101. eng.
52. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010 Jul;376(9737):235-44. PubMed PMID: 20609467. eng.
53. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2010 Jul;28(20):3256-63. PubMed PMID: 20530276. Pubmed Central PMCID: PMC2903325. eng.
54. Pivot XB, Li RK, Thomas ES, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2009 Nov;45(17):2940-6. PubMed PMID: 19683429. eng.
55. Aogi K, Yoshida M, Sagara Y, Kamigaki S, Okazaki M, Funai J, et al. The efficacy and safety of gemcitabine plus paclitaxel combination first-line therapy for Japanese patients with metastatic breast cancer including triple-negative phenotype. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 May;67(5):1007-15. PubMed PMID: 20628744. eng.
56. Roché H, Segalla J, Del Giglio A, Ciruelos E, Cabral Filho S, Gomez P, et al. Sorafenib (SOR) plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with triple-negative (TN) advanced breast cancer (BC): subgroup analysis of SOLTI-0701, a double-blind, randomised, placebo (PL)-controlled phase 2b study. Ann Oncol. 2010;21(8):300.
57. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol. 2011 Jun;22(6):1308-17. PubMed PMID: 21119031. eng.
58. Amir E, Ocaña A, Seruga B, Freedman O, Clemons M. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev. 2010 Aug;36(5):410-5. PubMed PMID: 20100635. eng.
59. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012 Jan;366(2):109-19. PubMed PMID: 22149875. eng.
60. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar;28(7):1124-30. PubMed PMID: 20124187. eng.
61. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov;27(33):5538-46. PubMed PMID: 19786658. eng.
62. Hutchinson L. From ASCO-breast cancer: EMILIA trial offers hope. Nat Rev Clin Oncol. 2012 Jun. PubMed PMID: 22710336. ENG.
63. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):127-36. PubMed PMID: 19690954. eng.
64. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008 Dec;112(3):533-43. PubMed PMID: 18188694. eng.
65. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. Ann Oncol. 2009 Jun;20(6):1026-31. PubMed PMID: 19179558. eng.
66. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. J Clin Oncol. 2012 Jul;30(21):2585-92. PubMed PMID: 22689807. eng.
67. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009 Apr;27(12):1999-2006. PubMed PMID: 19289619. eng.
68. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer. 2011 Oct;47(15):2273-81. PubMed PMID: 21741829. eng.
69. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008 (4):CD006716. PubMed PMID: 18843728. eng.
70. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. Cochrane Database Syst Rev. 2004 (2):CD004721. PubMed PMID: 15106258. eng.
71. Rades D. Dose-Fractionation Schedules for Radiotherapy of Bone Metastases. Breast Care (Basel). 2010;5(5):339-44. PubMed PMID: 21779218. Pubmed Central PMCID: PMC3132960. ENG.
72. Wong M, Stockler M, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 (2):DOI: 10.1002/14651858.CD003474.

73. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec;28(35):5132-9. PubMed PMID: 21060033. eng.
74. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011 Mar;29(9):1221-7. PubMed PMID: 21343561. eng.
75. Roqué I Figuls M, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev. 2011 (7):CD003347. PubMed PMID: 21735393. eng.
76. Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2012 Apr;38(2):164-71. PubMed PMID: 21683530. eng.
77. Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2010 (6):CD006121. PubMed PMID: 20556764. eng.
78. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases[updated 2009//]. 1:[Available from: 1. M. A. Chaudary, Local recurrence after breast conservation treatment: outcome following salvage mastectomy. The Breast (1998) 7, 33-38.
79.Chaudary MM, Girling A, Girling S, Habib F, Millis RR, Hayward JL. New lumps in the breast following conservation treatment for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1988 Apr;11(1):51-8. PubMed PMID: 3132997. eng.
80.Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. Cancer. 2005 Sep;104(6):1158-71. PubMed PMID: 16047352. eng.
81.Fodor J, Major T, Polgár C, Orosz Z, Sulyok Z, Kásler M. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. Breast. 2008 Jun;17(3):302-8. PubMed PMID: 18082403. eng.
82.Müller AC, Eckert F, Heinrich V, Bamberg M, Brucker S, Hehr T. Re-surgery and chest wall re-irradiation for recurrent breast cancer: a second curative approach. BMC Cancer. 2011;11:197. PubMed PMID: 21609498. Pubmed Central PMCID: PMC3125280. eng

Capítulo 8

Manejo integral e interdisciplinario de las mujeres con cáncer de mama

8.1 Tiempos óptimos de diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama

8.2 Aspectos psicosociales

8.3 Rehabilitación en cáncer de mama

8. Manejo integral e interdisciplinario de las mujeres con cáncer de mama

8.1 Tiempos óptimos de diagnóstico y tratamiento en cáncer de mama

Las tasas de mortalidad para el cáncer de mama en los países desarrollados han mostrado una tendencia a la disminución gracias a la implementación sistemática de estrategias de tamización ya grandes avances en el tratamiento. Sin embargo, la demora en llegar aun diagnóstico definitivo o en iniciar el tratamiento para el cáncer podrían tener influencia negativa sobre el pronóstico, aunque en la actualidad su impacto real es desconocido.

Asociación de la demora en atención con pronósticos

La mayoría de estudios sobre el tema reportan que las demoras prolongadas durante el proceso diagnóstico se asocian con incrementos en el tamaño del tumor, con estados más avanzados al momento del diagnóstico así como con un peor pronóstico a largo plazo, aunque los resultados de la totalidad de los estudios no son uniformes. El meta-análisis de Richards y cols., encontró que la demora en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama influencia significativamente la tasa de supervivencia. El intervalo de más de 3 meses desde el inicio de los síntomas fue asociado con una disminución en 12% en la supervivencia global a 5 años (OR 1,47 IC 1,42 - 1,53) (1).

Lohrisch y cols., demostraron un incremento en la mortalidad en pacientes que recibieron quimioterapia luego de 3 meses de la cirugía (HR 1,6 IC95% 1,2 – 2,3 p=0,005)(2). De igual manera, Hershman y cols., evaluaron la demora en inicio de la quimioterapia adyuvante en mujeres mayores de 65 años con cáncer de mama estado I y II encontrando un incremento en la mortalidad cuando la quimioterapia fue iniciada luego de tres meses después del manejo quirúrgico (HR 1,69 IC 95% 1,31 – 2,19) (3).

Sin embargo, no todos los estudios sobre demora de inicio de quimioterapia muestran asociación con un peor pronóstico, probablemente como resultado de diferencias en las definiciones de intervalos de inicio de quimioterapia. Cold y cols., a partir de la base de datos del Danish Breast Cancer Cooperative Group, evaluaron la demora en diferentes rangos de tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante hasta un máximo de 89 días, sin encontrar diferencias en la supervivencia global dentro de estos rangos de tiempo (4). Shannon y cols., del Royal Marsden Hospital, evaluaron 1.161 pacientes sin encontrar diferencias significativas en la supervivencia global entre aquellas tratadas con quimioterapia antes de 21 días comparada con el grupo de pacientes con quimioterapia luego de 21 días(5).

También se ha evaluado la asociación de en el inicio de radioterapia adyuvante con recidivas locales y con supervivencia global. En el meta-análisis de Huang et al la demora en inicio de la radioterapia fue asociada con un incremento en la tasa de recurrencia locorregional a 5 años con un OR combinado de 1,62 (IC95% 1,21 a 2,16)(6). En el estudio de Mikeljevic y cols., la supervivencia global fue afectada adversamente por demoras mas allá de 20 a 24 semanas (RR 1,44 IC 95% 1,16 a 1,92)(7). Hershman y cols., demostraron que pacientes mayores de 65 años que recibieron radioterapia dentro de los tres primeros meses tuvieron una significativa mayor supervivencia tanto global como específica del cáncer comparada con aquellas con radioterapia iniciada luego de 3 meses (supervivencia a 5 años 81% a 67% HR 1,91 IC 95% 1,63 a 2,23 p < 0,0001)(3). Otro estudio demostró una pobre supervivencia asociada con una demora de inicio de la radioterapia más de 7 semanas en pacientes sin quimioterapia, mientras que no se observó un efecto significativo sobre la supervivencia en pacientes con quimioterapia cuando la radioterapia fue iniciada más allá de las 24 semanas (8).

Tiempos óptimos para diagnóstico y tratamiento

A pesar de la información conocida, actualmente no existen guías universalmente estandarizadas para recomendar intervalos de tiempos óptimos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama (9) Aunque el efecto de la demora sobre los pronósticos clínicos no es claro, es comúnmente aceptado que el intervalo de tiempo para el diagnóstico y tratamiento debería ser tan corto como sea posible (10). Puesto que muchos estudios definen como demora a intervalos de tiempo entre el inicio de los síntomas hasta la primera consulta mayores a 12 semanas (11), se podría recomendar un tiempo menor a 12 semanas para llegar a un diagnóstico definitivo e idealmente para el inicio del tratamiento.

La guía NICE recomienda iniciar la quimioterapia adyuvante tan pronto como sea clínicamente posible dentro de los primeros 30 días después de la realización de la cirugía (12).

Se sugiere que la radioterapia adyuvante en pacientes tratadas con cirugía conservadora debería comenzar no más tarde de 20 semanas luego de la cirugía (13). Belkacémi y cols., basados en una revisión sistemática seleccionando solamente estudios con más de 1.000 pacientes recomiendan unos tiempos óptimos para inicio de radioterapia que varían de acuerdo a si la paciente recibe o no quimioterapia adyuvante. Para aquellas pacientes sin quimioterapia, un intervalo máximo de 8 semanas entre la cirugía y la radioterapia es recomendado. Si la paciente recibe quimioterapia, la radioterapia debería ser iniciada al final de la quimioterapia con un intervalo de hasta 20 a 24 semanas máximo, a partir de la cirugía (14). La guía de práctica clínica canadiense recomienda que el tratamiento con radioterapia sea administrado dentro de 12 semanas de la cirugía conservadora de mama para disminuir el riesgo de recurrencia local (15).

Ofrecer la radioterapia después de la quimioterapia tiene la ventaja potencial de erradicar focos de micrometástasis de manera temprana, las cuales son la principal causa de muerte por cáncer de mama. Sin embargo, en pacientes con márgenes quirúrgicas cercanas o positivas, la administración de radioterapia antes de la quimioterapia sistémica es una alternativa plausible, puesto que podría lograr un mejor control sobre la tasa de recurrencia local (16).

En relación con la hormonoterapia, estudios retrospectivos no han demostrado una diferencia significativa en las tasas de recurrencia local, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global en pacientes tratadas con tamoxifeno y radioterapia simultánea comparadas con pacientes tratadas con radioterapia y tamoxifeno de forma secuencial. Algunos estudios sugieren un incremento en la tasa de toxicidad con la administración concurrente de tamoxifen y radioterapia, especialmente en lo referente a fibrosis pulmonar. Por tal motivo, se ha recomendado el inicio de la hormonoterapia con tamoxifeno al terminar la radioterapia, aunque esta recomendación no ha sido uniformemente adoptada debido a que existen estudios en los cuales no se han encontrado diferencias en la frecuencia de eventos adversos. Por otro lado, no hay evidencia a partir de estudios clínicos para poder hacer alguna recomendación acerca de la secuencia óptima del uso de inhibidores de aromatasa con radioterapia (16).

Las políticas de salud de cada país deben velar por aumentar la cobertura del sistema y distribuir los recursos en salud para garantizar a la población femenina estrategias adecuadas y serias de tamización organizada, para tener diagnósticos más tempranos y tratamientos menos agresivos con mejores resultados en términos de recaídas y supervivencia. De la misma manera, deben garantizar a las pacientes con cáncer de mama el suministro y la formulación correcta de medicamentos de calidad y en el tiempo indicado, para evitar la discontinuación y mejorar la adherencia a los mismos.

8.2 Aspectos psicosociales

Introducción

Revisando la diversidad y la cantidad de estudios hechos sobre la compleja patología del cáncer mamario, especialmente el que afecta a la población femenina, es posible apreciar que los aspectos psicosociales tienen una importante presencia tanto en lo referente a las vertientes que confluyen para que la patología se produzca, como en el influjo que ejerce sobre estos aspectos la presencia de la enfermedad y su tratamiento.

Los datos epidemiológicos muestran una elevada prevalencia del cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años(17, 18) a cuya etiología se asocian, entre otros, factores de riesgo hormonal (19), encontrándose que esto coincide con el período del ciclo vital más asociado a pérdidas reales o simbólicas.

Aunque la relación de la personalidad pre-mórbida con el desarrollo posterior de cáncer ha sido objeto de diversos estudios, no hay hallazgos consistentes posiblemente por las divergencias de esos estudios en su interior tanto como cuando se comparan unos con otros. Se consideran más bien elementos de personalidad o psicológicos que aumentarían la susceptibilidad al cáncer sin llegar a causarlo (20) y que pueden describirse como un tipo de interacción con el entorno en el que predominan la inhibición de la respuesta emocional y la negación de conflictos, presentes en mujeres con cáncer mamario (21-23), sin dejar de considerar también que los factores psicológicos puedan actuar como protectores sobre todo en la evolución de la patología y para una mejor adherencia al tratamiento

Si se tiene en cuenta la definición de calidad de vida de la OMS : "...la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno", se verá, entonces, cuan influida puede estar ésta por la enfermedad que irrumpe en la vida de una persona y especialmente cuando se trata de cáncer que muchas veces se plantea a la paciente como si fuera un veredicto con su respectiva condena.

Desde que una mujer se enfrenta a síntomas y valoraciones que la ponen a la expectativa de que se defina si presenta o no un cáncer mamario y dado el enorme impacto que este tipo de enfermedad tiene sobre quien la padece y su entorno, empiezan a presentarse diversas reacciones que tienen que ver con variables dadas por la edad en la que aparece, la estructura de la personalidad, expectativas vitales presentes y futuras, pre concepciones respecto a la enfermedad (asociación con la muerte, estigma), diferentes circunstancias que determinan el papel de quien lo padece en su núcleo familiar y entorno social, presencia o ausencia de redes de apoyo, red de salud a la que esté vinculada y estabilidad económica (20).

El estrés o angustia es una de las primeras manifestaciones y es mayor en la medida en que la incertidumbre sobre la presencia de la patología está presente; una vez se confirma el diagnóstico, el miedo y la devastación invaden a la persona dado que la primera asociación que se hace es con la poca probabilidad de sobrevivir, de lo que se pueden desprender otras reacciones tales como dudar del diagnostico, negándolo, hasta pensar que la muerte es inminente. Aparecen además, los temores a las reacciones al tratamiento, a sus efectos adversos y secuelas, a la mutilación, el dolor, la recurrencia, al detrimento de las capacidades físicas, psíquicas y de interacción social (24).

Es muy importante que se tenga en consideración respecto al cáncer de mama el hecho de que está localizado en una zona corporal ligada al erotismo, a la apariencia física, al amamantamiento y maternidad lo que hace que se

afecte de manera importante la autoestima femenina especialmente en nuestra cultura en la que hoy la valoración de la belleza está dada por cuerpos idealizados en los que la forma y tamaño de las mamas alcanzan desmesurada significación. En las mujeres jóvenes se asocian los efectos del tratamiento con preocupación y reacciones anímicas depresivas respecto a la limitación de la vida sexual, infertilidad o contraindicación de embarazo con la consecuente restricción de la maternidad, en mayor proporción que en mujeres mayores.

El abordaje de los aspectos psicosociales, entonces, no es independiente ni se puede desligar de la atención integral desde que aparece la sospecha diagnóstica e incluye el acceso a la atención oportuna por el equipo primario de salud, exámenes, remisiones, manejo especializado, tratamiento, seguimiento y por supuesto del obligatorio abordaje interdisciplinario.

Respuesta emocional en las pacientes con cáncer de mama

Una serie de términos pueden ser utilizados para hacer referencia a las manifestaciones psicológicas presentes en las personas frente a una situación que origine sufrimiento, tales como angustia, estrés, tensión, ansiedad, sufrimiento emocional, pero estas pueden dar cabida a confusión o percibirse como la presencia de manifestaciones anormales o patológicas. Por tanto, en este documento, se nominará como malestar psicológico a las múltiples manifestaciones de tipo emocional, social, del comportamiento, de la vida espiritual, que puedan interferir en la respuesta a los síntomas, diagnóstico y tratamiento en las mujeres con cáncer de mama.

En general todos los pacientes con cáncer, y en particular las mujeres con cáncer de mama, independientemente del estado de la enfermedad, experimentan algún grado de malestar psicológico relacionado con el diagnóstico y con el impacto de la enfermedad y del tratamiento. Manifestaciones de tensión o estrés pueden darse como una respuesta al diagnóstico de cáncer ya la expectativa por el curso que tome la enfermedad, incluida la supervivencia. Algunas pacientes sufren un nivel significativo de malestar psicológico, por tanto identificarlo y tratarlo es de gran importancia (25).

Los síntomas reportados con más frecuencia y que interfieren con las actividades de la vida diaria de las pacientes con cáncer, son la fatiga, el dolor, la ansiedad y la depresión. Los efectos fisiológicos del cáncer y algunas terapias para la enfermedad pueden constituirse en factores agravantes para las manifestaciones del malestar psicológico mencionado; además puede haber condiciones psíquicas o psiquiátricas preexistentes que influyen sobre la capacidad para afrontar el cáncer (26, 27).

La presencia de malestar psicológico es un factor de riesgo para la mala adherencia al tratamiento, especialmente con los medicamentos por vía oral; algunos estudios han mostrado que la falta de adherencia al tratamiento es tres veces mayor en mujeres con depresión (28). Las fallas para reconocer y tratar las manifestaciones de este malestar pueden llevar a que la paciente tenga dificultades para tomar decisiones en cuanto al tratamiento y consulte con más frecuencia tanto en los servicios de consulta externa como de urgencias (29). El malestar psicológico también empobrece la calidad de vida, interfiere en la adherencia al seguimiento médico, a las pruebas de tamización, a los hábitos de vida saludables, y por ende puede tener impacto sobre la supervivencia (30, 31).

La detección y tratamiento temprano del malestar psicológico redunda en una mejor adherencia al tratamiento, una mejor comunicación, y a la prevención de cuadros de ansiedad y depresión severos (32); sin embargo malestar psicológico se ha evidenciado que sólo un porcentaje bajo de pacientes con cáncer y malestar psicológico asociado son diagnosticados y remitidos para que reciban ayuda (33), en parte porque los pacientes no les hablan de sus emociones a los médicos y por otro lado los médicos tampoco hacen preguntas al respecto, esto racionalizado por “la falta de tiempo” y por la tendencia a minimizar o hacer invisibles las necesidades

psicológicas de los pacientes o evitar propositivamente que estas salgan a flote.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ha definido el malestar psicológico como "una experiencia desagradable multifactorial, de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual y emocional), social y/o espiritual que interfiere en la capacidad de enfrentar el cáncer, sus síntomas físicos y el tratamiento. Se extiende a lo largo de un continuo que va desde los sentimientos comunes de vulnerabilidad, tristeza y temores, hasta problemas que pueden incapacitar, como la depresión, la ansiedad, el pánico, el aislamiento social, y crisis existencial o espiritual" (34)

El cuidado psicosocial se empezó a considerar como una parte fundamental de la calidad del tratamiento para el cáncer en el 2007, en el reporte del Institute of Medicine (IOM), Cancer Care for the Whole Patient, y actualmente se propone que debe formar parte del cuidado integral del paciente con cáncer (35). En Canadá el malestar psicológico en el paciente con cáncer es considerado como "el sexto signo vital", y es evaluado rutinariamente como el pulso, la presión arterial, la respiración, la temperatura y el dolor (29, 36). En agosto de 2011, la comisión para el cáncer del American College of Surgeons propuso que en todos los pacientes con cáncer debe ser evaluada la posible presencia de malestar psicológico.

Se considera que los problemas psicosociales que se identifican en las pacientes se pueden agrupar en las categorías: problemas o alteraciones físicas, emocionales, familiares, de la vida cotidiana y espirituales (37). La meta es que ninguna paciente con estas manifestaciones sea pasada por alto, y que reciba tratamiento oportuno. Las pacientes, sus familias y los equipos de salud deben saber que el tratamiento del malestar psicológico forma parte del tratamiento integral del cáncer.

Factores que afectan la respuesta emocional inicial

Se sabe que hay eventos del curso y manejo de la enfermedad que se constituyen en situaciones estresantes e impactantes para cualquier mujer, tales como el momento del diagnóstico de cáncer de mama, el tratamiento, las secuelas del tratamiento, sin embargo el impacto psicológico y la respuesta emocional difieren de acuerdo a diversos factores, que se discriminan a continuación:

- Contexto socio cultural
- Factores psicológicos
- Factores médicos

Contexto socio cultural

Para comprender e interpretar la respuesta de una mujer frente al cáncer de mama es fundamental que se tenga en cuenta el contexto tanto médico como social en el que se realiza el diagnóstico y el tratamiento. Una de las mayores influencias de este aspecto se observa en la toma de decisiones por lo que la buena comunicación médico-paciente en las primeras consultas disminuye la tensión que experimenta la paciente. Las mujeres enfrentan tres momentos decisivos; el primero es el del descubrimiento de una masa en la mama; que tan rápido se tome la decisión de consultar depende de factores como el conocimiento previo, las actitudes y creencias sobre el cáncer, la personalidad y la manera de afrontar las dificultades, y la naturaleza de la relación médico-paciente. El segundo momento para tomar decisiones es cuando acude a la consulta de cirugía, donde se determinará el manejo con mastectomía o cirugía conservadora, y la paciente resuelve si aceptar la propuesta de manejo o pedir segundas opiniones.

Algunas mujeres cuando se enfrentan al diagnóstico de cáncer de mama se paralizan frente a la toma de decisiones y cualquier opción es difícil de considerar; estas se beneficiarían de la atención psiquiátrica. Con ellas es incluso mejor posponer un poco el tratamiento del cáncer para que tengan la oportunidad de informarse mejor

acerca del proceso de su enfermedad y de las opciones de tratamiento; también que puedan expresar sus preocupaciones y temores e identificar las razones de su reacción actual. Aunque la mayoría de mujeres reportan que el proceso de toma de decisiones les produce mucha tensión, los estudios muestran que la respuesta emocional en aquellas que tiene la posibilidad de elegir el tratamiento es mejor (38). También se debe tener en mente que algunas mujeres prefieren delegar la escogencia del tratamiento a su médico, a un consenso familiar o a una persona de gran confianza o dependencia.

Factores psicológicos (23, 24)

Se ha descrito que el impacto del cáncer de mama produce en las pacientes: malestar psicológico (ansiedad, depresión y rabia), cambios en los patrones de vida (malestar físico, con la pareja, sexual), miedos y preocupaciones por la mastectomía, la recurrencia de la enfermedad y la muerte. Otras variables a tener en cuenta son la etapa de la vida en que aparece el cáncer, la estabilidad emocional previa y la red de apoyo de la paciente.

La amenaza a la feminidad y la autoestima ocurre en todas las pacientes, pero puede ser mayor en mujeres jóvenes en las que la belleza y la fertilidad son muy importantes.

Mor y cols., (39) resaltan que muchos factores ponen a las mujeres jóvenes en una situación de mayor riesgo de tener dificultades emocionales, porque se trata de un diagnóstico "a destiempo", produce disrupción en el rol de proveedora y cuidadora, y la percepción de que tienen "más que perder", por ejemplo su carrera profesional, la posibilidad de ver crecer a sus hijos, etc. En el otro extremo están las mujeres mayores de 65 años, en las que el diagnóstico de cáncer puede presentarse en una etapa que ocurre con otras pérdidas como la de la pareja, del rol laboral, la soledad, y esto también las hace susceptibles de un mayor sufrimiento emocional.

En cuanto a la personalidad y los patrones de adaptación se ha observado que las mujeres se muestran activas en la resolución de problemas muestran menos tensión y una mejor adaptación; como la adaptación a la enfermedad es un proceso dinámico, quienes son flexibles sobrellevan mejor la situación. Por otro lado, también se ha reconocido que mientras que la capacidad de buscar información y resolver problemas es útil durante la etapa de la planeación del tratamiento, la negación y la evitación pueden resultar útiles para la minimización de los efectos secundarios del tratamiento.

Las mujeres con mayor riesgo de reacciones ansiosas inadecuadas son aquellas que muestran pasividad, desesperanza, minusvalía, una actitud pesimista frente a la enfermedad, rigidez, y que tienden al aislamiento social o a rechazar la ayuda que se les brinda.

Muchas mujeres se sienten responsables de la aparición de su cáncer de mama, y creen que sus emociones negativas y su estilo de vida fueron factores causales, y esto se convierte en una carga psicológica adicional. Las experiencias previas con el cáncer de mama de seres queridos pueden tener impacto sobre la adaptación, este impacto puede ser negativo cuando se ha vivido la muerte de una de estas personas y puede hacer que la paciente experimente mayor angustia.

Las mujeres que tienen sobrevalorada su imagen corporal pueden tener muchas dificultades para tolerar la idea de la pérdida o del deterioro de sus senos y esto puede hacer que consulten tardíamente o que tengan mala adherencia a los tratamientos.

Otro factor fundamental para la adaptación al diagnóstico de cáncer es el apoyo de la pareja, de la familia y de los amigos.

Factores médicos

La adaptación psíquica de las pacientes con cáncer de mama está influenciada por el estado del cáncer en el momento del diagnóstico, el pronóstico, y las opciones de tratamiento y rehabilitación disponibles. También es fundamental la relación que la paciente establezca con el equipo médico, que idealmente debería ser sensible a las preocupaciones de estas, en la que haya una comunicación clara y evaluación contante del estado emocional.

- Mastectomía: fue el tratamiento estándar durante muchos años y se ha observado que las pacientes sometidas a este procedimiento pueden experimentar sentimientos de mutilación y alteración en la imagen corporal, disminución de la autoestima, pérdida o disminución del sentimiento de feminidad, sensación de disminución del atractivo y del funcionamiento sexual, ansiedad, depresión, desesperanza, vergüenza, miedo al abandono, a la recurrencia de la enfermedad y a la muerte (39).
- Cirugía conservadora: las mujeres a quienes se les realiza este manejo, muestran sentimientos más positivos respecto a su imagen corporal (40); sin embargo algunas mujeres sienten temor de que hayan quedado células tumorales, y esto puede ser difícil de tolerar.
- Radioterapia: al comienzo del tratamiento las pacientes suelen experimentar ansiedad, pero los síntomas depresivos son lo que se presentan con más frecuencia durante este terapia (41).
- Cirugía reconstructiva: se ha observado que las pacientes a quienes se les realiza cirugía reconstructiva inmediata, tienen mayores niveles de satisfacción y menos morbilidad psicosocial que aquellas que a quienes se les realiza sólo mastectomía (42).
- Quimioterapia adyuvante: los momentos previos al inicio de la quimioterapia pueden ser difíciles, surgen temores por los efectos secundarios. Las náuseas y el vómito son reacciones que atemorizan mucho a pesar de que pueden ser controlados; otros efectos secundarios que producen impacto emocional son la caída del cabello, la disminución en la capacidad para concentrarse y las alteraciones en la memoria. Para algunas mujeres la alopecia puede ser devastadora, en parte porque es un indicador visible de enfermedad y además porque puede percibirse como desfigurarte (43).Otro efecto de la quimioterapia en las mujeres jóvenes y que causa angustia, es la menopausia prematura, y la pérdida de la fertilidad(32); también puede ocurrir disminución del deseo sexual. Otro síntoma que puede perdurar después de finalizada la quimioterapia es la fatiga. El uso de esteroides puede producir variaciones en el estado de ánimo, irritabilidad o insomnio.
- Terapia hormonal: dentro de los medicamentos que se utilizan están los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos como el tamoxifeno, raloxifeno y toremifen que pueden producir efectos tales como astenia, fatiga, tristeza, irritabilidad hasta depresión. Los inhibidores de la aromatasa, pueden producir fatiga e insomnio.

Intervenciones

La manifestaciones de malestar psicológico pueden percibirse como un estado de malestar emocional que compromete el funcionamiento físico, anímico, cognoscitivo, conductual, social y espiritual y va desde reacciones consideradas normales y esperadas para la situación de tener una enfermedad grave hasta la presencia de alteraciones patológicas que incluyen la ansiedad, depresión y reactivación de patologías mentales previas (44). Pueden estar presentes desde que se inicia el proceso de diagnóstico y manejo del cáncer mamario con las repercusiones negativas subsecuentes que van desde el aumento del sufrimiento hasta el del costo individual, familiar, social y del sistema de saluda cargo. Por lo tanto la minimización de su presentación o prevención, el reconocimiento de su presencia y el manejo oportuno de ellas reducirán las complicaciones o interferencias que estos fenómenos suelen tener en el curso y manejo de la patología (25). Estas acciones las puede llevar a cabo, en buena parte, el equipo de atención oncológica pues está bien documentada la importancia de que esta sea provista por el personal de salud (20, 45), junto con las pacientes mismas, sus familiares y los grupos o instituciones de apoyo.

Contar con una guía de intervención permite tener un apoyo para el mejor reconocimiento de las manifestaciones, a veces solapadas, de las reacciones emocionales o del comportamiento, tomar decisiones de intervención inmediata o hacer las derivaciones o remisiones pertinentes pues es importante recordar que al hacerlo también se está contribuyendo a la reducción de la comorbilidad o el curso tórpido de la enfermedad y el tratamiento.

Evaluación inicial y tratamiento por el equipo de oncología

En la consulta de oncología es esperable que la mayoría de las pacientes presenten en el momento del diagnóstico, o durante los ciclos de tratamiento, manifestaciones de malestar psicológico tales como, temor, intranquilidad, incertidumbre sobre el futuro, preocupación por la enfermedad, tristeza por la pérdida de la salud, rabia y sensación de que la vida se sale de las manos, insomnio, falta de apetito, dificultad para concentrarse, pensamientos recurrentes sobre la enfermedad, la muerte, el tratamiento y sus efectos secundarios, preocupación por el rol social y familiar.

El equipo de oncología es el que primero se encuentra con esta situación dolorosa y difícil, y por tanto juega un papel fundamental en su manejo; a partir de esta instancia es esencial que la comunicación con el paciente se dé dentro de una relación de respeto mutuo, para que la paciente se entere del diagnóstico y comprenda las opciones de tratamiento y sus efectos secundarios (46). Para alcanzar este propósito se necesita de disponer de tiempo suficiente para que la paciente se tranquilice y pueda hacer preguntas. Cuando se logra establecer una buena comunicación en el momento del diagnóstico, habrá confianza y credibilidad en las siguientes entrevistas médicas. El seguimiento a intervalos regulares o en los momentos de transición de la enfermedad es muy importante, especialmente en adultas mayores.
Como recomendaciones generales en la interacción y comunicación entre el personal de salud y pacientes se considera conveniente tener en cuenta las siguientes indicaciones (47):

- Entablar una comunicación respetuosa, cordial y en lenguaje sencillo.
- Demostrar ser confiable y sensible frente a la información que se recibe dela paciente o su familiar.
- Facilitar las preguntas, el desahogo y averiguar la percepción e información que la persona tiene sobre lo que le pasa.
- Dar respuestas e información clara, aun sin que le hagan preguntas sobre lo que pasa pues es frecuente que esta sea una necesidad poco satisfecha en las mujeres con cáncer mamario. Además, no delegar esta tarea, ni la de comunicar las “malas noticias” en terceros.
- Evitar culpabilizar o juzgar, especialmente cuando se refiere a fallas de auto cuidado, consultas tardías; aparente falta de comprensión de la información; es preferible decir: “de ahora en adelante es mejor estar atento a las señales y seguir las indicaciones que le ayuden a estar mejor” por ejemplo.
- Hacer lo posible por dar un tiempo a la expresión de las emociones probables: la tristeza, el llanto, la sorpresa, la incertidumbre, la duda, la rabia, la culpa… sin tratar de minimizarlas o reprobarlas.
- Expresar comprensión, apoyo y consuelo al consultante y sus familiares.
- Promover la conservación del rol habitual, estimulando actividades saludables.

Cuando de manera específica se trata de comunicar a las pacientes y o sus familias cualquier información considerada como negativa (diagnóstico, recaída, falla terapéutica), es necesario que se considere la dificultad que representa para los profesionales de la salud ser portador de “malas noticias”, causar daño a quien las recibe y no saber qué hacer con la reacción que estas pueden producir. Por tanto es fundamental que se propicien unas condiciones mínimas para este momento que incluyen (47):

- Contar con un espacio que permita privacidad.
- Determinar si la paciente quiere estar o no acompañada y respetar su deseo.
- Asegurarse de qué información previa tiene la paciente; hasta donde “sabe” que le pasa; cuando y cuanta

información desea recibir y si acepta o no compartirla con otras personas.

- Al dar la información hacerlo de manera clara y precisa cerciorándose de que está siendo entendida para lo cual se puede preguntar de manera directa y reconstruir lo comprendido
- Dar tiempo, permitir y facilitar la expresión de los sentimientos indicando lo inevitable de las emociones que experimenta.
- Mostrarse comprensivo, con actitud compasiva (ponerse en el lugar del que sufre), de apoyo y de consuelo.
- Destinar tiempo para las inquietudes, preguntas y respuestas.
- Señalar las posibilidades de manejo, tratamiento o alivio y las metas de estos.

En la mayor parte de las ocasiones en las que se está frente a reacciones de ansiedad "normales", éstas están dadas como una manifestación inevitable ante el anuncio de una amenaza que en estos casos es la posibilidad de padecer cáncer, luego la certeza diagnóstica de este y entonces asumir la incertidumbre y temor que pueden producir los tratamientos propuestos, tanto si van a tener la efectividad que se espera como por los efectos adversos de los mismos, la supervivencia, la calidad de vida y el enfrentamiento a la muerte si el curso de la patología la acerca.

Siendo la ansiedad una señal de alarma no necesariamente su presencia es indeseable, ya que tenerla puede dotar al individuo que la padece de armas para luchar contra "ese desconocido": el cáncer y todo el proceso vital y terapéutico que lo acompaña.

Sin embargo esto no quiere decir que no sea necesario tener en cuenta estas manifestaciones de ansiedad que con toda probabilidad se acompañaran de tristeza, miedo, incertidumbre y sensación de vulnerabilidad y pérdida del control, para los que es necesario por parte de la mujer que los padece, expresarlos, compartirlos y por parte del personal de salud ejercer la función de soporte, comprensión y consuelo.

Cuando las manifestaciones de ansiedad rebasan la intensidad que pueda ser soportada por la paciente, pues se produce un malestar de significación clínica que interfiere de manera notoria su bienestar y funcionalidad, entonces se estaría frente a un trastorno de ansiedad que requiere el manejo por un equipo o profesional de salud mental para lo cual debe ser derivado o remitido.

La tristeza es otra reacción frecuente ante el cáncer de mama puesto que enfrenta a la persona a la pérdida de la salud, de la integridad física por la posibilidad de tratamientos que incluyan mutilación o cambios corporales desagradables, antiestéticos, de deterioro físico; de pérdidas funcionales como la fertilidad, sexualidad; deterioro cognoscitivo, ocupacional, social; la posibilidad de la propia muerte como pérdida para la familia de la que son soporte. Además la estigmatización que acompaña el diagnostico se percibe como la posibilidad de ser rechazado, considerado como disminuido y como portador de una enfermedad vergonzosa.

La tristeza puede manifestarse con llanto, sensación de abatimiento, y desesperanza. Cuando estas manifestaciones se intensifican y aparecen síntomas de depresión persistentes con sensación de incapacidad para mantener la funcionalidad habitual y de disfrutar las actividades usualmente placenteras, se hace necesario remitir o derivar al equipo de salud mental.

El dolor y la fatiga son síntomas físicos de presentación frecuente los cuales pueden responder a medidas farmacológicas, pero en la medida en la que también puedan estar asociados a factores de estrés o angustia deben hacer pensar en la presencia de esto último cuando las medidas para su manejo no surten el efecto esperado y una vez se han descartado otras causas orgánicas para la persistencia de estos síntomas.

Respecto a las alteraciones cognoscitivas, los estudios han mostrado que mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama en estados tempranos y tratadas con quimioterapia, muestran cambios en la sustancia blanca y un desempeño inferior al esperado en los test de atención, velocidad psicomotora, y memoria; estas alteraciones persisten a lo largo de la vida, y pueden causar impacto en el funcionamiento y la calidad de vida (48, 49). Las terapias hormonales también están relacionadas con alteraciones cognoscitivas (50).No se reportan tratamientos estandarizados para el manejo de los cambios cognoscitivos, pero algunos estudios han demostrado que algunos psicofármacos, la rehabilitación cognitiva y la actividad física pueden ser efectivos para mejorar la función cognoscitiva en las pacientes con cáncer y este tipo de alteración(51, 52).

Como parte de la educación y del consentimiento informado previo al tratamiento para el cáncer, es importante que el equipo médico informe tempranamente a los pacientes acerca de la posible infertilidad post-tratamiento, y de las opciones existentes de preservación de la fertilidad o remitirlas a los especialistas correspondientes (52).

Para puntualizar respecto a las manifestaciones anímicas anotadas, se plantean las principales de ellas, su identificación y manejo específicos con las recomendaciones al equipo médico, pacientes y familiares. Se organizan como: quejas principales observadas en las consultas o entrevistas, lo pertinente a indagar de acuerdo a estas quejas y las alternativas de manejo para cada situación.

Síntomas o quejas de ansiedad

- "Nerviosismo, inquietud, desazón, miedo, opresión",
- Síntomas somáticos que no mejoran con las medidas pertinentes,
- Preguntas repetitivas,
- Poca credibilidad en lo que el tratante le indica, en los resultados,
- Demanda continua de atención,
- Sobrevaloración de los síntomas o presencia de síntomas no correspondientes con la patología,
- Intensa preocupación por su salud,
- Sensación de perder el control,
- Consumo de tranquilizantes,
- Alteración de sueño

Síntomas o quejas de depresión

- Sentimientos de tristeza,
- Desánimo, aburrimiento
- Llanto fácil,
- Queja de no poder hacer nada,
- no poder concentrarse,
- Cansancio fácil,
- Dolor en todo el cuerpo, debilidad,
- Desesperanza, abatimiento,
- Dificultad para tomar decisiones respecto a los pasos a seguir en el proceso, por ejemplo la elección del tratamiento,
- Rabia,
- Continuas quejas somáticas de diversa índole,
- Falta de sueño

¿Qué se debe hacer?

Ante la sospecha de ansiedad:

- Indagar sobre las posibles causas tales como los temores no expresados de forma directa sobre la enfermedad.
- Invitar a hacerlas preguntas o expresar las inquietudes que tenga respecto al diagnostico, proceso de tratamiento, pronóstico, etc.
- Considerar la presencia de temor de que una vez descubierta la patología evoluciona a una gran velocidad por lo que cualquier espera es insoportable.
- Evitar trasmitir como un veredicto con pocas alternativas tanto el diagnostico, como las posibilidades terapéuticas.
- Tener en cuenta que las personas tienen sus propios saberes o preconceptos y conocimientos e invitar a que lo compartan o los expresen para aclarar dudas.
- Completar la información deficiente o corregir la errada.
- Revaluar las situaciones que influyen en la presencia del trastorno.

Ante la sospecha de depresión:

- Indagar si se presenta:
- Dificultad para dedicarse a las tareas habituales,
- Para disfrutar las actividades placenteras,
- Cambios en el sueño.
- Llanto.
- Pensamientos reiterados en la muerte,
- Irritabilidad e intolerancia con el entorno.
- Sentirse solo
- Detectar si:
- Tiene la sensación de no poder compartir las inquietudes o miedos con el grupo de apoyo;
- No cuenta con un grupo de apoyo;
- Percibe la enfermedad como un estigma,
- Considera que se va a perder la función de soporte familiar,
- Siente la sobrecarga de tener que “sostener” o sobrellevarla enfermedad, a sí misma con su sufrimiento emocional y físico, y a su familia.
- Preguntar por ideas de muerte y suicidas.

Adicionalmente, se deben tener en cuenta aspectos individuales tales como:

- La edad (mujer joven, restricción de la maternidad o con hijos menores , por ejemplo),
- El nivel educativo (para adecuar el lenguaje y la información que se proveerá según este)
- Estatus laboral y económico (ser cabeza de familia y proveedor importante);
- Tipo de tratamiento propuesto (cirugías radicales);
- Efectos no esperados del tratamiento;
- Limitación física (compromiso de miembro superior por linfedema) (42)

Es importante indagar sobre otros posibles motivos de ansiedad de origen no médico tales como:

- Dificultades familiares, laborales, económicas, de rendimiento intelectual, de redes de apoyo.

El antecedentede síntomas ansiosos o depresivos antes del diagnóstico o como patología previa, éste es un factor pronóstico de posibles complicaciones o reactivación de síntomas afectivos durante el proceso de manejo y evolución del cáncer mamario (53, 54).

Se considera de gran utilidad informar a las pacientes o a sus familias que la ansiedad y la depresión no son signos de debilidad, cualquier persona los puede presentar y no son indicio de una grave enfermedad. La ansiedad y la depresión se acompañan de síntomas emocionales y físicos cuya presencia es real y no imaginaria. De otro lado informar que la falta de sueño no es una patología independiente, puede ser un síntoma de la ansiedad o depresión. Este malestar percibido es susceptible de ser tratado y mejorado.

Se insiste que el malestar psicológico puede presentarse en cualquier momento del procesoy va más allá de la finalización del tratamiento y puede incluir periodos de cambios en la vida personal (separación de la pareja p.ej.), por lo que en cada etapa es importante se reconozca la forma como éste se presenta para que se indaguen los temores y dificultades propios de cada ocasión y se puedan manejar en cada uno de esos momentos. Es primordial no limitarse solo a la detección de la ansiedad y depresión, sino que se tengan en cuenta aspectos tales como los problemas que se presentan en el manejo de la cotidianidad (consecución de citas, traslados, gastos, perturbación del trabajo, del manejo del hogar); la presencia de inquietudes o necesidad de apoyo espiritual; estado de la red de apoyo, dificultades familiares, con la pareja; cambios en la forma habitual de interacción social.

Se debe recomendar a las pacientes y a sus familias:

- Identificar las situaciones o pensamientos que contribuyen a su malestar emocional para buscar soluciones.
- Buscar lasestrategias con las que previamente ha tenido éxito para resolver dificultades en el pasado.
- Mantener el ciclo de sueño lo más ajustado posible a su ciclo habitual.
- Evitar convertir la enfermedad y los pensamientos negativos en el eje de su vida.
- Recurrir al apoyo en las personas cercanas e identificar las posibilidades de ayuda que puede encontrar en cada una.
- Impulsar la continuidad de las actividades ocupacionales, sociales y de esparcimiento que le agradan o les son necesarias, hasta donde sea posible.
- Sugerir la práctica de actividades o práctica de relajación de forma regular.
- Recomendar ejercicio que se acomode a las características del paciente. Si no ha sido una práctica habitual, empezarlo progresivamente.
- Buscar las posibilidades de apoyo que ofrecen las instituciones, el entorno social, espiritual y la comunidad en la que se desenvuelve, a través de grupos, guías o manuales para pacientes, entrevistas directas, actividades recreativas, etc.
- Instruir sobre la ineficacia de múltiples pruebas diagnósticas y reiterar que la ausencia de patologías orgánicas no indica que no experimente y no se reconozca el malestar que le aqueja.

La detección de los problemas psicosociales debe hacer parte de la evaluación integral de las pacientes con cáncer de mama (55), se hace necesario mantener actividades de capacitación en estos aspectos a los integrantes del equipo de atención oncológica (56); también que se garantice el manejo interdisciplinario, ojalá por el mismo grupo para cada paciente. Finalmente, cuando las manifestaciones, los síntomas o el sufrimiento sobrepasen las posibilidades de manejo por el equipo, hacerse las remisiones correspondientes a los profesionales de salud mental, trabajo social, grupos de apoyo, apoyo espiritual, según cada caso lo requiera.

El manejo por el equipo de salud mental

Por parte de los profesionales en salud mental se debe llevar a cabo una evaluación que tenga en cuenta la naturaleza o tipo del estrés o angustia que está experimentando la paciente, los síntomas, los antecedentes psiquiátricos, el uso de medicamentos, las alteraciones en el sueño, el dolor, la fatiga, el apetito, las alteraciones cognoscitivas, la imagen corporal, la sexualidad, la capacidad para tomar decisiones y la integridad física. Con base en esta evaluación se podrá hacer una impresión diagnóstica de lo que le ocurre al paciente.

Los trastornos psiquiátricos más frecuentes en los pacientes con cáncer son los trastornos de adaptación, los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, delirium, trastorno por abuso de sustancias y los trastornos de personalidad.

En un sentido más amplio se considera que las pacientes con cáncer de mama en quienes se indica una evaluación por el equipo de salud mental son mujeres con antecedentes de:

- Depresión, ansiedad
- Ideación suicida, intentos de suicidio
- Abuso de alcohol, abuso de sustancias psicoactivas
- Estados confusionales: delirium (encefalopatía)
- Trastorno afectivos
- Trastorno de adaptación
- Retardo mental
- Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos
- Trastorno de personalidad
- Efectos extrapiramidales por antieméticos, efectos secundarios por esteroides
- Demencia
- Historia familiar de cáncer de mama
- Muy jóvenes o adultos mayores
- Embarazadas o en periodo de lactancia
- Vivir solas o ser solteras
- Estar viviendo diferentes pérdidas o eventos estresantes vitales
- Estar paralizadas o bloqueadas frente a las decisiones a tomar en cuanto al tratamiento
- Tener miedo de morir durante la cirugía o miedo a perder el control por la anestesia
- Solicitud de eutanasia
- No estar en capacidad de dar un consentimiento informado

8.3 Rehabilitación en cáncer de mama

El cáncer de mama en la actualidad tiene un comportamiento diferente gracias al desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico temprano y tratamientos dirigidos para el control del mismo, sin embargo el cáncer tiene unas manifestaciones clínicas específicas además de los efectos secundarios de tratamientos (58).

Con la aproximación teórica de la Clasificación Internacional de Funcionamiento Discapacidad y Salud (CIF), el cáncer de mama conlleva a alteraciones estructurales por el cáncer mismo y sus tratamientos, con consecuente limitación en actividades básicas cotidianas y de la vida diaria, teniendo estas un impacto en la interacción del individuo con el entorno, pueden identificarse factores personales y ambientales que pueden ser catalogados como facilitadores u obstáculos para la discapacidad generada a partir de la condición de salud.

Ante este nuevo escenario según sea la severidad, progresión además de la oportunidad de diagnóstico, tratamientos específicos y efectos secundarios de los mismos se presenta entonces una alta probabilidad de discapacidad temporal o permanente.

De acuerdo al momento en el que se hace la aproximación terapéutica en Rehabilitación los objetivos de la misma tendrán una categoría en particular según las características clínicas y funcionales del individuo.

Según Dietz existen las siguientes categorías:

- Preventivo: cuando el tratamiento se hace previo al desarrollo de una potencial discapacidad que puede ser esperada, para aminorar su severidad o acortar su duración
- Restaurador: cuando el paciente puede retornar a su condición premórbida sin una discapacidad esencial o enfermedad residual conocida y cuando se considera puede retornar a su ocupación
- Soporte: cuando una vez iniciada la enfermedad esta se puede controlar, el paciente puede permanecer activo y en algún grado, productivo pero sin conocimiento de enfermedad residual y posible progresión, acompañado de discapacidad;
- Paliativo: cuando aumenta la discapacidad dada la progresión implacable de la enfermedad pero donde se plantea un programa para prevenir o reducir algunas de las complicaciones que de otra manera se presentarán, dentro de las que se describen zonas de presión, dolor, contracturas, problemas en la higiene personal, debilidad, deterioro emocional secundario a la inactividad y depresión.

Existen alteraciones estructurales y funcionales en el paciente con cáncer de mama que necesitan del apoyo diagnóstico y terapéutico en rehabilitación consecuencia de los tratamientos y de la evolución de la enfermedad.

Dentro de los posibles tratamientos existentes para el cáncer de mama:

- Quirúrgico (cuadrantectomía, mastectomía radical modificada, mastectomía simple, vaciamiento ganglionar axilar, resección de ganglio centinela, cirugía reconstructiva entre otros)
- Radioterapia
- Quimioterapia

Producto de los tratamientos se pueden presentar condiciones mórbidas que ocasionan probables síndromes dolorosos en los pacientes con cáncer de mama (59, 60):

- Capsulitis adhesiva
- Artritis
- Plexopatía braquial
- Radiculopatía cervical
- Esguinces cervicales
- Celulitis
- Síndrome Doloroso Regional Complejo
- Trombosis venosa profunda
- Edema
- Epicondilitis
- Linfedema
- Mononeuropatía de nervios mediano, radial o ulnar
- Metástasis
- Neuroma
- Dolor de mama fantasma
- Síndrome doloroso post-mastectomía
- Tendinitis
- Disfunción de articulación de hombro

Cada uno de ellos tiene una aproximación terapéutica en Rehabilitación específica determinando los objetivos y características de modalidades físicas a emplear para modular los síntomas, de acuerdo al impacto que tiene cada uno de ellos en la funcionalidad y calidad de vida.

Uno de los síndromes que se ha estudiado más en cáncer de mama como complicación secundaria a la patología y los tratamientos (quirúrgico – radioterapia) es el Síndrome de Linfedema Secundario.

El linfedema es una condición crónica y progresiva resultado de la anormalidad o del daño del sistema linfático. Se altera el flujo normal de la linfa (fluído con alto contenido proteínico, macromoléculas y células) (61, 62).
En el caso particular del cáncer de mama, esta alteración estructural del sistema linfático y por ende de su función, es secundario, como manifestación del cáncer (efecto compresivo de la lesión tumoral sobre conductos o afectación de ganglios linfáticos) o de los tratamientos (resección quirúrgica, vaciamiento ganglionar, radioterapia), considerándose entonces como factores de riesgo en primera instancia para el desarrollo de linfedema, además de otros como el tener un índice masa corporal mayor de 25 kg/m^2 (5).

¿Cómo se diagnostica? (62, 63)

El diagnóstico es netamente clínico, no existe un criterio universalmente aceptado para la medición de las diferencias lado a lado, definitivas en el linfedema.

Para determinar de forma objetiva la presencia de esta situación, una diferencia total en el volumen de la extremidad equivalente a cerca de 200mL o una diferencia de 2cm o más en un solo sitio de medida o en una serie de medidas a lo largo de la extremidad.

Tomando puntos de referencia anatómicos para medición de perímetros en diferentes niveles (metacarpo, muñeca, mitad de antebrazo, codo, mitad de brazo), medición que se debe hacer bilateral para así identificar la diferencia con el lado sano o no comprometido o en el cual no se hizo vaciamiento ganglionar.

También se puede calcular de forma aproximada el volumen de la extremidad, por medio de la inmersión de la extremidad, medición que se debe hacer bilateral, si el volumen desplazado comparativamente con el lado sano es igual o superior a 5 mL hace el diagnóstico (62).

Para una medición que sirva como alternativa para seguimiento del paciente en el consultorio puede ser el uso de calculadora de linfedema, según la fórmula del cono truncado para el cálculo de volumen y tomando puntos de referencia anatómicos (www.sermef.es/html/Documentos/v1.4-CalculadoraLinfedema.xls).

Aproximación diagnóstica de linfedema (62):

- Técnicas no invasivas:
    - Radiografía simple
    - Ecografía dúplex
- Técnicas mínimamente invasivas Linfoescintigrafía con radionucleótido es el gold estándar para la evaluación de la función linfática además del estudio anatómico como la flebografía. La linfoescintigrafía es realizada con la inyección subcutánea de albúmina sérica humana marcada 99mTc o con Sulfuro coloide marcado con 99mTc en el primer y segundo espacio interdigital de los dedos de pies o manos.

Existen alternativas diagnósticas del Síndrome de Linfedema dentro de las que se describen (63):

1. Dispositivo volumétrico optoelectrónico que utiliza rayos infrarojos y sensores especiales para el cálculo del volumen de la extremidad.
2. Dispositivo de medición de impedancia bioeléctrica por espectroscopia, que mide la oposición del tejido (impedancia) desde la mas alta a la más baja, con el uso de corriente eléctrica alterna, en un rango de frecuencias para determinar el volumen del líquido extracelular.
3. Tonometría del tejido, otro método que mide la resistencia a la compresión y cuantifica la compliance. El grado de compresibilidad se puede correlacionar con el grado de edema de la extremidad.

Es importante considerar otras posibilidades diagnósticas teniendo en cuenta la sintomatología referida por el

paciente y los signos encontrados en la evaluación clínica del paciente con Linfedema, dentro de ellas:

1. Recurrencia de la lesión tumoral
2. Trombosis venosa profunda
3. Fractura
4. Insuficiencia cardíaca

Terapia descongestiva compleja (59, 64, 65)

Es conocida también como terapia descongestiva combinada; tiene cinco (5) componentes:

1. Drenaje linfático manual
2. Terapia compresiva
3. Ejercicios para recuperación de brazo y hombro
4. Ejercicios de respiración profunda para promover flujo linfático y venoso
5. Cuidados de piel

Dividida en dos fases:

- Fase aguda o intensiva: objetivo es la reducción del volumen
- Fase de mantenimiento: objetivo conservar y optimizar el resultado obtenido en la primera fase (cuidados de piel, ejercicios, mecanismos de compresión externa y drenaje linfático manual cuando sea necesario)

Terapia de compresión

Se realiza con uso de vendajes multicapa, drenaje linfático manual, uso de bombas de compresión neumática intermitente, uso de prendas elásticas que ejercen un mecanismo de compresión externa de forma uniforme, que de acuerdo a la severidad del linfedema se hace la prescripción (66).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), se establece una clasificación de acuerdo a la severidad(67):

Estado 0	**Latente**	**Existe daño de los vasos linfáticos sin ser aparente en la evaluación clínica**
Estado 1	Espontáneamente reversible	Fase de edema con fóvea Con la elevación de la extremidad usualmente reduce al tamaño normal
Estado 2	Espontáneamente irreversible	Tejido con consistencia esponjosa por el incremento de fibrosis, y es considerado edema sin fóvea La extremidad empieza a endurecerse y a aumentar de tamaño
Estadio 3	Elefantiasis linfostática	Edema irreversible con endurecimiento, fibrosis.

Para el tratamiento del Linfedema (61, 62, 67, 68) existen diferentes estrategias para el manejo de esta complicación frecuente en cáncer de mama, se considera una de las más importantes la educación al paciente además de la detección temprana, con una evaluación oportuna por un profesional capacitado.

Por tal motivo, en primera instancia se debe orientar la intervención con carácter preventivo, sin embargo cuando ya se está frente al Síndrome de Linfedema los objetivos del tratamiento, son:

- Proveer educación al paciente
- Reducir y prevenir empeoramiento del Linfedema
- Prevenir infección
- Ayudar al paciente a modular los efectos psicológicos reactivos

Recomendación

110. Antes de dar inicio a los tratamientos todas las pacientes con cáncer de mama deben ser valoradas por el equipo de

Recomendación
rehabilitación para el conocimiento del estado basal funcional y definir las características de intervención según los potenciales riesgos funcionales o de discapacidad. *Punto de buena práctica clínica.*
111. Se deben definir los objetivos en rehabilitación en conjunto con el grupo de profesionales tratantes, teniendo en cuenta los límites que impone la enfermedad además de las necesidades particulares de la persona con diagnóstico de cáncer de mama según los tratamientos que haya recibido o estén pendientes. *Punto de buena práctica clínica.*
112. Para el diagnóstico del síndrome de linfedema asociado al cáncer de mama con tratamiento de mastectomía unilateral, cuadrantectomía más vaciamiento ganglionar axilar o ganglio centinela, se deben tomar medidas en diferentes niveles del segmento corporal comprometido obteniendo puntos de referencia anatómicos, se deberá tener como parámetro de comparación el lado contralateral o no afectado. Una diferencia mayor o igual a 2cm en una o más mediciones hace el diagnóstico. *Punto de buena práctica clínica.*
113. Para el diagnóstico del síndrome de linfedema asociado al cáncer de mama con tratamiento de mastectomía bilateral se deben tomar medidas en diferentes niveles del segmento corporal comprometido obteniendo puntos de referencia anatómicos, se deberá tener como parámetro de comparación el lado del cual no se hizo vaciamiento ganglionar. Una diferencia mayor o igual a 2cm en una o más mediciones hace el diagnóstico. *Punto de buena práctica clínica.*
114. Para el diagnóstico del síndrome de linfedema asociado al cáncer de mama con tratamiento de mastectomía bilateral más vaciamiento ganglionar bilateral se deben tomar medidas en diferentes niveles del segmento corporal comprometido obteniendo puntos de referencia anatómicos. El parámetro de comparación es la medida previa a la intervención quirúrgica. De no tenerla es importante la valoración de características clínicas, cambios en consistencia de los tejidos y sintomatología referida. *Punto de buena práctica clínica.*

La terapia física y ocupacional puede facilitar la recuperación de los arcos de movilidad del hombro, promover el fortalecimiento muscular de los miembros superiores, disminuir el dolor, y reducir el edema, incluyendo el linfedema.

Otros de los síndromes dolorosos que se encuentran son:

- Disfunción de hombro secundaria (59, 60), producto de la alteración biomecánica de músculos que han sido manipulados durante el procedimiento quirúrgico además de las posturas durante y posterior a procedimiento.
- Alteraciones en sensibilidad y/o motoras con probable dolor neuropático como efecto adverso de medicamentos utilizados en quimioterapia y/o tratamiento quirúrgico - radioterapia y/o progresión de la enfermedad (59, 60).

En síndrome doloroso secundario a enfermedad metastásica a hueso (57-59, 69)es importante la aproximación terapéutica en rehabilitación, con los objetivos:

- Modular dolor
- Disminuir riesgo de fracturas patológicas
- Facilitar recuperación de independencia funcional

Referencias

1. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. Lancet. 1999 Apr;353(9159):1119-26. PubMed PMID: 10209974. eng.
2. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Oct;24(30):4888-94. PubMed PMID: 17015884. eng.
3. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Aug;65(5):1353-60. PubMed PMID: 16765531. eng.
4. Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Møller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Br J Cancer. 2005 Sep;93(6):627-32. PubMed PMID: 16136052. Pubmed Central PMCID: PMC2361615. eng.
5. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? J Clin Oncol. 2003 Oct;21(20):3792-7. PubMed PMID: 14551298. eng.
6. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. J Clin Oncol. 2003 Feb;21(3):555-63. PubMed PMID: 12560449. eng.
7. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. Br J Cancer. 2004 Apr;90(7):1343-8. PubMed PMID: 15054452. Pubmed Central PMCID: PMC2409668. eng.
8. Ampil FL, Burton GV, Li BD, Mills GM. Radiotherapy with and without chemotherapy after breast conservation surgery for early stage breast cancer: a review of timing. Eur J Gynaecol Oncol. 1999;20(4):254-7. PubMed PMID: 10475116. eng.
9. Mosunjac M, Park J, Strauss A, Birdsong G, Du V, Rizzo M, et al. Time to treatment for patients receiving BCS in a public and a private university hospital in Atlanta. Breast J. 2012 2012 Mar-Apr;18(2):163-7. PubMed PMID: 22239743. eng.
10. Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I, Søndergaard J, Olesen F. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients. BMC Health Serv Res. 2011;11:284. PubMed PMID: 22027084. Pubmed Central PMCID: PMC3217887. eng.
11. Montazeri A, Ebrahimi M, Mehrdad N, Ansari M, Sajadian A. Delayed presentation in breast cancer: a study in Iranian women. BMC Womens Health. 2003 Jul;3(1):4. PubMed PMID: 12846932. Pubmed Central PMCID: PMC166160. ENG.
12. National Institute for Clincal E. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
13. Ferdaus R, Kim MS, Larson JS. Health disparity: time delay in the treatment of breast cancer in Louisiana. J Health Hum Serv Adm. 2011;34(3):302-24. PubMed PMID: 22359844. eng.
14. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Aug;79:91-102. PubMed PMID: 20615725. eng.
15. Whelan T, Olivotto I, Levine M, Cancer HCsSCoCPGftCaToB. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). CMAJ. 2003 Feb;168:437-9. PubMed PMID: 12591786. eng.
16. Adamowicz K, Marczewska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. Cancer Treat Rev. 2009 Aug;35(5):409-16. PubMed PMID: 19464806. eng.
17. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. 2001 Mar;2:133-40. PubMed PMID: 11902563. eng.
18. McPherson K. Epidemiology on trial--confessions of an expert witness. Lancet. 2002 Sep;360:889-90. PubMed PMID: 12354468. eng.
19. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002 Jun;346(26):2025-32. PubMed PMID: 12087137. eng.
20. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Compas B, Dudley MM, Fleishman S, et al. Distress management. J Natl Compr Canc Netw. 2010 Apr;8(4):448-85. PubMed PMID: 20410337. eng.
21. Fernández R, Ruíz M. Hans J Eysenck, un rebelde con causa. Revista de Psicología General y Aplicada. 1997;50(4):447-64.
22. Wiesner C. Deterinnantes psicológicos, clínicos y sociales del diagnóstico temprano de cáncer de mama en Bogotá, Colombia. Revis Colomb Cancerol. 2007;11(1).
23. Brainsky Lerer S, Escudero Christiansen C, Santacruz Oleas LH. Algunas observaciones sobre la estructura psicológica de pacientes afectadas de cancer del seno.
24. Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. J Pain Symptom Manage. 2012 Apr;43:747-58. PubMed PMID: 22088804. eng.
25. Carr D, Goudas L, Lawrence D, Pirl W, Lau J, DeVine D, et al. Management of cancer symptoms: pain, depression, and fatigue. Evid Rep Technol Assess (Summ). 2002 Jul(61):1-5. PubMed PMID: 12187571. eng.
26. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. Cancer. 2003 Jun;97:2919-25. PubMed PMID: 12767108. eng.
27. Miller K, Massie MJ. Depression and anxiety. Cancer J. 2006 2006 Sep-Oct;12:388-97. PubMed PMID: 17034675. eng.
28. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med. 2000 Jul;160:2101-7. PubMed PMID: 10904452. eng.
29. Bultz BD, Carlson LE. Emotional distress: the sixth vital sign--future directions in cancer care. Psychooncology. 2006 Feb;15:93-5. PubMed PMID: 16444764. eng.
30. Brown KW, Levy AR, Rosberger Z, Edgar L. Psychological distress and cancer survival: a follow-up 10 years after diagnosis. Psychosom Med. 2003 2003 Jul-Aug;65:636-43. PubMed PMID: 12883115. eng.
31. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004 (32):57-71. PubMed PMID: 15263042. eng.
32. Holland JC, Breitbart W. Psycho-oncology. New York: Oxford University Press; 1998. xxiv, 1189 p. p.

33. Kadan-Lottick NS, Vanderwerker LC, Block SD, Zhang B, Prigerson HG. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: a report from the coping with cancer study. Cancer. 2005 Dec;104(12):2872-81. PubMed PMID: 16284994. Pubmed Central PMCID: PMC1459283. eng.
34. Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening. Needs, models, and methods. J Psychosom Res. 2003 Nov;55(5):403-9. PubMed PMID: 14581094. eng.
35. Adler N, NEK P. Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs.: Institute of Medicine (IOM); 2008.
36. Bultz BD, Carlson LE. Emotional distress: the sixth vital sign in cancer care. J Clin Oncol. 2005 Sep;23(26):6440-1. PubMed PMID: 16155033. eng.
37. Holland JC, Bultz BD, (NCCN) NcCN. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. J Natl Compr Canc Netw. 2007 Jan;5(1):3-7. PubMed PMID: 17323529. eng.
38. Fallowfield L, Hall A, Maguire GP, Baum M. Psychological outcomes in women with early breast cancer. BMJ. 1990 Dec;301(6765):1394. PubMed PMID: 2271895. Pubmed Central PMCID: PMC1664540. eng.
39. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994 (16):191-7. PubMed PMID: 7999464. eng.
40. de Haes JC, Welvaart K. Quality of life after breast cancer surgery. J Surg Oncol. 1985 Feb;28(2):123-5. PubMed PMID: 3881629. eng.
41. Munro AJ, Biruls R, Griffin AV, Thomas H, Vallis KA. Distress associated with radiotherapy for malignant disease: a quantitative analysis based on patients perceptions. Br J Cancer. 1989 Sep;60(3):370-4. PubMed PMID: 2789944. Pubmed Central PMCID: PMC2247172. eng.
42. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. J Clin Oncol. 1998 Feb;16(2):501-14. PubMed PMID: 9469334. eng.
43. Manne S, Girasek D, Ambrosino J. An evaluation of the impact of cosmetics class on breast cancer patients. Journal of Psychosocial Oncology. 1994;12(1).
44. Faul LA, Jim HS, Williams C, Loftus L, Jacobsen PB. Relationship of stress management skill to psychological distress and quality of life in adults with cancer. Psychooncology. 2010 Jan;19(1):102-9. PubMed PMID: 19253915. eng.
45. Ryhänen AM, Siekkinen M, Rankinen S, Korvenranta H, Leino-Kilpi H. The effects of Internet or interactive computer-based patient education in the field of breast cancer: a systematic literature review. Patient Educ Couns. 2010 Apr;79(1):5-13. PubMed PMID: 19744817. eng.
46. Back AL, Arnold RM, Baile WF, Tulsky JA, Fryer-Edwards K. Approaching difficult communication tasks in oncology. CA Cancer J Clin. 2005 2005 May-Jun;55(3):164-77. PubMed PMID: 15890639. eng.
47. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist. 2000;5(4):302-11. PubMed PMID: 10964998. eng.
48. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. J Clin Oncol. 2012 Jan;30(3):274-81. PubMed PMID: 22184379. eng.
49. Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. Clin Neuropsychol. 2006 Feb;20(1):76-89. PubMed PMID: 16410227. eng.
50. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. J Clin Oncol. 2010 Oct;28(29):4434-40. PubMed PMID: 20837957. Pubmed Central PMCID: PMC2988635. eng.
51. Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2012 Feb;12(2):255-69. PubMed PMID: 22316373. eng.
52. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006 Jun;24(18):2917-31. PubMed PMID: 16651642. eng.
53. Hill J, Holcombe C, Clark L, Boothby MR, Hincks A, Fisher J, et al. Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. Psychol Med. 2011 Jul;41(7):1429-36. PubMed PMID: 20942992. eng.
54. Van Esch L, Roukema JA, Ernst MF, Nieuwenhuijzen GA, De Vries J. Combined anxiety and depressive symptoms before diagnosis of breast cancer. J Affect Disord. 2012 Feb;136(3):895-901. PubMed PMID: 21975139. eng.
55. Jacobsen PB, Wagner LI. A new quality standard: the integration of psychosocial care into routine cancer care. J Clin Oncol. 2012 Apr;30(11):1154-9. PubMed PMID: 22412134. eng.
56. Howell D, Mayo S, Currie S, Jones G, Boyle M, Hack T, et al. Psychosocial health care needs assessment of adult cancer patients: a consensus-based guideline. Support Care Cancer. 2012 May. PubMed PMID: 22581015. ENG.
57. Franklin DJ. Cancer rehabilitation: challenges, approaches, and new directions. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2007 Nov;18(4):899-924, viii. PubMed PMID: 17967368. eng.
58. Stubblefield MD. Cancer rehabilitation. Semin Oncol. 2011 Jun;38(3):386-93. PubMed PMID: 21600368. eng.
59. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens MR. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Mar;149(1):3-9. PubMed PMID: 20018422. eng.
60. Silver JK. Rehabilitation in women with breast cancer. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2007 Aug;18(3):521-37, x. PubMed PMID: 17678765. eng.
61. Korpan MI, Crevenna R, Fialka-Moser V. Lymphedema: a therapeutic approach in the treatment and rehabilitation of cancer patients. Am J Phys Med Rehabil. 2011 May;90(5 Suppl 1):S69-75. PubMed PMID: 21765266. eng.
62. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F, Campisi C, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. Am J Med. 2012 Feb;125(2):134-40. PubMed PMID: 22269614. eng.
63. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. Cancer. 2010 Nov;116(22):5138-49. PubMed PMID: 20665892. eng.
64. Cheifetz O, Haley L, Action BC. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. Can Fam Physician. 2010 Dec;56(12):1277-84. PubMed PMID: 21375063. Pubmed Central PMCID: PMC3001918. eng.

65. Stamatakos M, Michael S, Stefanaki C, Charikleia S, Kontzoglou K, Konstantinos K. Lymphedema and breast cancer: a review of the literature. Breast Cancer. 2011 Jul;18(3):174-80. PubMed PMID: 21331463. eng.
66. Poage E, Singer M, Armer J, Poundall M, Shellabarger MJ. Demystifying lymphedema: development of the lymphedema putting evidence into practice card. Clin J Oncol Nurs. 2008 Dec;12(6):951-64. PubMed PMID: 19064389. eng.
67. Leduc O, Leduc A. Rehabilitation protocol in upper limb lymphedema. Ann Ital Chir. 2002 2002 Sep-Oct;73(5):479-84. PubMed PMID: 12704986. eng.
68. Petruseviciene D, Krisciūnas A, Sameniene J. [Efficiency of rehabilitation methods in the treatment of arm lymphedema after breast cancer surgery]. Medicina (Kaunas). 2002;38(10):1003-8. PubMed PMID: 12532709. lit.
69. Bunting RW, Shea B. Bone metastasis and rehabilitation. Cancer. 2001 Aug;92(4 Suppl):1020-8. PubMed PMID: 11519029. eng.

Capítulo 9

Evaluación económica

9.1 Priorización recomendaciones
9.2 Metodología evaluaciones económicas
9.3 Estimación de costos
9.4 Modelo historia natural cáncer de mama
9.5 Estudio de costo-efectividad tamización en cáncer de mama
9.6 Estudio de costo-efectividad de trastuzumab en cáncer de mama temprano
9.7 Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama temprano
9.8 Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama avanzado
9.9 Estudio de costo-efectividad de las terapias anti HER 2+ en cáncer de mama avanzado
9.10 Estudio de costo efectividad de los bifosfonatos en cáncer de mama avanzado con metástasis óseas
9.11 Análisis de costo-efectividad de intervenciones en cáncer de mama usando la metodología CHOICE

9. Evaluación económica

9.1 Priorización recomendaciones

El amplio número de intervenciones y procedimientos que son considerados en el marco de una Guía de Práctica Clínica, hace necesaria la priorización de las recomendaciones que serán sujetas a evaluaciones económicas, éste ejercicio fundamental que tiene como objetivo la demarcación cuidadosa y detallada de las alternativas que por sus características específicas, requieren el desarrollo de dicho análisis.

De esta manera, y atendiendo a la recomendación descrita en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (1), como documento base en la realización de la presente Guía, se llevó a cabo un proceso de priorización del que se obtuvo como resultado, el número de alternativas que serán objeto de evaluación económica para la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama.

La primera fase del proceso de priorización fue desarrollada de manera independiente por el Grupo desarrollador (GD) y el Grupo gestor (GG). Cada uno de ellos, según los criterios establecidos por la Guía metodológica (1), dio una calificación cualitativa al grado de prioridad en la realización de una evaluación económica respecto a cada una de las recomendaciones asociadas a las preguntas formuladas para la guía.

Para dar cumplimiento a los objetivos de dicha actividad, se diseñó un formulario electrónico en Access, basado en las herramientas 20 (Matriz para el GDG) y 21 (Matriz para el GG) propuestas por la Guía Metodológica(1), en donde se encuentran reunidas cada una de las preguntas clínicas generadas (Paso 6: Formulación de las preguntas y Paso 7: Definición de los desenlaces) y sus respectivas recomendaciones (Paso 14: Formulación de Recomendaciones), de manera que luego de examinar los criterios de priorización, se pudiera establecer una recomendación cualitativa a cerca de la realización de una evaluación económica para cada una de las recomendaciones.

En el caso del GDG, la herramienta electrónica (Herramientas 20. Matriz para el GDG) fue distribuida entre sus miembros, específicamente el equipo de evaluaciones económicas para la Guía de Practica Clínica en Cáncer de Mama, con el propósito de que cada integrante desarrollara el ejercicio individualmente y bajo los siguientes criterios:

Los criterios para no realizar evaluaciones económicas fueron:

1. Ésta ya ha sido realizada en el contexto local y publicada en la literatura.
2. No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas.
3. La opción más efectiva también es la que cuesta menos.
4. Solo existe una alternativa.

Los criterios para realizar evaluaciones económicas fueron:

1. Hay mucha variación en la práctica clínica actual.
2. Hay evidencia de buena calidad en desenlaces finales en salud (ej. reducción de la mortalidad) para las alternativas en comparación.
3. Hay mucha incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad de la alternativa clínica en cuestión.
4. El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud (ej. vacunas).
5. El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el

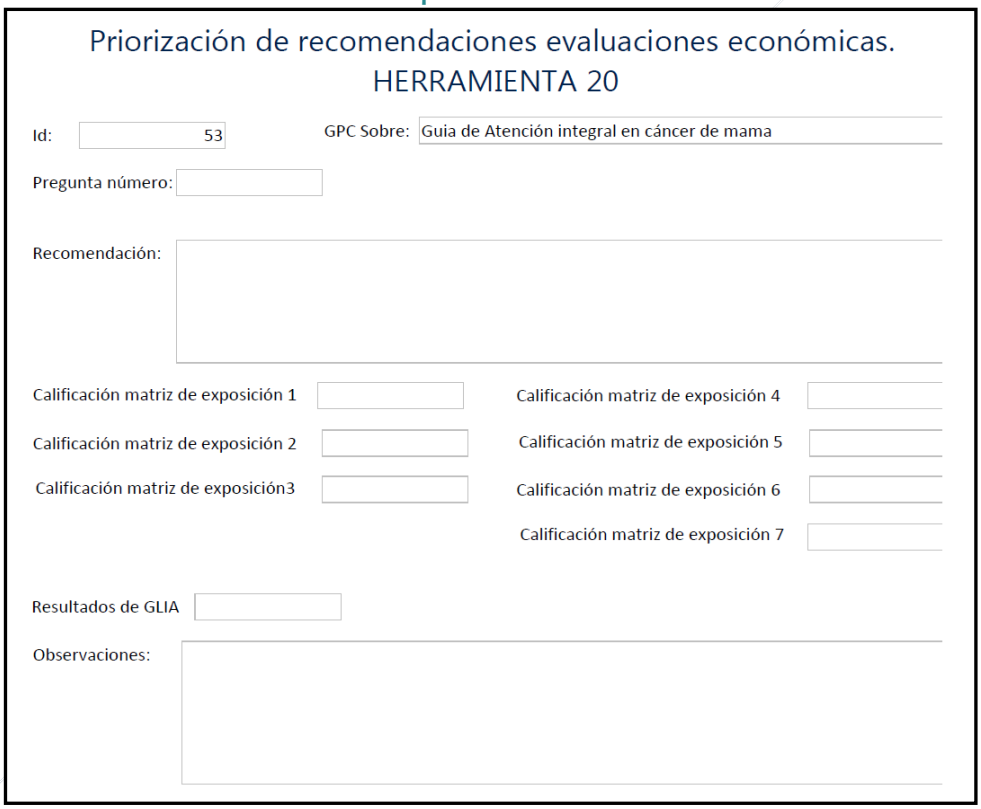
presupuesto del sistema de salud (ej. tratamientos para cáncer terminal).

Cada una de las recomendaciones fue calificada como de alta, moderada o baja prioridad, según los criterios establecidos en la guía metodológica:

- A: Alta prioridad: efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia. Ej.: Efectividad demostrada por meta análisis y ensayos clínicos de alta calidad.
- M: Moderada prioridad: evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.
- B: Baja prioridad: ausencia de efectividad y eficacia con alta calidad de evidencia. Resultados de efectividad con evidencia de muy baja calidad.

Posteriormente, se llevaron a cabo dos sesiones de trabajo, en las que se examinaron los resultados y se discutieron los las discrepancias, generando una nueva y única herramienta que reúne el concepto unificado de todo el grupo. En la figura 9.1 se muestra el formulario electrónico diseñado para la herramienta 20

Figura 9.1. Formulario electrónico HERRAMIENTA 20. Matriz para el GDG: priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas


Priorización de recomendaciones evaluaciones económicas.
HERRAMIENTA 20

Id: 53 GPC Sobre: Guia de Atención integral en cáncer de mama

Pregunta número:

Recomendación:

Calificación matriz de exposición 1
Calificación matriz de exposición 2
Calificación matriz de exposición3
Calificación matriz de exposición 4
Calificación matriz de exposición 5
Calificación matriz de exposición 6
Calificación matriz de exposición 7

Resultados de GLIA

Observaciones:

La herramienta 20 incluyó 29 formularios en total, que representaron el número de preguntas clínicas que fueron generadas. Los formularios cuentan con un consecutivo para dar seguimiento a cada registro, seguido del nombre de la Guía objeto de priorización. El siguiente ítem del formulario, describe la pregunta clínica y el número que le haya sido asignado en la formulación previamente establecida por el grupo desarrollador (Cada formulario corresponde a una pregunta). La siguiente casilla registra la o las recomendaciones generadas para dicha pregunta, el nivel de evidencia y el grado de recomendación de cada una de ellas. Se dispone también de varias casillas de calificación, matriz de exposición, en caso de haber más de una recomendación y un espacio final para observaciones.

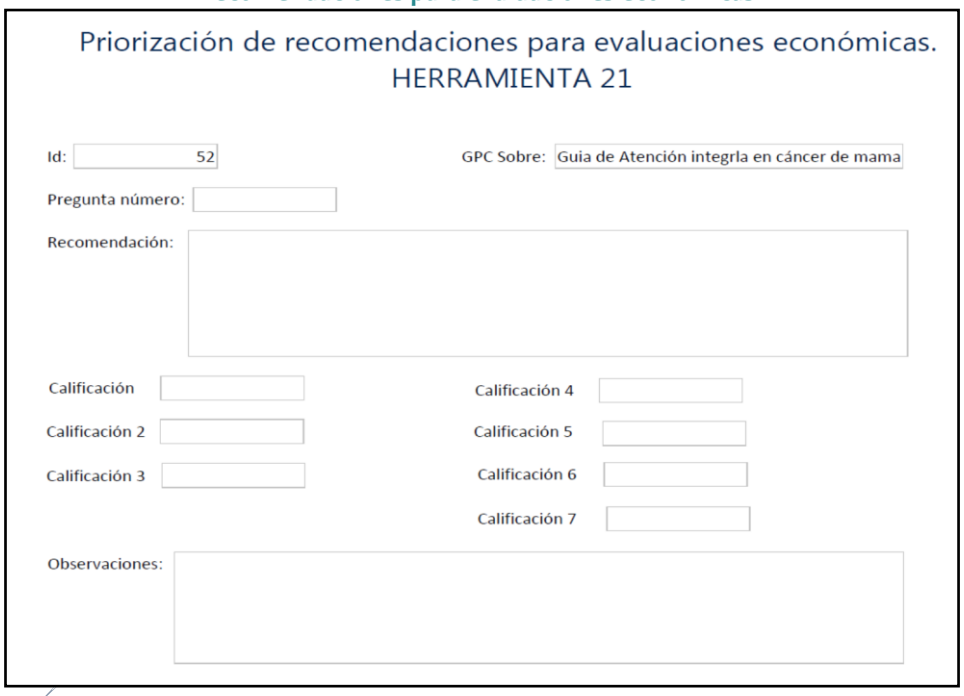
Dentro del formulario, tal como lo recomienda la guía metodológica, se muestra un ítem dirigido a

la calificación GLIA para cada recomendación generada, sin embargo, el diligenciamiento de dicho requerimiento, no fue llevado a cabo dado que para obtener una calificación objetiva en cuanto a la implementación de determinada alternativa, es necesaria la opinión y el conocimiento de diferentes actores del sistema que puedan ofrecer argumentos sólidos y estructurados al respecto y como se mencionó previamente, la herramienta 20 fue desarrollada específicamente por el grupo económico de la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama.

Por su parte, el Grupo gestor GG (Ministerio de la protección social), desarrolló de forma independiente la herramienta 21 (Matriz para el grupo gestor) bajo los criterios establecidos por la guía metodológica para este caso, que incluyen el impacto en el Sistema de Salud, y el grado en que la recomendación está siendo otorgada en el contexto del SGSSS mediante mecanismos de excepción como el Comité Técnico Científico CTC y la Tutela.

La herramienta 21 cuenta con el mismo número de formularios que la herramienta 20, así como con los ítems descritos previamente, lo cual hace que la diferencia en el diligenciamiento de ambas herramientas obedezca fundamentalmente a los criterios para otorgar el grado de prioridad del análisis económico para cada recomendación. En la figura 9.2 se muestra la herramienta 21.

Figura 9.2. Formulario electrónico HERRAMIENTA 21. Matriz para el grupo gestor: priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas.


Priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas.
HERRAMIENTA 21

Id: 52
GPC Sobre: Guia de Atención integrla en cáncer de mama
Pregunta número:
Recomendación:
Calificación
Calificación 2
Calificación 3
Calificación 4
Calificación 5
Calificación 6
Calificación 7
Observaciones:

Una vez cada uno de los grupos diligenció de forma independiente los formularios correspondientes, se programó una reunión entre ambas partes con el objetivo de presentar los resultados y discutir las discrepancias generadas de manera que tras la exposición fundamentada de los argumentos técnicos y científicos que dieron lugar a las respectivas calificaciones se alcanzara un acuerdo respecto al grado de prioridad.

El consenso entre ambas partes fue igualmente consignado en un formulario diseñado específicamente con este objetivo (Ver figura 9.3).

Figura 9.3. Formulario electrónico. HERRAMIENTA 22. Matriz de consenso priorización de recomendaciones para la evaluación económica.

Matriz de consenso priorización de recomendaciones para evaluacio económicas. HERRAMIENTA 22

Id: 30 GPC Sobre: Guia de Atención integral en cáncer

Pregunta número:

Recomendación:

Calificación GG Calificación GD Calificación final

Observaciones:

333

Cada formulario diligenciado, constituye un registro individual que hace parte de una gran base de datos en donde se guarda la información reunida a través de todo el proceso de priorización por cada una de las herramientas diligenciadas.

De esta forma se dio por finalizado el proceso de priorización de las evaluaciones económicas para la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama que como resultado, se estableció la necesidad de realizar un total de seis evaluaciones económicas que son relacionadas a continuación.

Los reportes completos, formularios, y base de datos están disponibles para su consulta en la página web dispuesta para el seguimiento del desarrollo de las Guías de atención que adelanta el Instituto Nacional de Cancerología:
http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=480&conID=1191

En la tabla 9.1 se muestran las recomendaciones que fueron priorizadas para evaluación económica

TABLA 9.1. Recomendaciones priorizadas para evaluación económica

Pregunta número	Recomendación	GG	GDG	Consenso
¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización de cáncer de mama en la población general?	Se recomienda realizar tamización de oportunidad (no organizada: en cualquier momento en el que una mujer mayor de 50 a 69 años acuda al sistema de salud), mediante mamografía de dos proyecciones. 1 B	B	B	Inicialmente no se había priorizado. Sin embargo, en la socialización de las recomendaciones de la guía, los participantes manifestaron la necesidad de realizar la evaluación económica
¿Cuál es el beneficio de trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo?	1. Se recomienda administración de trastuzumab secuencial a la administración de antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER 2 positivo.1A 2. Administrar trastuzumab durante 1	A	A	Alta

Pregunta número	Recomendación	GG	GDG	Consenso
	año o hasta la recurrencia de la enfermedad (el que primero ocurra). 1A 3. No existe contraindicación para la administración de trastuzumab con taxanos, radioterapia u hormonoterapia. RECOMENDACIÓN DE EXPERTOS 4. Evaluar la función cardiaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab.1A 5. No administrar trastuzumab si - la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es del 50% o menos. - Existe historia documentada de falla cardiaca congestiva - Arritmias no controladas - Enfermedad coronaria sintomática - HTA no controlada - Enfermedad valvular clínicamente significativa.1A 6. Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección cada 3 meses. Debe suspender trastuzumab si la FEVI se reduce 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, inclusive si la paciente se encuentra asintomatica.1A 7. Se puede reiniciar trastuzumab si se recupera la FEVI			
31. ¿Cuáles son las estrategias de terapia hormonal adyuvante en pacientes pos menopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo?	1. En pacientes pos menopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo está indicado el uso de inhibidor de aromatasa en algún momento del tratamiento como parte del tratamiento adyuvante en aquellas pacientes con compromiso ganglionar.1A 2. En pacientes pos menopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo se recomienda tamoxifeno en pacientes sin compromiso ganglionar.1A 3. En pacientes pos menopáusicas receptor hormonal positivo se recomienda terapia endocrina adyuvante con - Tamoxifeno por 5 años - ó anastrazol o letrozol por 5 años - ó tamoxifeno 2 a 3 años seguido de inhibidor de aromatasa hasta completar tiempo total de terapia hormonal 5 años. - ó inhibidor de aromatasa por 2 años seguido de tamoxifeno hasta completar 5 años de terapia hormonal 1A 4. En mujeres pos menopáusicas receptor hormonal positivo con ganglios positivos quienes han completado 5 años con tamoxifeno se debe considerar extender la terapia con inhibidores de aromatasa por 5 años 1A	A	A	Alta
46. ¿Cuál es la terapia de primera línea en manejo de cáncer de mama metastásico (terapia endocrina o	1. En pacientes pos menopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo la terapia hormonal de primera línea debe ser inhibidores de aromatasa. 1C	A	A	Alta

Pregunta número	Recomendación	GG	GDG	Consenso
quimioterapia)?				
49. ¿Cuál es la terapia antiHER2 más efectiva en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión?	1. En pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo sin terapia dirigida anti HER 2 previa se recomienda el uso de Trastuzumab asociado o no a antraciclinas o a terapia endocrina, siempre que no exista contraindicación para su uso. 1A 2. En pacientes que ya recibieron trastuzumab en escenario neo adyuvante o adyuvante y progresa la enfermedad se puede reiniciar trastuzumab 1B 3. En pacientes que están recibiendo trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad se desconoce cuál es la secuencia optima de agentes anti HER 2. Se puede cambiar a otro agente anti HER 2, continuar trastuzumab o combinar agentes antiHER 2. 1B	A	A	Alta
50. ¿Cuál es el manejo de la enfermedad metastásica ósea?	1. Administrar bifosfonatos de manera rutinaria, usados en combinación con otra terapia sistémica en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas múltiples o metástasis óseas líticas sintomáticas. 1A 2. Todas las pacientes deben tener valoración odontológica previa al inicio de tratamiento con bifosfonatos GDG 3. En pacientes con TFG n menor a 30 ml/ min, o con reacción de hipersensibilidad a bifosfonatos considerar uso de denosumab 1A 4. Hasta el momento el esquema óptimo y la duración del tratamiento con bifosfonatos son desconocidos GDG 5. En pacientes con metástasis óseas y dolor o metástasis óseas que pongan en peligro a la paciente, la radioterapia es el tratamiento de elección y se debe ofrecer a las pacientes cuando sea posible 1A 6. Se recomienda radioterapia externa en una fracción única de 8Gy.1A 7. Todas las pacientes con riesgo de fractura de huesos largos deben ser evaluadas por un ortopedista para considerar cirugía profiláctica. GDG 8. Todas las pacientes deben recibir suplencia de calcio y vitamina D.1ª	A	A	Alta

9.2 Metodología evaluaciones económicas

Revisión sistemática

De acuerdo a lo recomendado en el manual metodológico se realizó una revisión sistemática de la literatura para cada una de las preguntas económicas. Se desarrollaron estrategias de búsqueda para las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane (HTA, NHS Economic Evaluation Database) y EconLit (CSA). En los informes de las tecnologías evaluadas se muestran las estrategias de búsqueda usadas para cada una de las bases.

De los artículos identificados en la búsqueda, se hizo una primera selección basada en la lectura de los títulos, donde se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente, se realizó la lectura del resumen y se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían los de exclusión para cada una de las tecnologías evaluadas. Los artículos seleccionados fueron revisados en texto completo y calificados, para evaluar la validez interna, usando la plantilla de lectura crítica de literatura económica correspondiente a la Herramienta 19 de la Guía Metodológica (1)

La revisión de la literatura económica para esta guía, tuvo un objetivo diferente a una revisión sistemática de literatura de estudios clínicos, debido a la heterogeneidad existente en las metodologías, reporte de resultados y unidades de efectividad de las evaluaciones económicas, no existe un desarrollo de síntesis o meta-análisis de resultados económicos en la literatura científica. De otro lado, los resultados de una evaluación económica no son adaptables al contexto local porque los modelos de evaluación económica no incorporan la diferencia en precios relativos entre diferentes países. Por lo tanto, el propósito de evaluar tales artículos con la Herramienta 19 fue el de proporcionar información acerca de los modelos utilizados en los análisis, de los supuestos utilizados en el diseño de esos modelos, datos de eficacia de las intervenciones y de las dificultades encontradas en el desarrollo de los estudios, que sirvieron de mecanismo de retroalimentación para el desarrollo de las evaluaciones económicas de esta guía.

Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico este paso incluyó la identificación y descripción de:

1. Ámbito de comparación de la evaluación económica
2. Población objetivo
3. Perspectiva de análisis a ser adoptada
4. Horizonte temporal
5. Opciones de salud consideradas
6. Consecuencias en salud
7. Datos clínicos
8. Costos asociados
9. Presentación de los resultados

Ámbito de comparación

Como lo recomienda el manual metodológico el ámbito de comparación fue intra patología, que para la presente guía fue el cáncer mama. Debido a que existen estrategias que afectan diferentes puntos de la historia natural del cáncer de mama, desde estrategias de prevención secundaria (tamización) y estrategias una vez se ha desarrollado la enfermedad (cirugía, terapias adyuvantes y terapias para estados avanzados); el ámbito de comparación seleccionado permitió evaluar y comparar estas estrategias.

Población objetivo

Para esta guía se distinguieron dos poblaciones objetivo dependiendo del tipo de intervención. Para intervenciones de prevención secundaria, la población objetivo son las mujeres adultas sin cáncer y sin antecedente de cáncer mama familiar; esta población se beneficiaría de las intervenciones en mención (disminución en el riesgo de enfermar por cáncer de mama en estados avanzados). La segunda población objetivo correspondió a los enfermos de cáncer, la cual a su vez se subdividió en dos grupos: los pacientes con cáncer temprano para los cuales aplicarían estrategias como la cirugía y las terapias adyuvantes y los pacientes en estados avanzados para los cuales aplicarían estrategias de tratamiento y cuidado para cáncer avanzado.

Perspectiva de análisis a ser adoptada

La perspectiva del análisis fue la del tercero pagador. Ésta perspectiva solo incluye los costos directos en que incurre el sistema de salud. Una perspectiva más amplia como la social no fue adoptada debido a la falta de información y a las dificultades técnicas para estimarla.

Horizonte temporal

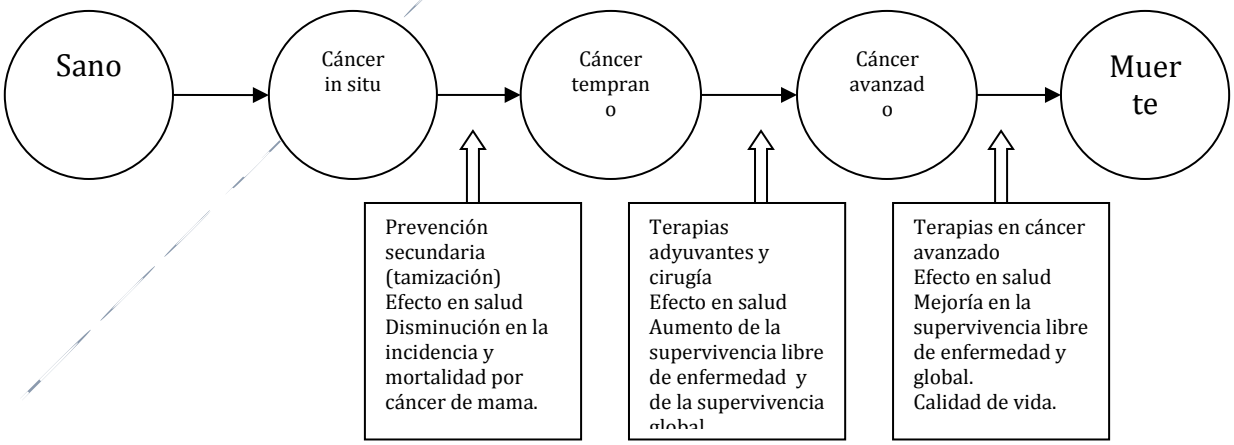
El horizonte temporal fue la expectativa de vida de las mujeres colombianas (76 años). Al ser el cáncer una enfermedad crónica en la cual los eventos pueden ocurrir después de terminados los tratamientos en evaluación se debe usar un horizonte temporal lo suficientemente largo para poder evaluar todos los posibles desenlaces asociados a la enfermedad y a las intervenciones.

La longitud en años del horizonte temporal dependió de la intervención evaluada, para las intervenciones de prevención secundaria el horizonte fue de alrededor de 20 a 30 años (la edad de inicio de la tamización para cáncer de mama es 50 años). Para el caso de los tratamientos en cáncer temprano el horizonte fue de alrededor de 20 años y para los tratamientos en estados avanzados de la enfermedad fue de mínimo 5 años. Estos tiempos fueron suficientes para evaluar los desenlaces importantes para la evaluación, que son el tiempo a recaída (supervivencia libre de enfermedad) y el tiempo a muerte (supervivencia global).

Alternativas clínicas relevantes

La historia natural del cáncer de mama inicia desde lesiones in situ hasta cáncer invasor. Dentro de la historia natural de la enfermedad existen intervenciones de prevención secundaria y manejo del paciente que ya tiene la enfermedad modificando el curso de la misma, como se muestra en la figura 1:

Figura 9.4. Intervenciones dentro de la historia natural del cáncer de mama



Comparador

Las intervenciones fueron evaluadas en comparación con la alternativa (o alternativas), que tiene(n)mayor probabilidad de ser sustituidas por las intervenciones en la práctica real, para el caso colombiano las intervenciones incluidas en el Plan Obligatorio de Salud (POS). El tratamiento que se eligió como base de comparación fue de gran influencia en el estudio de evaluación económica. Para el cálculo, fue un requisito indispensable que la alternativa de referencia elegida fuera pertinente para el mismo grupo de pacientes y con la misma indicación que las intervenciones

en evaluación.

El grupo de evaluación económica, adicionalmente realizó la metodología de CHOICE propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2), la cual recomienda que la intervención evaluada debe ser comparada con el escenario nulo, que es el escenario en el cual la intervención y las intervenciones que interactúan con ésta no existen (el escenario nulo puede incluir otra serie de intervenciones que no estén relacionadas con la tecnología que se está evaluando). La ventaja de comparar con el escenario nulo, fue que permitió determinar para el cáncer de mama, enfermedad en la cual existen diferentes opciones de manejo (prevención secundaria o tratamiento), cuáles de éstas ofrecieron los mayores beneficios de salud por cada peso gastado y de esta forma determinar en cuales intervenciones se deberían priorizar los recursos.

Evaluación de los desenlaces

En las evaluaciones económicas se usaron desenlaces finales en salud, estos fueron la supervivencia libre de enfermedad expresada en años de vida ganados libres de enfermedad (AVGLE) y la supervivencia global expresada en años de vida ganados (AVG). En la tabla 1 se definen los desenlaces usados en las evaluaciones económicas:

TABLA 9.2. Desenlaces usados en las evaluaciones

Desenlace	Definición
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la recaída de la enfermedad o muerte por cualquier causa
Supervivencia global	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa

El manual metodológico recomienda el uso de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de efectividad de las intervenciones evaluadas; sin embargo, en el país no hay estudios que hayan calculado las utilidades de los diferentes estados de salud relacionados a cáncer de mama y debido a que las utilidades dependen del contexto en el cual se realizó la medición, no consideramos adecuado extrapolarlos de la literatura.

En el país se han realizados estudios de carga de enfermedad para los cuales se midieron los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)(3), de acuerdo a lo anterior consideramos que una medida común de efectividad adecuada para el país serían éstos. Está medida de efectividad es la recomendada por la OMS dentro de su manual para la realización de evaluaciones económicas(2). Los AVAD fueron usados en el análisis intra patología, el cual comprende el análisis conjunto de todas las intervenciones que fueron evaluadas en esta guía.

Datos clínicos

La información de eficacia y seguridad de las intervenciones en evaluación, fue extraída de los estudios que sustentan las recomendaciones realizadas para la guía de cáncer de mama. La metodología de la revisión sistemática se describe en el capítulo “Metodología general para la generación de recomendaciones clínicas”.

Los estudios que sustentan las recomendaciones, correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados con o sin meta-análisis y a ensayos clínicos aleatorizados. Para el cálculo de las probabilidades y las medidas de efecto (RR o HR), se identificaron primero las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con meta-análisis. Al tener meta-análisis, se contaba con una medida resumen de la eficacia y seguridad de la intervención en evaluación, que tiene en cuenta toda la evidencia disponible hasta la fecha de la revisión. Si se identificaba una revisión Cochrane, se privilegiaba esta sobre las otras, al tener esta organización una metodología sistemática y validada para la realización de este tipo de estudio, lo cual garantiza la calidad de las mismas. En caso de no encontrar una revisión sistemática se seleccionaban los

ensayos clínicos que sustentaban las recomendaciones y que reportaran los desenlaces de interés para la evaluación.

Identificación de costos

La perspectiva de las evaluaciones fue la del tercero pagador, por lo tanto solo se incluyeron costos directos costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos incluidos fueron: de las intervenciones en evaluación, los procedimientos de diagnóstico, los costos del tratamiento del cáncer de mama (cáncer invasor, local, regional y metastásico). Los costos asociados al tratamiento incluyen los costos actuales del personal asistencial, de los procedimientos quirúrgicos, de los tratamientos médicos y del tratamiento de las complicaciones. No se incluyeron costos de transporte, pérdida de productividad y costos futuros por otras condiciones de salud no asociadas a las intervenciones en evaluación. La metodología de la estimación de los costos se muestra en el capítulo estimación de los costos.

Presentación de los resultados

Se calcularon razones de costo efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI), definida esta última como el cociente entre la diferencia de los costos de las intervenciones en comparación y la diferencia de los efectos de éstas. Las formulas usadas para el cálculo de las razones son mostradas a continuación:

RCE = costo intervención / efecto intervención

RCEI= (costo intervención 1 – costo intervención 2) /(efecto intervención 1- efecto intervención 2)=$\Delta C/\Delta E$

En las evaluaciones en las que había más de una alternativa en comparación se construyó la frontera eficiente.
Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos construyendo curvas de aceptabilidad

Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB (4). De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad

9.3 Estimación costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos a través de protocolos de manejo y la literatura. La cantidad usada y la frecuencia de uso fueron estimadas a través de opinión de expertos. La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 y SOAT para los procedimientos y la información reportada el SISMED 2010 para los medicamentos. A continuación se explica en detalle cada uno de estos pasos.

Identificación

Se estimaron los costos del cáncer de mama para cada uno de los estadios de la enfermedad. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron protocolos de manejo del Instituto Nacional de Cancerología (INC) (1) e internacionales (guías del National Comprehensive Cancer Network NCCN)(2). Con los eventos generadores de costos identificados, se construyeron formatos de recolección de información, los cuales fueron validados por los expertos clínicos de la guía (mastología, oncología, radioterapia, cuidado paliativo y rehabilitación). La estructura de la información incluida, para cada estadio de la enfermedad, en los formularios se muestra a continuación:

- Diagnóstico
  - Consultas
  - Imágenes
  - Laboratorios clínicos
  - Procedimientos diagnósticos (ej. Biopsias)
- Diagnóstico de extensión
  - Consultas
  - Imágenes
  - Laboratorios clínicos
  - Procedimientos diagnósticos (ej. Biopsias)
- Tratamiento quirúrgico
  - Consultas
  - Exámenes pre quirúrgicos
  - Procedimientos quirúrgicos
  - Hospitalización
- Tratamiento oncológico
  - Consultas
  - Laboratorios clínicos
  - Esquemas de quimioterapia
  - Medicamentos antieméticos
- Tratamiento de radioterapia
  - Consultas
  - Esquemas de radioterapia
- Tratamiento de cuidado paliativo
  - Consultas
  - Procedimientos paliativos (Neurolisis)
  - Medicamentos para el control del dolor
  - Laboratorios clínicos
  - Imágenes
- Rehabilitación
  - Consultas
  - Procedimientos de rehabilitación
  - Terapias de rehabilitación
  - Imágenes
  - Electro diagnóstico
  - Ortesis

Cantidad y frecuencia de uso

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se uso la opinión de expertos.

El panel de expertos que se conformó, contó con el apoyo y la colaboración de 62 especialistas en diferentes áreas de manejo del cáncer de mama. La participación

de los profesionales que apoyaron este proceso, fue determinada previamente por la identificación de las ciudades del país en las que se presenta mayor carga de la enfermedad, así como los principales centros de atención en cada una de ellas, de manera que la información obtenida a través de los expertos clínicos de cada área fuese lo mas representativa posible. En la tabal 1 se muestra la conformación del panel de expertos

TABLA9.3. Conformación panel de expertos

Ciudad	Especialidad	Cantidad
Barranquilla	Cuidado paliativo	2
	Oncología	1
	Radioterapia	5
Bogotá	Cuidado paliativo	2
	Mastología	12
	Oncología	11
	Radioterapia	2
Bucaramanga	Mastología	4
	Radioterapia	1
Cali	Cuidado paliativo	2
	Oncología	2
	Radioterapia	6
	Rehabilitación	1
Cartagena	Mastología	3
	Oncología	2
Medellín	Cuidado paliativo	2
	Oncología	3
	Mastología	2
	Radioterapia	2
	Rehabilitación	1

La diferencia en el número de profesionales entre las diferentes ciudades y especialidades, obedece principalmente a la disponibilidad de expertos en algunas de las áreas de la atención integral del cáncer de mama. Se logró obtener la opinión en total de 8 especialistas en Cuidado paliativo, 19 Oncólogos, 12 Radioterapeutas, 21 Mastólogos y 2 Rehabilitadores que hacen parte de instituciones de amplio reconocimiento en cada una de las ciudades visitadas.

Para la agregación de la información, la cantidad y la frecuencia de uso fueron ponderadas de acuerdo al número de pacientes, del total para las cinco regiones visitadas, que corresponde a cada región como se muestra a continuación:

$$Q = \sum_{j=1}^{n} \sum_{i=1}^{k_j} q_{ij} * \frac{n_j}{N} * \frac{1}{k_j}$$

Donde

Q= cantidad ponderada
n = número de regiones(Costa Atlántica, Antioquia, Valle del Cauca, Bogotá y Santander)
q_{ij}= es la cantidad reportada en la i-ésima encuesta de la región j con $i = 1, 2,\ldots,k_j$ y $j=1,2,\ldots,n$
n_j= número de muertes por cáncer de mama para la región j
k_i= el número de encuestas para la región j

Como una aproximación al número de pacientes atendidas en cada región, fue usada la información

de las muertes por cáncer de mama reportadas para Colombia en el año 2008por el DANE.

Esta ponderación se realizó con el objetivo de que la información de las regiones con mayor número de casos pesara más y por lo tanto, reflejaría cuales son los procedimientos que en mayor frecuencia reciben las mujeres con cáncer de mama en el país.

La información de la frecuencia de uso y la adherencia a las intervenciones, fue ponderada de igual forma como se muestra a continuación:

$$F = \sum_{j=1}^{n} \sum_{i=1}^{k_j} f_{ij} * \frac{n_j}{N} * \frac{1}{k_j}$$

Donde

F= frecuencia ponderada
n = número de regiones (Costa Atlántica, Antioquia, Valle del Cauca, Bogotá y Santander)
f_{ij}= es la frecuencia reportada en la i-ésima encuesta de la región j con $i = 1, 2,\ldots,k_j$ y $j=1,2,\ldots,n$
n_j= número de muertes por cáncer de mama para la región j
k_i= el número de encuestas para la región j

$$A = \sum_{j=1}^{n} \sum_{i=1}^{k_j} a_{ij} * \frac{n_j}{N} * \frac{1}{k_j}$$

Donde

A= adherencia ponderada
n = número de regiones (Costa Atlántica, Antioquia, Valle del Cauca, Bogotá y Santander)
a_{ij}= es la adherencia reportada en la i-ésima encuesta de la región j con $i = 1, 2,\ldots,k_j$ y $j=1,2,\ldots,n$
n_j= número de muertes por cáncer de mama para la región j
k_i= el número de encuestas para la región j

Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 y SOAT y la base del estudio de suficiencia del Ministerio de Salud y Protección Social para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2010 y por la resolución 4316 de 2011 fue usada para los medicamentos. La información reportada por el SISMED fue actualizada a 2012 usando el índice de precios al consumidor (IPC), informado por el DANE. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se uso la información del Instituto Nacional de Cancerología.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Base de datos estudio de suficiencia

Los procedimientos se codificaron usando la clasificación única de procedimientos de salud (CUPS). La información de los CUPS identificados, fue solicitada al Ministerio de Salud y Protección Social, el cual envío los datos usados en el estudio de suficiencia, cuya fuente es la información reportada por las EPS al ministerio.

La información enviada fue depurada como se explica a continuación:

1. Se eliminaron los campos sin información
2. Se excluyeron los datos atípicos. Se consideró como datos atípicos a los valores que fueran menores al cuartil 25 menos 1,5 veces el rango intercuartílico (cuartil 75 – cuartil 25) o mayores al cuartil 75 más 1,5 veces el rango intercuartílico.
3. De los datos depurados se obtuvo la mediana, la media y la desviación estándar

Debido a las características de la información (asimetría), la mediana de los costos fue usada en lugar de la media ya que esta última es sensible a valores extremos.

Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2012 ($18.890).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costos de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED

Para la estimación de los costos de los medicamentos con la información de esta base, se realizaron los siguientes procedimientos:

1. Se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en la resolución 4316 de 2011.
2. Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).
3. Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimo un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas.
4. Se estimo el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrollo una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^{n} c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)
c_i= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
n_i= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
N= total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se uso la información reportada en la resolución 4316 de 2011.

Análisis

Se construyó una herramienta en Access, en la cual se consignó la información de las encuestas realizadas. En esta herramienta se digitaba los códigos CUPS de los procedimientos y los códigos ATC de los medicamentos, estos códigos están ligados a los costos delos manuales ISS 2001 y SOAT, los costos del estudio de suficiencia y los costos de los medicamentos por dosis, lo cual minimizó las posibilidades de error en el ingreso de la información. La herramienta fue programada para que permitiera hacer ajustes de los costos de los medicamentos por IPC, del SOAT de acuerdo al valor del salario mínimo legal vigente, y del ISS de acuerdo a un porcentaje de variación en relación a la tarifa 2001.

Se estimaron los costos totales para cada estadio del cáncer de mama como se muestra a continuación:

$$Costo\ por\ estadio = \sum_{i=1}^{n} c_i * q_i * f_i * a_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos
c_i= es el costo del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
q_i= es la cantidad del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
f_i= es la frecuencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
a_i= es la adherencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$

Los resultados son mostrados en tablas

Resultados

En las tablas 9.4 a 9.9 se presentan los resultados de la estimación de los costos de tratamiento en cáncer de mama por estadio de la enfermedad

TABLA 9.4. Costos cáncer in situ

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 913.711,38	$ 781.978,41	$ 1.364.489,79
Tratamiento quirúrgico	$ 2.318.606,97	$ 2.049.766,43	$ 4.188.709,69
Tratamiento de radioterapia	$ 4.748.965,56	$ 4.801.796,75	$ 4.801.796,75
Tratamiento de hormonoterapia premenopáusicas	$ 452.016,95	$ 247.680,08	$ 696.023,27
Tratamiento de hormonoterapia posmenopáusicas	$ 602.778,09	$ 322.809,05	$ 890.920,01
Rehabilitación	$ 296.575,60	$ 190.941,87	$ 471.283,06
Seguimiento 5 años	$ 804.743,58	$ 586.000,73	$ 1.402.245,18
TOTAL	$ 10.137.398,13	$ 8.980.973,32	$ 13.815.467,75

TABLA9.5. Costos cáncer local

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1.101.137,52	$ 932.474,01	$ 1.741.789,11
Tratamiento quirúrgico	$ 2.215.174,71	$ 1.922.274,06	$ 3.790.988,97
Tratamiento de quimioterapia	$ 41.288.818,34	$ 36.425.564,99	$ 67.527.518,79
Tratamiento de radioterapia	$ 3.919.993,91	$ 3.981.823,91	$ 3.992.236,06
Tratamiento de hormonoterapia premenopáusicas	$ 4.362.644,32	$ 4.050.457,09	$ 4.794.022,33
Tratamiento de hormonoterapia posmenopáusicas	$ 7.160.604,49	$ 6.691.221,26	$ 7.557.547,79
Rehabilitación	$ 296.575,60	$ 190.941,87	$ 471.283,06
Seguimiento 5 años	$ 808.534,89	$ 574.799,45	$ 1.408.376,87
TOTAL	$ 61.153.483,78	$ 54.769.556,64	$ 91.283.762,97

TABLA9.6. Costos cáncer regional

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1.183.742,57	$ 989.278,34	$ 1.911.603,52
Tratamiento quirúrgico	$ 2.938.746,63	$ 2.826.109,28	$ 7.935.929,17
Tratamiento de quimioterapia	$ 50.776.039,08	$ 42.052.330,69	$ 83.238.100,55
Tratamiento de radioterapia	$ 4.920.069,16	$ 5.006.977,87	$ 5.027.427,94
Tratamiento de hormonoterapia premenopáusicas	$ 3.925.427,57	$ 3.583.110,68	$ 4.442.306,75
Tratamiento de hormonoterapia posmenopáusicas	$ 10.023.610,42	$ 7.811.140,59	$ 11.491.639,11
Rehabilitación	$ 457.368,19	$ 300.573,04	$ 986.061,93
Seguimiento 5 años	$ 846.439,66	$ 556.311,48	$ 1.417.383,73
TOTAL	$ 75.071.443,28	$ 63.125.831,97	$ 116.450.452,70

TABLA9.7. Costos cáncer metastásico

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1.406.998,61	$ 1.160.397,10	$ 2.307.382,65
Tratamiento quirúrgico	$ 2.518.492,08	$ 1.907.648,81	$ 5.394.416,30
Tratamiento de quimioterapia	$ 113.765.166,20	$ 86.482.623,42	$ 120.856.428,39
Tratamiento de radioterapia	$ 4.879.987,75	$ 5.059.385,31	$ 5.098.051,15
Tratamiento de hormonoterapia premenopáusicas	$ 3.943.131,14	$ 3.836.384,00	$ 4.273.700,81
Tratamiento de hormonoterapia posmenopáusicas	$ 10.814.154,54	$ 9.834.138,55	$ 10.699.399,57
Cuidado paliativo	$ 4.677.272,38	$ 3.198.520,01	$ 10.679.798,76
Rehabilitación	$ 1.160.810,27	$ 675.101,43	$ 1.939.314,28
Seguimiento 5 años	$ 1.522.233,09	$ 1.052.184,26	$ 2.674.809,01
TOTAL	$ 144.688.246,05	$ 113.206.382,91	$ 163.923.300,91

TABLA9.8. Costos recaída sistémica

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 657.458,27	$ 476.388,65	$ 1.251.410,14
Tratamiento de quimioterapia	$ 113.765.166,20	$ 86.482.623,42	$ 120.856.428,39
Tratamiento de radioterapia	$ 3.493.774,00	$ 3.679.652,12	$ 3.749.840,57
Tratamiento de hormonoterapia premenopáusicas	$ 3.011.417,13	$ 2.918.694,43	$ 3.124.349,48
Tratamiento de hormonoterapia posmenopáusicas	$ 8.067.416,69	$ 7.496.499,97	$ 8.381.743,07
Cuidado paliativo	$ 4.677.272,38	$ 3.198.520,01	$ 10.679.798,76
Rehabilitación	$ 1.522.233,09	$ 1.052.184,26	$ 2.674.809,01
Seguimiento	$ 1.522.233,09	$ 1.052.184,26	$ 2.674.809,01
TOTAL	$ 136.716.970,83	$ 106.356.747,12	$ 153.393.188,42

TABLA 9.9. Costos recaída local

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 657.458,27	$ 476.388,65	$ 1.251.410,14
Tratamiento quirúrgico	$ 1.938.642,56	$ 1.798.956,34	$ 5.751.181,33
Tratamiento de quimioterapia	$ 56.882.583,10	$ 43.241.311,71	$ 60.428.214,19
Tratamiento de radioterapia	$ 4.885.907,84	$ 5.037.283,28	$ 5.077.974,31
Tratamiento de hormonoterapia premenopáusicas	$ 3.011.417,13	$ 2.918.694,43	$ 3.124.349,48
Tratamiento de hormonoterapia posmenopáusicas	$ 8.067.416,69	$ 7.496.499,97	$ 8.381.743,07
Rehabilitación	$ 988.054,41	$ 693.475,50	$ 1.937.169,21

Descripción	Base	Inferior	Superior
Seguimiento	$ 846.439,66	$ 556.311,48	$ 1.417.383,73
TOTAL	$ 77.277.919,65	$ 62.218.921,36	$ 87.369.425,46

Agradecimientos

Por su participación en el estudio de estimación de costos para cáncer de mama, agradecemos a los Doctores (as): Gustavo Martínez, Luis Fernando Viaña, Cesar Álvarez , Ana Isabel Orduz , Enrique Niño, Jairo Sánchez, Diana Currea, Carlos Ossa, Luis Guzmán , Oscar García , Cesar Poveda , María López , Carlos Duarte , Javier Ángel , Ana María Carvajal, Carlos Figueredo , Sandra Díaz , Fernando Perry, José Joaquín Caicedo, Álvaro Enrique Niño, José Fernando Robledo, Jhon Jairo Franco, Alicia Henao, León Darío Ortiz, Andrés Yepes, Elizabeth Osorio, Jorge Parra, Carlos Rodríguez, Eduardo Macías, Jesús Insuasty, Carlos Mogollón, Antonio Aguirre, Carlos Chacón , Álvaro Guerrero, Álvaro Gómez, Isabel Duran , Néstor Llinás, Alejandro Garrido, Oswaldo Sánchez, Ricardo Brujes, Carlos Bermúdez, Calos Bonilla, Lila Pérez, Beatriz Pineda , John Jairo Vargas, Claudia Agamez, Diana Pareja, Fabián Leal, Carlos Rodríguez; Ana Milena Antolinez, María Helena Restrepo, Jhon Cárdenas ,Ramón Amaya Sánchez, Ricardo González, Adolfo León López, Sandra Perea Barroso, Tania Urieta Acosta, Alberto Urieta Buelvas, Sofía Janet Montezuma, Juan Carlos Márquez, Bibiana Sofía Ponce, Luis Héctor Hernández , Tomas Carlos Duran, Adriana Zabled, Nohora Saldarriaga, Rene Estupiñán y todos los profesionales que hicieron que el estudio fuera posible.

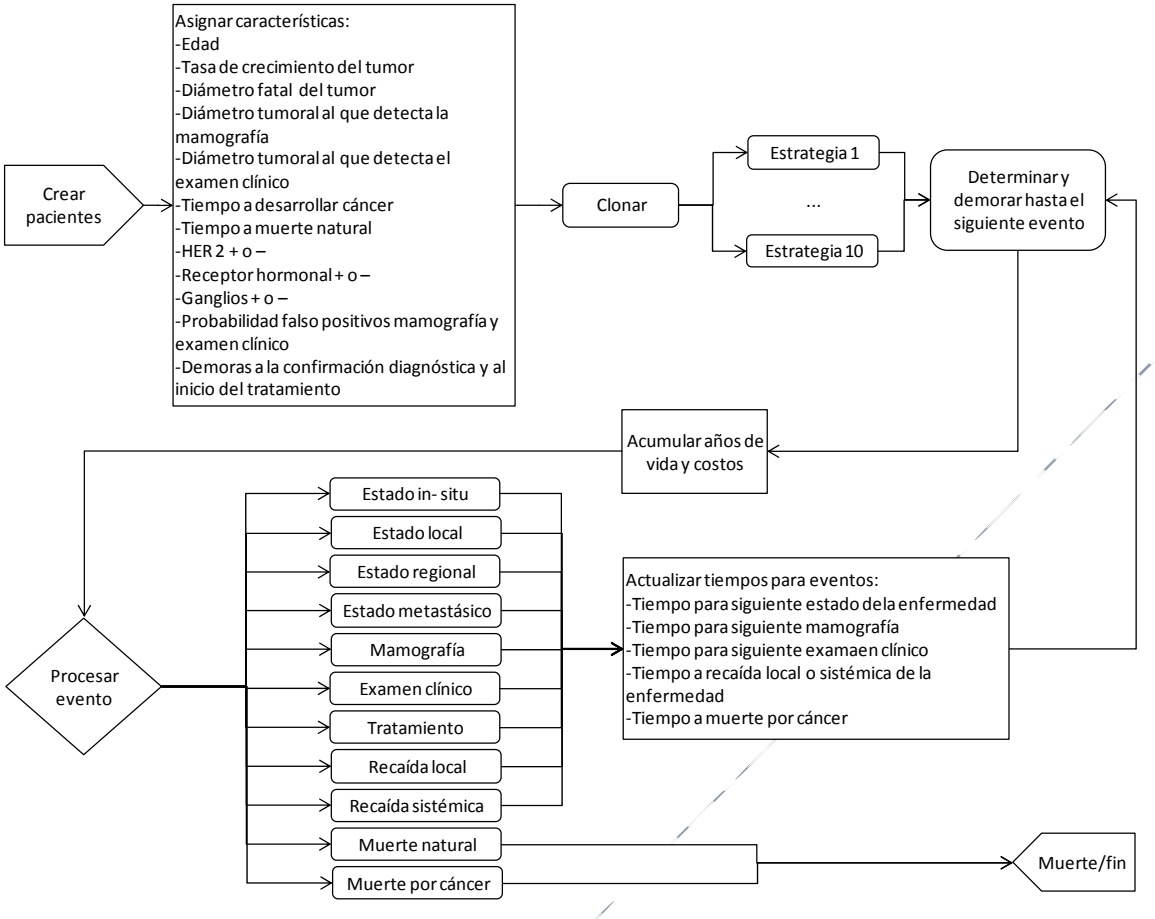
9.4 Modelo de historia natural cáncer de mama

El modelo fue desarrollado utilizando simulación de eventos discretos, técnica que es válida para el modelamiento de procesos complejos en el tiempo. Aunque esta técnica ha sido muy poco utilizada en medicina, fue escogida debido a que permite el desarrollo de modelos muy cercanos a la realidad, evitando los supuestos sobre-simplificados de otras técnicas populares hoy en día, como la utilización de valores promedio como parámetros del modelo en lugar de las distribuciones observadas, y no llevar en el modelo la historia clínica de los pacientes o individuos que puede tener efecto en el curso futuro de la enfermedad. Adicionalmente, evita la imposición de una longitud de ciclo fija ya que el tiempo pasa a medida que un paciente experimenta los diferentes eventos que pueden ocurrirle en el modelo(5, 6).

Con la simulación de eventos discretos la historia natural de la enfermedad y el efecto de las intervenciones sanitarias (tratamientos médicos, tratamientos quirúrgicos, procedimientos diagnósticos, etc) como modificadoras de ésta, puede simularse en un nivel muy detallado, mientras se mantiene transparente la lógica del modelo. Todos los aspectos relevantes del curso de los pacientes y de la enfermedad pueden incorporarse explícitamente, y el diseño del modelo se puede presentar claramente.

El modelo es una simulación de pacientes (mujeres) individuales. Considera el curso de una población hipotética de mujeres, mayores de 30 años, con riesgo de desarrollar cáncer de mama. El curso de la enfermedad, en caso de que una mujer desarrolle cáncer de mama, está ligado al tamaño tumoral, a los factores pronósticos (estado del receptor hormonal, HER 2 + o - y ganglios positivos) y al efecto de las intervenciones. La estructura básica del modelo se presenta en la Figura 9.5.

Figura 9.5. Modelo de historia natural cáncer de mama



Al inicio del modelo 50.000 mujeres sanas son creadas y a cada una se le asigna una edad entre los 30 y 79 años, y un tiempo dentro del cual desarrollará cáncer de mama con base en las distribuciones de las Tablas 9.10 y 9.11 respectivamente. A estas mujeres, también se les asigna un tiempo de muerte por otras causas de acuerdo a la información reportada por el DANE (Ver tabla 3).

TABLA 9.10. Distribución de la edad al inicio de la simulación (mujeres sin cáncer)

Rango de edad (años)	Porcentaje (%)	Fuente
35 – 39	16.70	DANE
40 – 44	15.70	
45 – 49	13.20	
50 – 54	10.50	
55 – 59	8.30	
60 – 64	6.40	
65 – 69	5.40	
70 – 75	4.20	

TABLA 9.11.Tasa de incidencia de cáncer promedio anual específica en mujeres colombianas por edad por 100.000 mujeres durante los años 1998 – 2002

Rango de edad (años)	Valor	Fuente
30 – 34	20.20	Registro poblacional de cáncer (Cali)
35 – 39	34.10	
40 – 44	76.50	
45 – 49	101.00	
50 – 54	116.40	

Rango de edad (años)	Valor	Fuente
55 – 59	142.10	
60 – 64	162.80	
65 – 69	184.80	
70 – 75	205.30	

TABLA 9.12. Probabilidad de morir por otras causas

Rango de edad (años)	Valor	Fuente
30 – 34	0,0039	Estimado a partir de las tasas de mortalidad reportadas por el DANE (2008)
35 – 39	0,0049	
40 – 44	0,0063	
45 – 49	0,0090	
50 – 54	0,0140	
55 – 59	0,0209	
60 – 64	0,0321	
65 – 69	0,0552	
70 – 75	0,0882	
75 – 79	0,1502	
80 y más	1	

Para determinar el tiempo dentro al cual una mujer desarrollará cáncer, al inicio del modelo, se evalúa para cada año la probabilidad de que una mujer desarrolle la enfermedad, con base en las tasas de incidencia de la Tabla 9.11. Se evalúan para cada año que puede vivir la mujer en el modelo dos opciones: desarrolla o no desarrolla cáncer en el siguiente año. Por ejemplo, si una mujer tiene 33 años cuando ingresa al modelo, se evalúa si desarrollaría o no cáncer en su primer año en el modelo, con base en la tasa de incidencia para el grupo entre 30 y 34 años. Si se determina que no va a desarrollar cáncer para su primer año en el modelo, se evalúa si desarrollaría o no cáncer en su segundo año en el modelo, con base en la tasa de incidencia para el grupo entre 30 y 34 años nuevamente. Si se determina que no va a desarrollar cáncer para su segundo año en el modelo, se evalúa si desarrollaría o no cáncer en su tercer año en el modelo, con base en la tasa de incidencia pero ahora para el grupo entre 35 y 39 años, ya que luego de dos años en el modelo la mujer tendría 35 años y la tasa de incidencia cambia según el grupo de edad al que pertenezca cada mujer. De la misma forma se continúa evaluando para cada mujer si desarrollaría o no cáncer en alguno de los años que puede vivir en el modelo. Si para la mujer que entra al modelo a los 33 años se determina que la mujer desarrollará cáncer, por ejemplo, a los 60 años, se le asigna al inicio que dentro de 27 años desarrollará la enfermedad. Se debe tener en cuenta que algunas mujeres no desarrollen la enfermedad en el modelo.

Una vez la mujer desarrolle cáncer de mama, se le asigna una tasa de crecimiento del tumor, un diámetro del tumor a partir del cual, el cáncer se encontrará en estado metastásico (diámetro fatal), un diámetro del tumor a partir del cuál el tumor puede ser detectado por un examen clínico y un diámetro a partir del cuál el tumor puede ser detectado por una mamografía, de acuerdo a las distribuciones de la Tabla 9.13. Con base en las distribuciones de la Tabla 9.14, se le asigna a cada mujer las características que tendría su tumor al momento de desarrollar cáncer, como son si el tumor es HER 2 positivo o negativo, si es receptor hormonal positivo o negativo y el número de ganglios positivos al diagnóstico del cáncer. Finalmente, con base en las distribuciones de la Tabla 9.15, se le asigna a cada mujer la probabilidad de que cada una de las pruebas, mamografía y examen clínico resulten en un falso positivo.

TABLA 9.13. Características del tumor

Característica del tumor	Distribución	Unidad	Parámetros	
Tasa de crecimiento del diámetro del tumor	Lognormal	Cm/año	Media: Desviación:	0.062 0.870
Diámetro fatal del tumor	Weibull	Cm	Forma: Escala:	4 0.095
Diámetro del tumor que permite su detección	Lognormal	Cm	Media:	0.800

Característica del tumor	Distribución	Unidad	Parámetros	
con examen clínico			Desviación:	0.600
Diámetro del tumor que permite su detección con mamografía	Weibull	Cm	Forma: Escala:	1.000 3.000

Fuente: (3)

TABLA 9.14. Características clínicas del tumor al diagnóstico

Definición	Porcentaje (%)	Fuente
Porcentaje receptores hormonales positivos	66,00	(4)
Porcentaje receptores hormonales negativos	34,00	
Porcentaje HER positivo	20,00	(4)
Porcentaje HER negativo	80,00	
Sin ganglios	65,00	(5)
1 a 3 ganglios	20,00	
4 o más ganglios	15,00	

TABLA 9.15. Proporción de falsos positivos mamografía y examen clínico

Examen	Base (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
Mamografía	5	3	11
Examen clínico	10	3	16

Fuente: (5)

Las asignaciones relacionadas con el desarrollo de cáncer, el progreso de la enfermedad y las características que tuvo el tumor se realizan al comienzo del modelo (aunque habrá mujeres que nunca desarrollen cáncer), para garantizar que al duplicar (clonar) la población, tantas veces como el número de estrategias que se van a comparar, las características de las mujeres sean idénticas en todas las poblaciones, excepto por la estrategia que se implementará en cada una.

Después que las mujeres son creadas y se les asignan las características iníciales, son clonadas 9 veces. De esta manera se tienen 10 grupos idénticos de mujeres y a cada uno se le asigna una estrategia. Esto asegura que las comparaciones y los resultados no estén afectados por diferencias en las características iníciales de las mujeres y que aquellos eventos sujetos a la aleatoriedad, pero no a los efectos de las estrategias, sean tratados de igual forma en todos los grupos o poblaciones.

Otra característica del modelo, es que este se puede iniciar en un estado de enfermedad (cáncer in-situ, cáncer local, cáncer regional y cáncer metastásico), para este caso se le asignan las características del tumor al comienzo del modelo y luego se clonan, de tal manera que las mujeres son idénticas y lo único que las diferencia son las estrategias en evaluación.

Determinar el siguiente evento

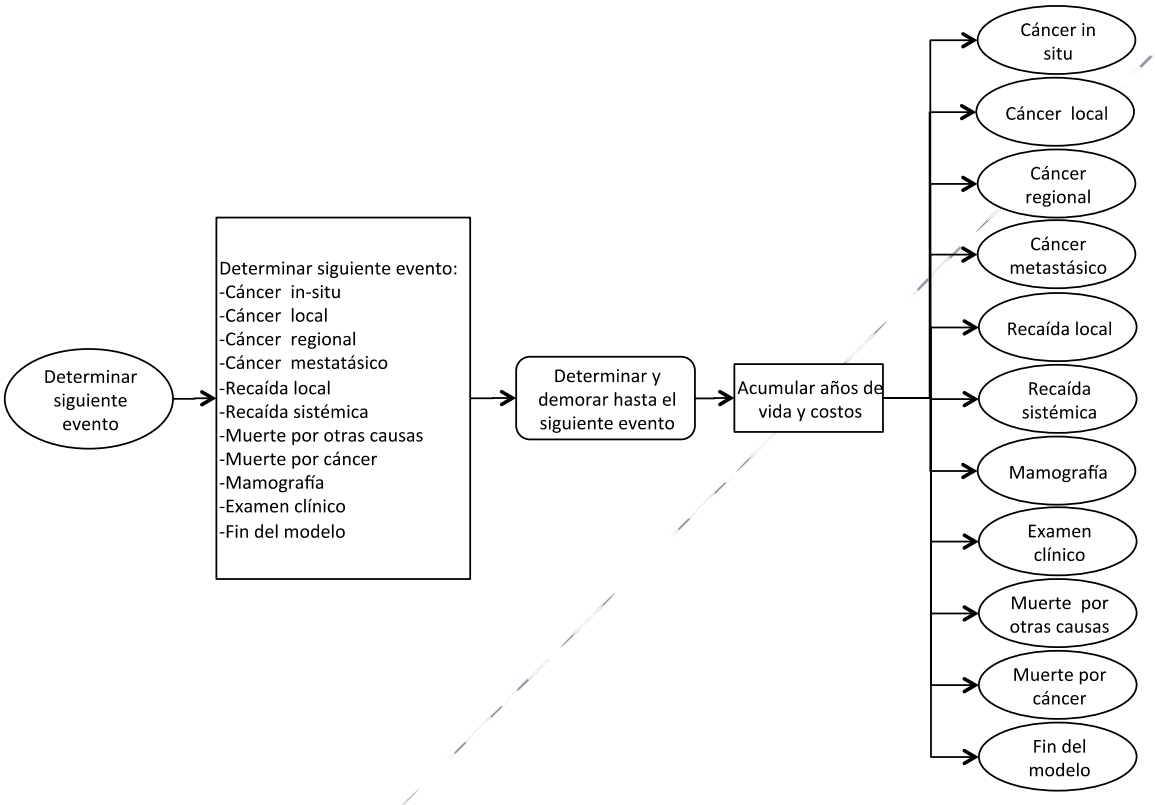
La Figura 9.6 presenta el diagrama de flujo para determinar cuál es el próximo evento que le ocurre a una mujer en el modelo. Como se describirá más adelante, excepto por aquellos eventos en los que luego de ser procesados la mujer sale del modelo, luego de procesar un evento y actualizar los tiempos de los demás eventos, siempre las mujeres vienen a este módulo para determinar qué será lo próximo que les va a ocurrir en el modelo y cuando.

Cada vez que se va a determinar cuál es el siguiente evento que le ocurrirá a una mujer se acumulan los costos en los que ha incurrido la mujer hasta el momento, y los años de vida que lleva desde que entró al modelo. El tiempo avanza hasta el momento del tiempo en el que la mujer experimentará el siguiente evento y el modelo procedió a procesarlo.

La primera vez que una mujer pasa por este módulo, los eventos que pueden ocurrir son muerte por causa natural, desarrollar cáncer (cáncer in-situ) o alguno de los exámenes, mamografía o examen clínico dependiendo de la estrategia. En caso de que la mujer desarrolle cáncer en algún momento, pueden ocurrir los eventos propios del progreso de la enfermadad como que el tumor crezca y progrese al estado local, regional ó metastásico, ó que la mujer muera por cáncer. Se debe

tener en cuenta que la enfermedad progresa por los diferentes estados en orden, es decir, primero pasa por el estado in-situ, y sólo a partir de ese momento puede progresar a local y luego a regional. Si el cáncer es detectado éste es tratado de acuerdo al estadio al diagnóstico, los eventos que le pueden ocurrir a la mujer una vez el cáncer es tratado son que presente una recaída local o sistémica o que muera por otras causas. En el modelo las mujeres mueren por cáncer solo después de alcanzar el estado metastásico o el estado recaída sistémica.

Figura 9.6. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer dentro del modelo



Cáncer in-situ, local y regional

La Figura 9.7 presenta el diagrama de flujo de los eventos cáncer in-situ, cáncer local y cáncer regional, que ocurren cuando una mujer ha desarrollado cáncer y, por el tamaño del tumor, se encuentra en alguno de estos tres estados de la enfermedad.

Cuando una mujer desarrolla cáncer por primera vez en el modelo se encuentra en el estado in-situ, y su tumor inicia con un tamaño de 0.01 centímetros. La clasificación del estado de la enfermedad con base en el diámetro del tumor se realiza con base en la información presentada en la Tabla 7.
El tumor en estado in-situ puede ser o no sintomático de acuerdo con las probabilidades de la Tabla 8. Si el tumor es sintomático, es decir, si la mujer detectó el tumor por sí misma, será enviada a realizarse una mamografía para confirmar si efectivamente tiene cáncer. Si el tumor no es sintomático la mujer continuará su curso por el modelo y su tumor creciendo, por lo que se le asignará un tiempo dentro del cual el tumor pasará del estado in-situ al estado local. Este tiempo es asignado con base en el tamaño del tumor en el estado in-situ y la tasa de crecimiento del tumor, asignada al inicio del modelo, y se procede a determinar cuál será el siguiente evento en el modelo para la mujer en el modelo.

Para los estados local y regional la lógica es exactamente igual que para el estado in-situ. Lo que va a cambiar son las probabilidades de que el tumor sea sintomático, dependiendo del estado actual de la enfermedad. Se debe tener en cuenta que en ningún momento la mujer retrocederá en el estado

de la enfermedad, es decir, si una mujer se encuentra en el estado local de la enfermedad por ejemplo y su tumor no es sintomático se le asignará un tiempo para que su enfermedad progrese al estado regional y no se le podría asignar un tiempo para que regresara al estado in-situ nuevamente.

Figura 9.7. Eventos cáncer in-situ, cáncer local y regional

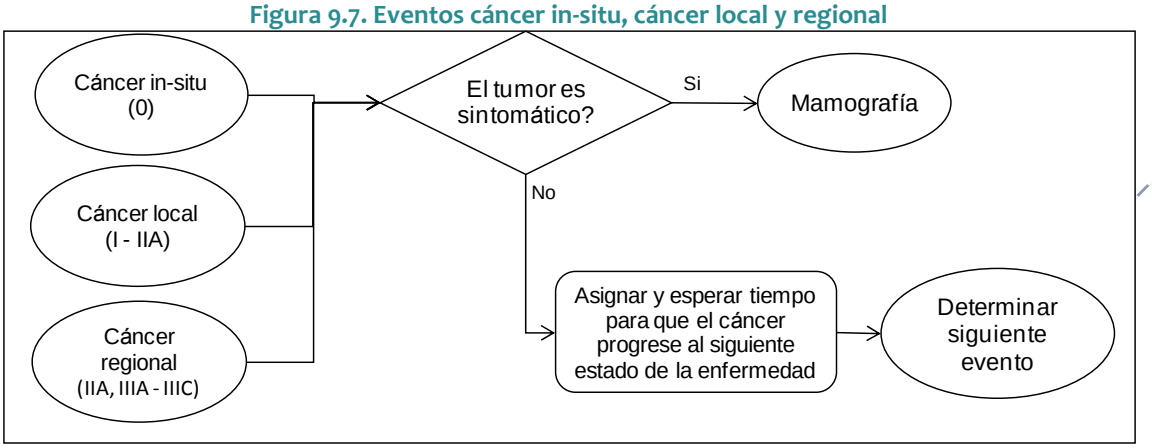


TABLA 9.16. Estadio de la enfermedad de acuerdo al diámetro tumoral

Estadio de la enfermedad	Diámetro tumoral (cm)	Fuente
In-situ	0.50	Clasificación TNM cáncer de Mama
Local	1.00	
Regional	2.00	

TABLA 9.17. Probabilidad de síntomas de acuerdo al diámetro tumoral

Diámetro del tumor (cm)	Probabilidad de que el tumor sea sintomático	Fuente
0.0 – 0.5	0.00	(7)*
0.5 – 1.0	0.18	
1.0 – 2.0	0.49	
2.0 – 3.0	0.72	
3.0 – 4.0	0.78	
Más de 4.0	1.00	

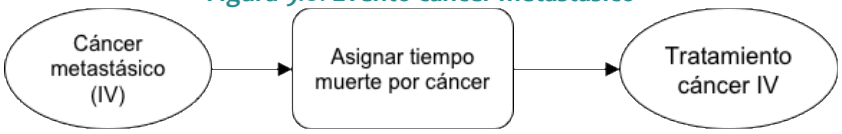
*Estimada a partir de la información recolectada para el estudio referenciado

Cáncer metastásico

La Figura 9.8 presenta el diagrama de flujo del evento cáncer metastásico. Este estado de la enfermedad ocurre cuando el tumor de una mujer ha alcanzado su diámetro fatal, asignado al inicio del modelo.

Una vez que el tumor de una mujer alcanza su diámetro fatal, se le asigna a la mujer el tiempo que le queda de vida de acuerdo al tratamiento recibido. Hay que tener en cuenta que el estado metastásico de la enfermedad se puede alcanzar en cualquier momento desde que una mujer desarrolla cáncer. Al inicio del modelo a cada mujer se le asignó un diámetro fatal que, una vez alcanzado e independientemente del estado de la enfermedad en el que se encuentre (in-situ, local o regional), lleva a la mujer al estado metastásico en el que eventualmente morirá por cáncer u otras causas.

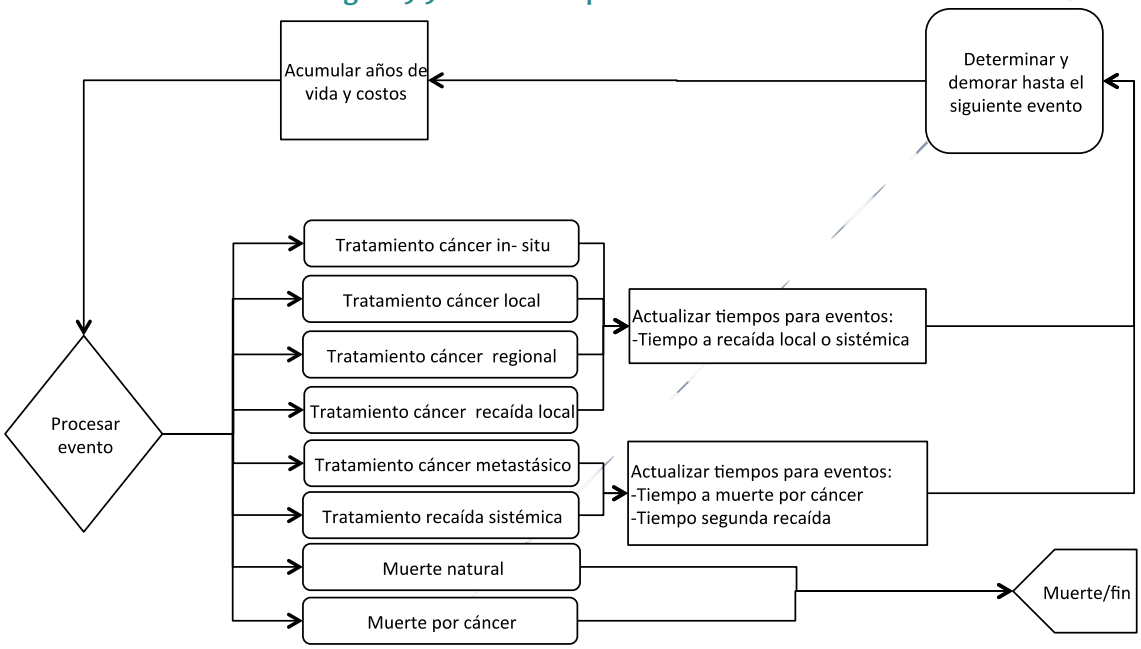
Figura 9.8. Evento cáncer metastásico



Tratamiento

Una vez que una mujer ha desarrollado cáncer y este es detectado, ya sea por una mamografía o un examen clínico, y se han realizado los exámenes de confirmación y extensión, la mujer es tratada inmediatamente luego del examen de extensión. El tratamiento dependerá del estado de la enfermedad en el que llegue la mujer a ser tratada. Sin embargo, si cuando la mujer llega a ser tratada su tumor ha alcanzado el diámetro fatal, se le aplicará el tratamiento del cáncer IV hasta que eventualmente muera por la enfermedad. Por otro lado, si al iniciar el tratamiento el cáncer se encuentra en alguno de los estados in-situ, local o regional, a cada mujer se le asigna un tiempo a recaída a distancia luego de haber sido tratada por el cáncer, estado en el que eventualmente la mujer muere por cáncer u otras causas. En la figura 9.9 se muestran los eventos después de tratamiento.

Figura 9.9. Eventos después de tratamiento



Datos de entrada

A continuación se presenta y describe la información utilizada en el modelo de simulación. La información que utiliza el modelo es aquella que permite caracterizar la población objetivo, el curso natural del cáncer de mama y el efecto que tendrá en el curso de la enfermedad cada una de las alternativas que se están evaluando.

Los datos utilizados para este modelo fueron obtenidos de diversas fuentes, incluyendo estudios locales, información de mortalidad reportada por el DANE , modelos previamente publicados, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos con asignación aleatoria . La información de la eficacia de las intervenciones en evaluación se obtuvo de los estudios incluidos en la revisión sistemática realizada para la Guía de Practica Clínicaen cáncer de mama.

Con la información extraída de los estudios se parametrizaron funciones de supervivencia a partir de las cuales se estimaron los tiempos que se usaron en los modelos. A continuación se muestra como se realizó el procedimiento para la parametrización de las funciones de supervivencia para el caso de la función Weibull:

$S(t) = \exp -(\lambda t)^{\gamma}$ es la función de supervivencia tipo Weibull

Sea *a* la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t_1 y *b* la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t_2, por lo tanto:

$S(t_1) = \exp -(\lambda t_1)^{\gamma} = a$
$S(t_2) = \exp -(\lambda t_2)^{\gamma} = b$

Despejando gamma y lambda en términos del tiempo tenemos que:

$\gamma = (Ln(-Ln(a)) - Ln(-Ln(b)))/(Ln(t_1)-Ln(t_2))$
$\lambda = \exp((Ln(-Ln(a)) - \gamma * Ln(t_1))/\gamma)$

Los valores de *a* y *b* se tomaron directamente de las curvas de supervivencia reportadas en los estudios, para obtener esta información se diseño una herramienta en visual basic, en la cual se cargaba la gráfica de función de supervivencia a parametrizar y sobre esta se marcaban los puntos sobre la curva que indicaban la probabilidad de sobrevida al tiempo t. Se realizaron estimaciones de gamma y lambda para cada par de tiempos, es decir se estimaron para t1 y t2, t2 y t3, etc. Con los valores de gamma y lambda estimados se realizó simulación de Montecarlo (10.000 iteraciones) para seleccionar los valores de estos parámetros que producían el menor error cuadrático medio. Con los valores de gamma y lambda encontrados, se estimo la función de supervivencia, la cual fue comparada con la obtenida en los artículos. Para la comparación se usaron pruebas de bondad y ajuste (Kolmogórov-Smirnov y al prueba que usa el estadístico chi-cuadrado).

Para estimar las funciones de supervivencia de las estrategias con la intervención, se usaron las funciones de supervivencia estimadas para las estrategias sin intervención, multiplicando por el hazard ratio (HR) como se muestra a continuación:

$S(t) = \exp -(\lambda t)^{\gamma}$ es la función de supervivencia estimada para la estrategia sin intervención
$S(t) = \exp(HR-(\lambda t)^{\gamma})$ es la función de supervivencia estimada para las estrategias con intervención.

En las funciones de supervivencia, también se ingresó la información de los factores pronósticos para recaída de la enfermedad. Se asumió que el efecto de cada factor fue independiente, por lo tanto, si una mujer tenía la presencia de más de un factor el HR para recaída era el que resultada del producto de los HR correspondientes para cada factor. Por ejemplo, si una mujer con cáncer de mama tenía HER 2+ y ganglios positivos el HR para recaía en esa mujer, sin tratamiento, era igual a:

HR (recaída) = HR(recaída dado que el tumor es HER 2+)*HR(recaída dado que el tumor es positivo para ganglios)

Para la estimación de los tiempos se generaba un número aleatorio entre cero y uno, que correspondía a la probabilidad de supervivencia y a partir de ésta se despejaba el tiempo. Para el caso de una función tipo Weibull t es igual a:

$t= (-\ln(S(t)))^{1/\gamma}/\lambda$

En la tabla 9.18 se muestra los parámetros de la funciones de supervivencia usadas en el modelo.

TABLA 9.18. Parámetros funciones de supervivencia usadas en el modelo (distribución Weibull)

Desenlace	Parámetro de escala	Parámetro de forma	Fuente
Tiempo a recaída local o sistémica (años)Cáncer In-situ	0.01063	0.96961	(8, 9)
Tiempo a recaída local o sistémica (años)Cáncer local	0.03959	0.83521	(9)
Tiempo a recaída local o sistémica (años)Cáncer regional	0.0897	0.83521	(9)*
Tiempo para primera recaída cáncer metastásico (semanas	0.10169	0.854382	(10, 11)
Tiempo para segunda recaída cáncer metastásico	0.03962	1.30735	(11)

Desenlace	Parámetro de escala	Parámetro de forma	Fuente
(semanas)			
Tiempo para muerte por cáncer enfermedad metastásica (semanas)	0.01077	1.30735	(11)

*Se estimó a partir de la función para cáncer local, multiplicando por el HR para recaída dado que es un estadio regional

Las otras probabilidades usadas en el modelo (ej. eventos adversos), fueron ajustadas a un año, siguiendo las recomendaciones de Miller (12) como se muestra a continuación:

Según el autor existe confusión en la literatura, acerca de los términos tasa, riesgo y probabilidad, y el efecto de esta confusión sobre la exactitud de las probabilidades.

Sea N_0 el tamaño de la población inicial elegible a transitar (e.j. sujetos libres de enfermedad, que serán seguidos por un periodo de longitud Δt años antes de que realicen el primer episodio de enfermedad) y N_t el número de sujetos elegibles a transitar en el tiempo t. El término tasa representa el cambio instantáneo de una variable por unidad de cambio de otra variable. En términos matemáticos es la primera derivada de la primera variable con respecto a la segunda. En medicina la segunda variable generalmente es el tiempo.

$$Tasa = (-d(N_t)/dt)/N_t$$

Donde N_t representa el tamaño de la población en riesgo en el tiempo t.

En la práctica las tasas instantáneas a menudo se estiman a partir de la tasa de incidencia media, también conocida como densidad de incidencia (ID). Matemáticamente ID representa el número de nuevos casos divididos por la integral de N_t (dt) desde t_o a t. Si la tasa de incidencia es constante, luego el número de sujetos elegibles (N_t), al tiempo t es una función exponencial tal que:

$$N_t = N_o \exp(-ID(\Delta))$$

donde$\Delta = (t - t_o) \leq \Delta t$..

El término riesgo representa la probabilidad de que una persona experimente un cambio en su estado de salud dentro de un periodo específico de tiempo. Existen tres métodos para estimar el riesgo:

1. Para una cohorte fija de individuos , quienes son seguidos por un periodo de longitud Δt años, el método acumulativo simple estima el riesgo al tiempo t, P(t_o,t), como el número de nuevos casos dividido por el número de individuos libres de la enfermedad (N_o) al tiempo t_o.

   $$P(to,t) = (No - Nt)/No = I/No$$

   I= número de casos nuevos

2. Cuando los miembros de la cohorte no son seguidos en su totalidad durante el periodo de longitud Δt años, el método actuarial permite calcular el riesgo, desde un grupo de datos para una cohorte en la cual las pérdidas pueden estar presentes. El denominador N_o es ajustado restando la mitad de las pérdidas (P) bajo el supuesto que la mitad de las pérdidas ocurrieron a la mitad del periodo (t_o, t).

   $$P(to,t) = I/(No - (P/2))$$

   Para estimar el riesgo sobre un periodo de longitud Δ años, P (t_o, t), sobre un periodo

acumulado (t_0, t) de Δ años (1 año ≤ Δ ≤ Δt), el riesgo estimado de un año P_j, puede ser combinado usando la siguiente fórmula:

$$P(t_0, t_j) = 1 - \prod_{j'=1}^{j} (1 - P_j)$$

donde P_j, es el riesgo de transición en un año para el j^{th} tiempo en el intervalo (t_{j-1},t_j). Si la tasa de transición se puede asumir constante sobre el periodo de tiempo, la probabilidad P_j puede ser estimada a partir de P(t_0, t), usado la siguiente ecuación:

$$P_j = 1 - (1 - P(t_o, t_j))^{1/j}$$

donde j representa el número de intervalos de tiempo de igual tamaño.

3. El tercer método para la estimación del riesgo, es el método de densidad que usa la densidad de incidencia (ID) para estimar el riesgo para un grupo de intervalos de tiempo. Asumiendo que las tasas de transición instantánea son constantes durante un periodo de tiempo , el riesgo P(t_0, t), es estimado por:

$$P(t_0, t_j) = 1 - \exp(-ID(\Delta))$$

Sí las tasas de transición (ID) se pueden asumir constantes la ecuación anterior se puede escribir como:

$$P(t_0, t_j) = 1 - \exp(-IDj) = 1 - e^{-IDj}$$

donde ID representa la tasa de transición común y j el número de intervalos de igual tamaño. ID se puede determinar con la siguiente ecuación:

$$ID = \frac{-\ln(1 - P(t_o, t_j))}{j}$$

A los datos ingresados al modelo les fue asignada una distribución de probabilidad, la cual vario dependiendo del tipo de dato. A las probabilidades les fue asignada la distribución beta ,dado que esta toma valores entre cero y uno. Para los HR, RR y costos les fue asignada una distribución lognormal o gamma, debido a que estas distribuciones solo toman valores positivos. En la tabla 9.19 se muestran los datos usados en el modelo.

TABLA 9.19. Datos clínicos usados en el modelo

Variable	Rango análisis de sensibilidad			Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	Alfa	Beta	Media	Desviación	Alfa	Beta	
Riesgo de falla cardiaca sin trastuzumab	0.004	0.002	0.006	17.887	4453.971					(13)
Riesgo trombo embolismo venoso tamoxifen	0.003	0.002	0.004	50.901	17519.617					(14)

Variable	Rango análisis de sensibilidad			Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	Alfa	Beta	Media	Desviación	Alfa	Beta	
Riesgo cáncer de endometrio tamoxifen	0.006	0.005	0.007	134.456	21947.061					(14)
Riesgo evento cardiovascular tamoxifeno	0.013	0.011	0.015	107.993	8191.902					(14)
Riesgo fractura tamoxifeno	0.035	0.031	0.038	370.714	10221.126					(15)
Riesgo necrosis a vascular bifosfonatos	0.003	0.001	0.005	12.485	3816.630					(16)
Riesgo síndrome mamo píe capecitabine	0.490	0.400	0.570	65.108	67.766					(11)
Probabilidad receptor Hormonal positivo	0.693	0.600	0.780	69.925	30.977					(4;5)
Probabilidad Her 2+	0.250	0.160	0.330	24.924	74,772					
Probabilidad ganglios negativos cáncer temprano	0.650	0.570	0.740	78.627	42.337					(4;5)
Probabilidad 1 a 3 ganglios cáncer temprano	0.200	0.220	0.180	307.328	1229.312					(4;5)
Probabilidad mas de 4 ganglios cáncer temprano	0.150	0.210	0.080	17.389	98.540					(4;5)
Riesgo recaída local en cáncer local	0.300	0.280	0.320	605.052	1411.788					(15)
Sensibilidad prueba de ganglio	0.810	0.740	0.860	133.025	31.203					(17)
Especificidad prueba de ganglio	0.990	0.980	0.995	669.360	6.761					(17)
Probabilidad complicación esquelética sin bifosfonato	0.577	0.551	0.603	780.805	572.398					(18)
Probabilidad cirugía en metastásico	0.100	0.010	0.200	3.831	34.479					Experto
Riesgo metástasis ósea	0.330	0.300	0.360	311.439	632.315					(19)
HR para recaída en mujeres con	2.480	1.600	3.800			0.883	0.223	19.527	0.127	(20)

Variable	Rango análisis de sensibilidad			Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	Alfa	Beta	Media	Desviación	Alfa	Beta	
HER 2+										
HR para recaída 4 o más ganglios	4.810	3.500	6.600			1.557	0.163	36.995	0.130	(20)
HR para recaída 1 a 3 ganglios	1.730	1.300	2.400			0.535	0.161	38.008	0.046	(20)
HR para trastuzumab SLE cáncer temprano	0.61	0.500	0.710			0.515	0.089	125.440	0.005	(13)
RR bifosfonatos para complicaciones esqueléticas	0.850	0.770	0.940			0.164	0.051	384.160	0.002	(18)
RR bifosfonatos para complicaciones esqueléticas ácido zoledrónico	0.590	0.420	0.820			0.542	0.172	33.432	0.018	(18)
RR bifosfonatos para complicaciones esqueléticas pamidronato	0.770	0.690	0.870			0.263	0.060	281.196	0.003	(18)
RR bifosfonatos para complicaciones esqueléticas ibandronato	0.800	0.670	0.960			0.227	0.092	116.938	0.007	(18)
HR tamoxifeno recurrencia (radioterapia vs radioterapia + tamoxifeno) in situ	0.680	0.490	0.950			0.400	0.171	33.580	0.020	(8)
HR radioterapia recurrencia (cirugía vs radioterapia) in situ	0.480	0.330	0.690			0.752	0.190	27.318	0.018	(8)
RR radioterapia cirugía conservadora cáncer local	0.520	0.480	0.560			0.655	0.039	649.230	0.001	(21)
HR regional supervivencia libre de enfermedad	2.664	2.002	3.696			-0.967	0.161	38.008	0.070	Estimado
HR para recaída tumores triple	2.690	1.560	4.650			-0.948	0.287	11.646	0.231	(23)

Variable	Rango análisis de sensibilidad			Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	Alfa	Beta	Media	Desviación	Alfa	Beta	
negativo										
HR Supervivencia libre de enfermedad tamoxifeno cáncer local	0.530	0.470	0.590			0.636	0.057	312.111	0.002	(24)
HR lapatinib supervivencia libre de enfermedad	0.610	0.500	0.740			0.499	0.100	99.268	0.006	(25)
HR lapatinib supervivencia global	0.760	0.600	0.960			0.282	0.120	68.485	0.011	(25)
HR Inhibidores supervivencia libre de enfermedad (5 años)	0.769	0.671	0.867			0.265	0.064	246.298	0.003	(26)
HR Inhibidores supervivencia libre de enfermedad (SW)	0.711	0.591	0.831			0.345	0.084	140.423	0.005	(26)
HR Inhibidores supervivencia global (5 años)	0.940	0.820	1.060			0.064	0.064	245.444	0.004	(26)
HR Inhibidores supervivencia global (SW)	0.790	0.650	0.930			0.240	0.088	127.367	0.006	(26)
HR trastuzumab supervivencia libre de enfermedad cáncer avanzado	0.510	0.410	0.630			0.679	0.110	82.579	0.006	(27)
HR trastuzumab supervivencia global cáncer avanzado	0.800	0.640	1.000			0.230	0.114	75.883	0.011	(27)
HR trastuzumab supervivencia libre de enfermedad cáncer avanzado después de progresión a un esquema de trastuzumab	1.200	1.140	1.260			-0.182	0.025	1600.000	0.001	(28)
HR trastuzumab supervivencia global cáncer avanzado después de	0.940	0.650	1.350			0.080	0.188	27.710	0.034	(28)

Variable	Rango análisis de sensibilidad			Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	Alfa	Beta	Media	Desviación	Alfa	Beta	
progresión a un esquema de trastuzumab										
RR trastuzumab falla cardiaca	5.110	3.000	8.720			1.592	0.280	12.264	0.417	(13)
HR inhibidores supervivencia global cáncer avanzado	1.010	0.870	1.180			0.007	0.078	163.114	0.006	INC*
HR inhibidores supervivencia libre de enfermedad cáncer avanzado	0.780	0.690	0.870			-0.250	0.059	288.547	0.003	INC*
RR evento cardiovascular inhibidores	1.310	1.070	1.600			0.265	0.103	93.878	0.014	(29)
RR trombo embolismo inhibidores	0.530	0.420	0.650			-0.641	0.110	81.596	0.006	(29)
RR fractura inhibidores de aromatasa	1.480	1.260	1.730			0.389	0.081	152.370	0.010	(15)
HR de recaída sistémica después de recaída local	3.410	2.100	6.200			1.182	0.300	10.630	0.321	(30)

*Meta-análisis realizado por el INC, para la evaluación económica de los inhibidores de aromatasa en cáncer de mama avanzado

9.5 Estudio de costo-efectividad de la tamización en cáncer de mama

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los capítulos: metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de mama respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

Materiales y métodos

Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos para evaluar el costo-efectividad de diferentes estrategias de tamización en cáncer de mama.

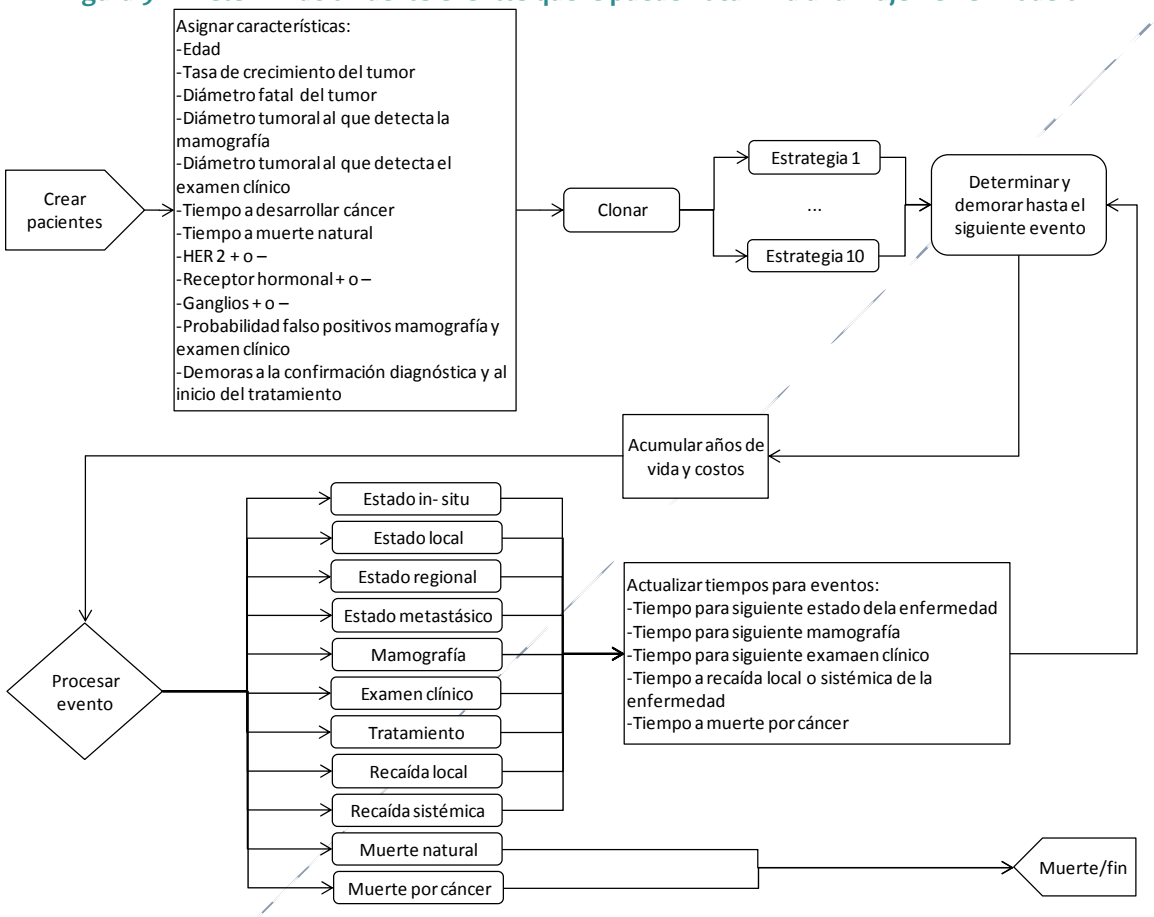
Los años de vida ganados (AVG), fueron usados como medida de efectividad. El horizonte temporal fue la expectativa de vida, tiempo suficiente para evaluar los costos y los resultados en salud de la tamización para cáncer de mama. Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa del 3%.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el capítulo modelo de historia natural cáncer de mama. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 50.000 mujeres sin cáncer de mama. Al inicio de la simulación a las mujeres se les asignaba un tiempo para muerte por otras causas y un tiempo para desarrollar cáncer de mama; luego de desarrollado el cáncer se asignaba

aleatoriamente el diámetro al cual la enfermedad se vuelve metastásica (diámetro fatal), el diámetro al cual el tumor es detectado por mamografía y el diámetro al cual el tumor es detectado por examen clínico. Adicionalmente, se le asignaban características al tumor como: el receptor hormonal es positivo o no, si tenían o no ganglios positivos y si tenía HER 2 + o no. Una vez el tumor fue detectado la mujer era tratada de acuerdo al estadio al diagnóstico. En las mujeres tratadas se les asignaba un tiempo a recaída local o sistémica y en las que realizaban recaída sistémica, se les asignaba un tiempo a muerte por cáncer de mama. En la figura 9.10 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la mujer.

Figura 9.10.Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer en el modelo



Supuestos del modelo

1. Las mujeres mueren por cáncer de mama, solo después de que la enfermedad es sistémica
2. Después de un resultado positivo en la prueba de tamización la mujer regresa al año
3. Se asumió una cobertura del 80% para los programas organizados y del 30% para los programa de oportunidad
4. Se asigno un tiempo de demora al diagnóstico y al tratamiento de 6 meses. Durante este tiempo el tumor siguió creciendo pudiendo alcanzar el diámetro fatal

Estrategias en evaluación

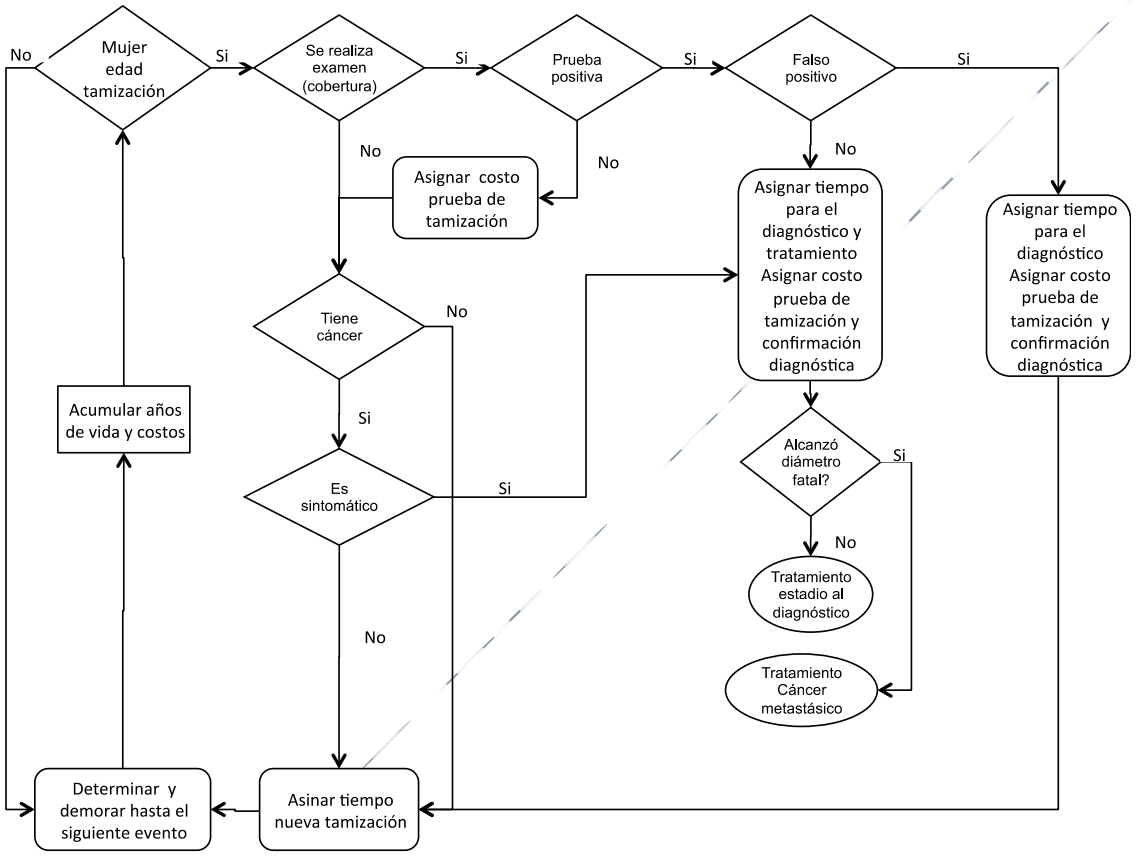
Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

1. Mamografía bianual organizado 50 a 69 años
2. Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 49 años
3. Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años
4. Mamografía bianual organizado 40 a 69 años
5. Mamografía anual organizado 40 a 69 años

6. Mamografía bianual de oportunidad 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años
7. Examen clínico anual de oportunidad 30 a 69 años
8. Mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años
9. Mamografía anual de oportunidad 40 a 69 años
10. No tamización

En la figura 9.11, se observa el flujo de eventos que le ocurrían a una mujer cuando esta tenía edad para la tamización

Figura 9.11. Eventos que le pueden ocurrir a una mujer en el modelo durante la tamización



Datos clínicos

Este estudio hace parte de la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama desarrollada por el INC. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos. En el modelo también se usó información de otros modelos previamente publicados. En las tablas 9.21 a 9.26 se muestran los datos usados en el análisis.

TABLA 9.20. Características del tumor

Desenlace	Distribución	Unidad	Parámetros
Tasa de crecimiento del diámetro del tumor	Lognormal	Cm/año	Media: 0.062 Desviación: 0.870
Diámetro fatal del tumor	Weibull	Cm	
Diámetro del tumor que permite su detección con examen clínico	Lognormal	Cm/año	Media: 0.800 Desviación: 0.600
Diámetro del tumor que permite su detección con mamografía	Weibull	Cm	Parámetro de forma: 1.000 Parámetro de escala: 3.000

Fuente: (1)

TABLA 9.21. Características clínicas del tumor al diagnóstico

Definición	Porcentaje (%)	Fuente
Porcentaje receptores hormonales positivos	66.00	(2)
Porcentaje receptores hormonales negativos	34.00	
Porcentaje HER positivo	20.00	(2)
Porcentaje HER negativo	80.00	
Sin ganglios	65.00	(3)
1 a 3 ganglios	20.00	
4 o más ganglios	15.00	

TABLA 9.22. Proporción de falsos positivos mamografía y examen clínico

Examen	Base (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	Fuente
Mamografía	5	3	11	(4)
Examen clínico	10	3	16	

TABLA 9.23. Estadio de la enfermedad de acuerdo al diámetro tumoral

Estadio de la enfermedad	Diámetro tumoral (cm)	Fuente
In-situ	0.50	Clasificación
Local	1.00	TNM cáncer de
Regional	2.00	Mama

TABLA 9.24. Probabilidad de síntomas de acuerdo al diámetro tumoral

Diámetro del tumor (cm)	Probabilidad de que el tumor sea sintomático	Fuente
0.0 – 0,5	0.00	(5)*
0,5 – 1,0	0.18	
1,0 – 2,0	0.49	
2,0 – 3,0	0.72	
3,0 – 4,0	0.78	
Más de 4,0	1.00	

*Estimada a partir de la información recolectada para el estudio referenciado

TABLA 9.25. Parámetros funciones de supervivencia usadas en el modelo

Desenlace	Parámetro de escala	Parámetro de forma	Fuente
Tiempo a recaída local o sistémica (años)Cáncer In-situ	0.01063	0.96961	(8)
Tiempo a recaída local o sistémica (años)Cáncer local	0.03959	0.83521	(9)
Tiempo a recaída local o sistémica (años)Cáncer regional	0.0897	0.83521	(9)*
Tiempo para primera recaídacáncer metastásico (semanas)	0.10169	0.854382	(10)
Tiempo para segunda recaída cáncer metastásico (semanas)	0.03962	1.30735	(11)
Tiempo para muerte por cáncer enfermedad metastásica (semanas)	0.01077	1.30735	(11)

*Se estimó a partir de la función para cáncer local, multiplicando por el HR para recaída dado que es un estadio regional

Tiempo hasta inicio de tratamiento

En la Tabla 9.27 se presenta el tiempo que toma llevar a cabo los exámenes de confirmación y extensión, luego de que le ha sido detectado un tumor a una mujer. Sólo después de los exámenes de extensión, la mujer puede iniciar el tratamiento correspondiente. Sin embargo, mientras se espera para iniciar el tratamiento, el tumor de la mujer puede continuar creciendo haciendo que la enfermedad avance, e incluso la mujer puede morir por cáncer o por causas naturales esperando el tratamiento.

TABLA 9.26. Demoras a la confirmación diagnóstica y a los exámenes de extensión en mujeres con cáncer de mama

Examen	Base (días)	Mínimo (días)	Máximo (días)	Fuente
Confirmación	182	0	365	(5)
Extensión	182	0	365	(5)

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el capítulo de estimación de costos En la tabla 9.28 se muestran los costos usados en el análisis.

TABLA9.27. Costos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo
Costo cáncer in situ	$ 9.223.686,00	$ 8.980.973,32	$ 13.815.467,75
Costo cáncer local	$ 60.052.346,00	$ 54.769.556,64	$ 91.283.762,97
Costo cáncer regional	$ 73.887.700,00	$ 63.125.831,97	$ 116.450.452,70
Recaída a distancia	$ 79.339.744,00	$ 67.901.055,60	$ 118.481.911,44
Recaída a distancia en HER 2 +	$ 141.063.567,00	$ 101.885.891,14	$ 186.397.353,07
Mamografía	$ 71.195,00	$ 60.930,57	$ 132.800,00
Examen clínico	$ 8.000,00	$ 6.846,61	$ 11.946,79
Diagnóstico y confirmación	$ 682.833,19	$ 584.386,74	$ 1.019.708,12
Diagnóstico de extensión	$ 164.171,00	$ 140.501,89	$ 245.164,57
Programa organizado (por mujer por año)	$ 6.073,76	$ 5.198,08	$ 9.070,24

Análisis

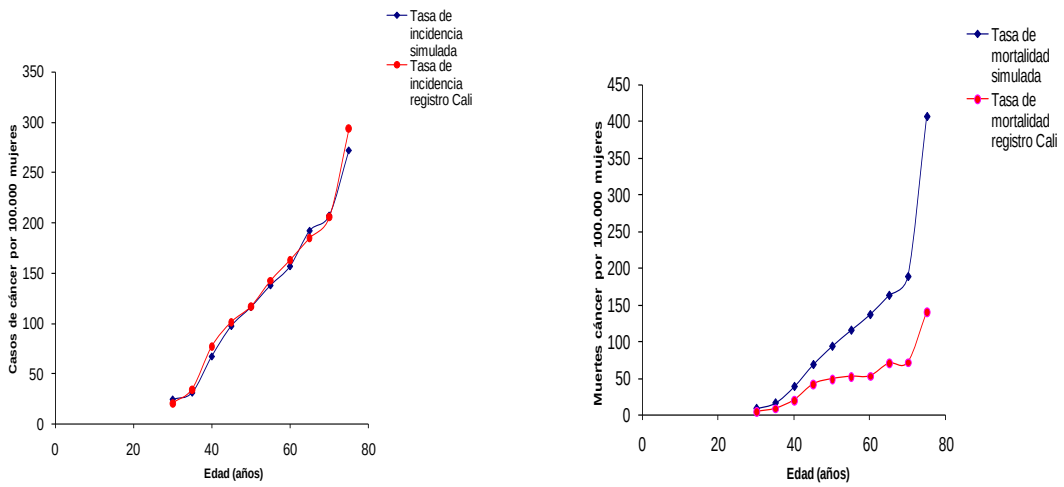
Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados de las alternativas en evaluación. Se construyó la frontera eficiente, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo.

Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB(10) . De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

Resultados

En la figura 9.12, se muestra las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama observadas y estimadas por el modelo

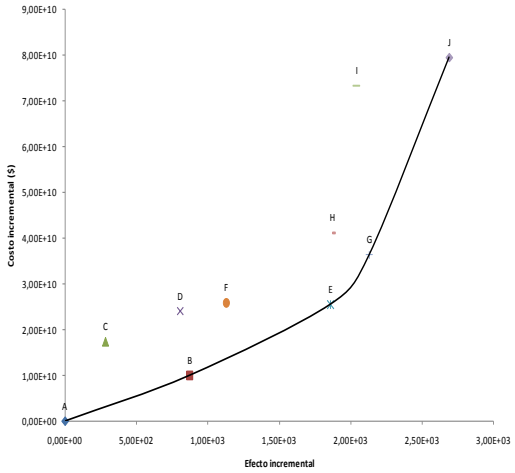
Figura 9.12. Tasa de incidencia y mortalidad observada y estimada por el modelo



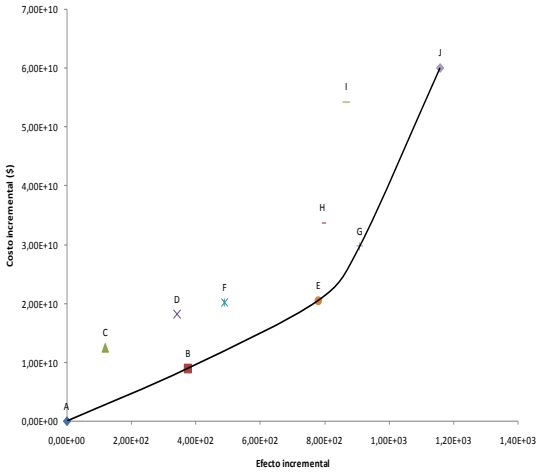
En la figura 9.13, se observan las fronteras eficientes de los resultados con y sin descuento. Las estrategias de tamización que quedaron sobre la frontera y por lo tanto, son las que se deberían tener en cuenta para la decisión fueron: mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años, mamografía bianual organizado 50 a 69 años, mamografía bianual organizado 40 a 69 años y Mamografía anual organizado 40 a 69 años

Figura 9.13. Fronteras de eficiencia para los resultados con y sin descuento

Sin descuento



Con descuento



A=No tamización ;B=Mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años ;C=Examen clínico anual de oportunidad 30 a 69 años; D=Mamografía bianual de oportunidad 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años ;F=Mamografía anual de oportunidad 40 a 69 años ;E=Mamografía bianual organizado 50 a 69 años ;G=Mamografía bianual organizado 40 a 69 años; H=Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 49 años ;I= Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años ;J=Mamografía anual organizado 40 a 69 años

En la tabla 9.28 se muestra el costo por año de vida ganado de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia, para las estrategias que quedaron sobre la frontera de eficiencia. De estas estrategias, la mamografía anual, fue la más costosa y más efectiva y la mamografía de oportunidad cada dos años desde los 40 años, fue la menos costosa y menos efectiva. Si se toma como umbral de disponibilidad a pagar tres veces el PIB per cápita de Colombia ($39.000.000), la tamización con mamografía organizada cada dos años, desde los 50 – 69 años, sería costo-efectiva para el país.

TABLA 9.28. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados en una cohorte de 50.000 mujeres

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI ($/AVG)
Sin descuento						
No tamización	171.026.546.299,29	0,00	1.439.325,08	0,00	118.824,13	
Mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años	181.001.063.546,51	9.974.517.247,23	1.440.197,27	872,19	125.677,97	11.436.217,53
Mamografía bianual organizado 50 a 69 años	196.525.465.026,02	15.524.401.479,51	1.441.184,06	986,79	136.363,89	15.732.210,60
Mamografía bianual organizado 40 a 69 años	207.347.136.137,23	10.821.671.111,21	1.441.456,49	272,43	143.845,57	39.722.775,02
Mamografía anual organizado 40 a 69 años	250.521.792.686,67	43.174.656.549,44	1.442.017,10	560,61	173.730,11	77.013.579,18
Con descuento						
No tamización	93.997.053.557,31		916.614,84		102.548,04	
Mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años	102.963.842.023,61	8.966.788.466,30	916.990,08	375,25	112.284,58	23.895.635,10
Mamografía bianual organizado 50 a 69 años	114.500.154.986,93	11.536.312.963,32	917.394,84	404,75	124.810,12	28.502.204,99
Mamografía bianual organizado 40 a 69 años	123.705.210.504,59	9.205.055.517,66	917.523,84	129,01	134.825,06	71.354.017,78
Mamografía anual organizado 40 a 69 años	154.052.926.124,95	30.347.715.620,35	917.773,36	249,52	167.855,09	121.624.183,88

Análisis de sensibilidad

En la tabla 9.29 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que afecta más los resultado es la demora a la confirmación diagnóstica y a los estudios de extensión. Si el tiempo es menor a un mes la tamización con mamografía organizada cada 2 años desde 50 – 69 años, sería una estrategia muy costo-efectiva para el país, usando como umbral el PIB-per cápita.

TABLA 9.29. Análisis de sensibilidad determinísticos

Variable	Notamización	Mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años	Examen clínico anual de oportunidad 30 a 69 años	Mamografía bianual de oportunidad 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años	Mamografía anual de oportunidad 40 a 69 años	Mamografía bianual organizado 40 a 69 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 49 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años	Mamografía anual organizado 40 a 69 años
Costo de mamografía										
Base	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,99	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,88
25% +	Ref	$ 29.672.497,31	Dominado	Dominado	$ 33.605.592,28	Dominado	$ 83.315.754,95	Dominado	Dominado	$ 142.261.650,11
25% -	Ref	$ 18.118.772,89	Dominado	Dominado	$ 23.398.817,69	Dominado	$ 59.392.280,62	Dominado	Dominado	$ 100.986.717,66
50% -	Ref	$ 12.341.910,68	Dominado	Dominado	$ 18.295.430,40	Dominado	$ 47.430.543,45	Dominado	Dominado	$ 80.349.251,44
Costo cáncer in situ										
Base	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,99	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,88
25% +	Ref	$ 24.252.441,59	Dominado	Dominado	$ 28.931.625,53	Dominado	$ 71.566.030,59	Dominado	Dominado	$ 121.957.335,58
25%-	Ref	$ 23.538.828,61	Dominado	Dominado	$ 28.072.784,44	Dominado	$ 71.142.004,97	Dominado	Dominado	$ 121.291.032,19
Costo cáncer local										
Base	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,99	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,88
25% +	Ref	$ 25.319.349,50	Dominado	Dominado	$ 29.784.299,32	Dominado	$ 72.100.714,70	Dominado	Dominado	$ 121.492.607,02
25%-	Ref	$	Dominado	Dominado	$	Dominado	$	Dominado	Dominado	$

Variable	Notamización	Mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años	Examen clínico anual de oportunidad 30 a 69 años	Mamografía bianual de oportunidad 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años	Mamografía anual de oportunidad 40 a 69 años	Mamografía bianual organizado 40 a 69 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 49 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años	Mamografía anual organizado 40 a 69 años
		22.471.920,70			27.220.110,65		70.607.320,87			121.755.760,74
Costo cáncer regional										
Base	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,99	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,88
25% +	Ref	$ 23.374.265,84	Dominado	Dominado	$ 27.817.383,45	Dominado	$ 71.367.011,22	Dominado	Dominado	$ 121.433.560,87
25%-	Ref	$ 24.417.004,35	Dominado	Dominado	$ 29.187.026,53	Dominado	$ 71.341.024,34	Dominado	Dominado	$ 121.814.806,90
Costo cáncer metastásico										
Base	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,99	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,88
25% +	Ref	$ 18.903.498,50	Dominado	Dominado	$ 22.558.889,94	Dominado	$ 68.251.975,83	Dominado	Dominado	$ 117.490.784,56
25%-	Ref	$ 28.887.771,69	Dominado	Dominado	$ 34.445.520,03	Dominado	$ 74.456.059,74	Dominado	Dominado	$ 125.757.583,20
Incidencia cáncer de mama										
Base	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,99	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,88
50% +	Ref	$ 11.141.361,86	Dominado	Dominado	$ 11.969.374,45	Dominado	$ 45.578.941,47	Dominado	Dominado	$ 74.606.653,02
Demoras al diagnóstico y tratamiento										
Base (6	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,9	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,8

Variable	No tamización	Mamografía bianual de oportunidad 40 a 69 años	Examen clínico anual de oportunidad 30 a 69 años	Mamografía bianual de oportunidad 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años	Mamografía anual de oportunidad 40 a 69 años	Mamografía bianual organizado 40 a 69 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 49 años	Mamografía bianual organizado 50 a 69 años examen clínico anual 30 a 69 años	Mamografía anual organizado 40 a 69 años
meses)					9					8
0 meses	Ref	$ 6.522.638,10	Dominado	Dominado	$ 8.251.293,33	Dominado	$ 41.129.427,04	Dominado	Dominado	$ 75.314.220,33
1 año	Ref	$ 49.115.097,68	Dominado	Dominado	$ 63.353.451,65	Dominado	$ 122.304.495,17	Dominado	Dominado	$ 231.543.173,44
Cobertura programas organizados										
Base (80 %)	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 28.502.204,99	Dominado	$ 71.354.017,78	Dominado	Dominado	$ 121.624.183,88
50%	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 38.036.111,84	Dominado	$ 67.682.448,68	Dominado	Dominado	$ 116.302.798,43
100 %	Ref	$ 23.895.635,10	Dominado	Dominado	$ 27.195.446,19	Dominado	$ 75.719.860,53	Dominado	Dominado	$ 129.198.734,60

Ref corresponde a la estrategia menos costosa

Conclusión

La tamización organizada con mamografía desde los 50 – 69 años, sería una alternativa costo-efectivo para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es tres veces el PIB per cápita de el país ($39.000.000). Si el umbral es menor, la tamización con mamografía de oportunidad cada dos años desde los 40-69 años sería la más costo-efectiva. Los resultados del estudio muestran que la tamización organizada con mamografía puede ser una alternativa costo-efectiva para el país, la decisión dependerá a demás de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

9.6 Estudio de costo-efectividad de trastuzumab en cáncer de mama temprano

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los capítulos: metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de mama respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

Materiales y métodos

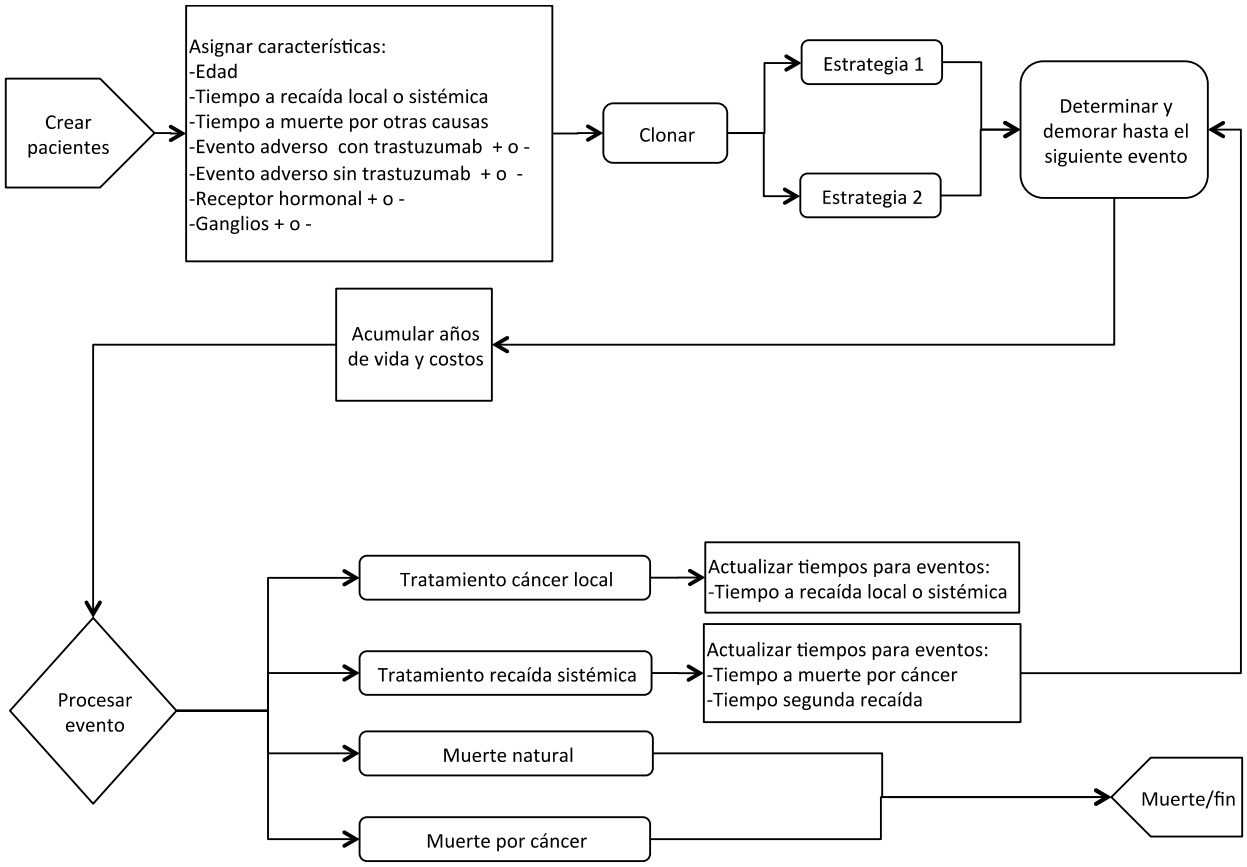
Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos para evaluar el costo-efectividad de la adición de trastuzumab a la quimioterapia convencional en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo.

Los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados libres de enfermedad (AVGLE), fueron usados como medida de efectividad. El horizonte temporal fue la expectativa de vida, tiempo suficiente para evaluar los costos y los resultados en salud del cáncer de mama temprano. Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa del 3%.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el capítulo modelo de historia natural cáncer de mama. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 10.000 mujeres con cáncer de mama temprano que expresan HER 2 +. Al inicio de la simulación a las mujeres se le asignaba aleatoriamente si tenían o no receptor hormonal positivo, si tenían o no ganglios positivos, el tiempo a muerte natural, el tiempo a recaída local o sistémica y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. Si la mujer desarrollaba una recaída local, se le asignaba un tiempo a recaída sistémica el cual tenía en cuenta el antecedente de la recaída. En las mujeres que realizaban recaída sistémica, se les asignaba un tiempo a muerte por cáncer de mama. En la figura 9.13 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la mujer.

Figura 9.13. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer con cáncer de mama temprano HER 2+ dentro del modelo



Supuestos del modelo

1. Las mujeres recibieron 18 ciclos de trastuzumab
2. La falla cardiaca fue el evento adverso que se incluyó en el modelo
3. Después de evento adverso las mujeres no cambian de tratamiento
4. Total adherencia al tratamiento
5. Para el cálculo de las dosis se uso un peso promedio de 60 kg

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- Quimioterapia más trastuzumab (dosis de carga de 4 mg / Kg , seguido de dosis de 6 mg/Kg cada 21 días)
- Quimioterapia sola

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama desarrollada por el INC. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura. En la tabla 9.14 se muestran los datos usados en el análisis.

TABLA 9.30. Datos clínicos usados en el modelo

Variable	Rango análisis sensibilidad			Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	Media	Desviación	Alfa	Beta	
Riesgo de falla cardiaca sin trastuzumab	0,004	0,002	0,006	17,887	4453,971					(1)

Probabilidad receptor hormonal positivo	0,693	0,600	0,780	69,925	30,977					(2;3)
Probabilidad ganglios negativos cáncer temprano	0,650	0,570	0,740	78,627	42,337					(2;3)
Probabilidad 1 a 3 ganglios cáncer temprano	0,200	0,220	0,180	307,328	1229,312					(2;3)
Probabilidad mas de 4 ganglios cáncer temprano	0,150	0,210	0,080	17,389	98,540					(2;3)
Riesgo recaída local en cáncer local	0,300	0,280	0,320	605,052	1411,788					(4)
HR para recaída en mujeres con HER 2+	2,480	1,600	3,800			0,883	0,223	19,527	0,127	(5)
HR para recaída 4 o más ganglios	4,810	3,500	6,600			1,557	0,163	36,995	0,130	(5)
HR para recaída 1 a 3 ganglios	1,730	1,300	2,400			0,535	0,161	38,008	0,046	(5)
HR para trastuzumab SLE cáncer temprano	0,61	0,500	0,710			0,515	0,089	125,440	0,005	(1)
RR trastuzumab falla cardiaca	5,110	3,000	8,720			1,592	0,280	12,264	0,417	(1)
HR de recaída sistémica después de recaída local	3,410	2,100	6,200			1,182	0,300	10,630	0,321	(6)

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el capítulo de estimación de costos. En la tabla 9.31 y 9.32 se muestran los costos usados en el análisis.

TABLA 9.31. Costo por ciclo esquemas de quimioterapia mas trastuzumab

Esquema	Base	Mínimo	Máximo
Esquema 1			
Doxorrubicina	$ 355.937,80	$ 319.424,70	$ 751.387,08
Ciclofosfamida	$ 29.740,93	$ 26.562,20	$ 44.427,03
Paclitaxel	$ 96.274,13	$ 89.106,91	$ 156.598,92
Trastuzumab 4mg	$ 167.924,53	$ 167.924,53	$ 337.290,82
Trastuzumab 6mg	$ 4.533.962,40	$ 4.533.962,40	$ 9.106.852,17
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00
TOTAL	$ 5.738.402,55	$ 5.691.543,50	$ 10.951.118,77
Esquema 2			
Doxorrubicina	$ 355.937,80	$ 319.424,70	$ 751.387,08
Ciclofosfamida	$ 29.740,93	$ 26.562,20	$ 44.427,03
Paclitaxel	$ 210.599,65	$ 194.921,37	$ 342.560,14
Trastuzumab 4mg	$ 167.924,53	$ 167.924,53	$ 337.290,82
Trastuzumab 6mg	$ 4.533.962,40	$ 4.533.962,40	$ 9.106.852,17
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00

Esquema	Base	Mínimo	Máximo
TOTAL	$ 5.852.728,07	$ 5.797.357,96	$ 11.137.079,99
Esquema 3			
Docetaxel	$ 656.818,80	$ 159.100,61	$ 1.462.161,84
Carboplatino	$ 111.470,27	$ 90.476,89	$ 168.683,67
Trastuzumab 4mg	$ 167.924,53	$ 167.924,53	$ 337.290,82
Trastuzumab 6mg	$ 4.533.962,40	$ 4.533.962,40	$ 9.106.852,17
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00
TOTAL	$ 6.024.738,76	$ 5.506.027,19	$ 11.629.551,26
Costo ponderado*			
Esquema 1	$ 2.764.787,49	$ 2.757.988,22	$ 5.201.594,39
Esquema 2	$ 1.102.438,43	$ 1.099.977,54	$ 2.074.982,79
Esquema 3	$ 1.690.734,66	$ 1.638.863,51	$ 3.199.667,12
TOTAL	$ 5.557.960,59	$ 5.496.829,26	$ 10.476.244,30

*Por opinión de expertos se determinó que el esquema 1 se usaba en el 50% de las pacientes, el 2 en el 20% y el 3 en el 30%

TABLA 9.32. Datos de costos usados en el modelo

Variable	Rango análisis sensibilidad			Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma	
	Base	Inferior	Superior	Media	Desviación	Alfa	Beta
Costo tamoxifen 5 años	$ 186.342,89	$ 98.296,20	$ 267.964,16	12,11	0,23	18,54	10053,44
Costo diagnostico y extensión cáncer local	$ 1.101.137,52	$ 932.474,01	$ 1.741.789,11	13,89	0,19	28,45	38709,86
Costo ganglio centinela	$ 668.000,00	$ 668.000,00	$ 700.000,00	13,41	0,01	6696,15	99,76
Costo tratamiento anual quimioterapia local sin trastuzumab	$ 24.010.321,61	$ 19.337.112,33	$ 34.959.142,31	16,98	0,16	36,30	661461,88
Costo tratamiento anual quimioterapia local con trastuzumab	$ 97.664.672,35	$ 96.206.407,80	$ 183.232.108,31	18,37	0,22	19,35	5046443,60
Costo de falla cardiaca	$ 2.647.504,90	$ 1.323.752,45	$ 7.051.864,25	14,66	0,52	3,28	806518,00
Costo de cuidado paliativo	$ 4.677.272,38	$ 3.198.520,01	$ 10.679.798,76	15,28	0,39	6,01	778729,95
Costo tratamiento anual quimioterapia cáncer metastásico sin trastuzumab	$ 47.299.461,06	$ 30.381.533,47	$ 49.823.664,20	17,67	0,10	90,95	520067,11
Costo seguimiento cáncer local	$ 279.137,85	$ 194.618,84	$ 456.748,22	12,51	0,24	17,43	16019,19
Costo seguimiento cáncer metastásico	$ 536.608,67	$ 345.457,14	$ 922.824,66	13,16	0,27	13,27	40427,31
Costo anual hormonoterapia recaída local	$ 4.698.056,94	$ 4.398.060,89	$ 4.894.665,74	15,36	0,03	1375,27	3416,11
Costo cirugía conservadora local	$ 2.186.075,63	$ 1.867.173,44	$ 3.643.785,05	14,58	0,21	23,27	93961,01
Costo cirugía mastectomía local	$ 2.281.783,82	$ 2.038.368,82	$ 4.105.918,07	14,61	0,23	18,72	121917,23
Costo cirugía recaída local (antecedente cirugía conservadora)	$ 2.344.230,12	$ 2.234.429,08	$ 7.590.545,97	14,52	0,54	2,94	796393,52
Costo cirugía recaída local (antecedente cirugía mastectomía)	$ 992.271,58	$ 782.853,27	$ 1.459.330,49	13,79	0,17	33,06	30012,60
Costo radioterapia recaída local	$ 5.037.283,28	$ 4.885.907,84	$ 5.077.974,31	15,43	0,01	10569,68	476,58

Variable	Rango análisis sensibilidad			Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma	
	Base	Inferior	Superior	Media	Desviación	Alfa	Beta
Costo radioterapia recaída sistémica	$ 3.493.774,00	$ 3.679.652,12	$ 3.749.840,57	15,07	0,01	38074,17	91,76
Costo hormonoterapia recaída sistémica	$ 3.966.942,48	$ 3.753.213,22	$ 4.093.896,57	15,19	0,02	2083,45	1904,03

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados de las alternativas en evaluación.

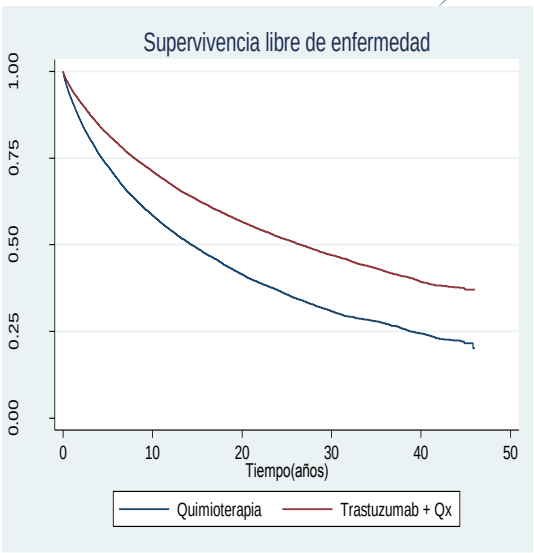
Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y se construyeron regiones de confianza y curvas de aceptabilidad.

Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB(7) . De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

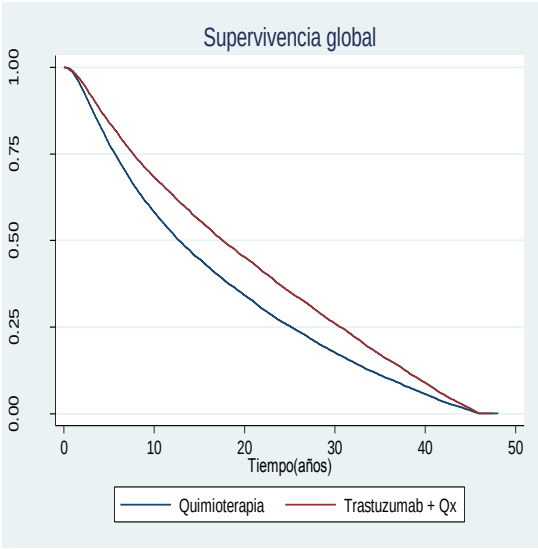
Resultados

En la figura 9.14 se muestra las funciones de la supervivencia libre de enfermedad y global obtenidos en la simulación y los HR de trastuzumab más quimioterapia versus quimioterapias estimados y observados.

Figura 9.14. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo



HR SLE



HR SG

Reportada(1)	Simulada
0,6 IC 95% (0,5 a 0,71)	0,64 IC95%(0,61 a 0,7)

Reportada(1)	Simulada
0,66 IC 95% (0,57 a 0,77)	0,85 IC 95% (0,83 a 0,88)

En la tabla 9.33 y 9.34 se muestra el costo por año de vida ganado y año de vida ganado libre de enfermedad de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia. La estrategia con trastuzumab, fue la más costosa y más efectiva. El costo por año de vida adicional para trastuzumab fue de $34.177.276,56 y $61.489.935,14 sin y con descuento respectivamente. El costo por año de vida libre de enfermedad adicional fue $ 27.281.321,12 sin descuento y $ 40.371.108,89 con descuento.

TABLA 9.33. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI($/AVG)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 109.498.841,98		11,22		$ 9.760.534,14	
Qx + trastuzumab	$ 161.381.151,17	$ 51.882.309,19	12,74	1,52	$ 12.670.696,74	$ 34.177.276,56
Con descuento						
Quimioterapia	$ 93.312.500,12		6,95		$ 13.416.615,65	
Qx + trastuzumab	$ 128.431.769,37	$ 35.119.269,25	7,53	0,57	$ 17.064.773,38	$ 61.489.935,14

TABLA 9.34. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVGLE)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVGLE)	RCEI($/AVGLE)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 109.498.841,98		10,11		$ 10.828.503,41	
Qx + trastuzumab	$ 161.381.151,17	$ 51.882.309,19	12,01	1,90	$ 13.432.930,06	$ 27.281.321,12
Con descuento						
Quimioterapia	$ 93.312.500,12		6,12		$ 15.242.231,93	
Qx + trastuzumab	$ 128.431.769,37	$ 35.119.269,25	6,99	0,87	$ 18.368.698,52	$ 40.371.108,89

El trastuzumab en cáncer de mama temprano sería costo-efectiva para el país si el umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional es mayor a $61.489.935,14.

Análisis de sensibilidad

En la tabla 9.35 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que afecta más los resultados es el costo del trastuzumab. Para un costo igual al 75% del valor actual, el trastuzumab sería una alternativa costo-efectiva para Colombia, si el umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional fuera el recomendado por la OMS.

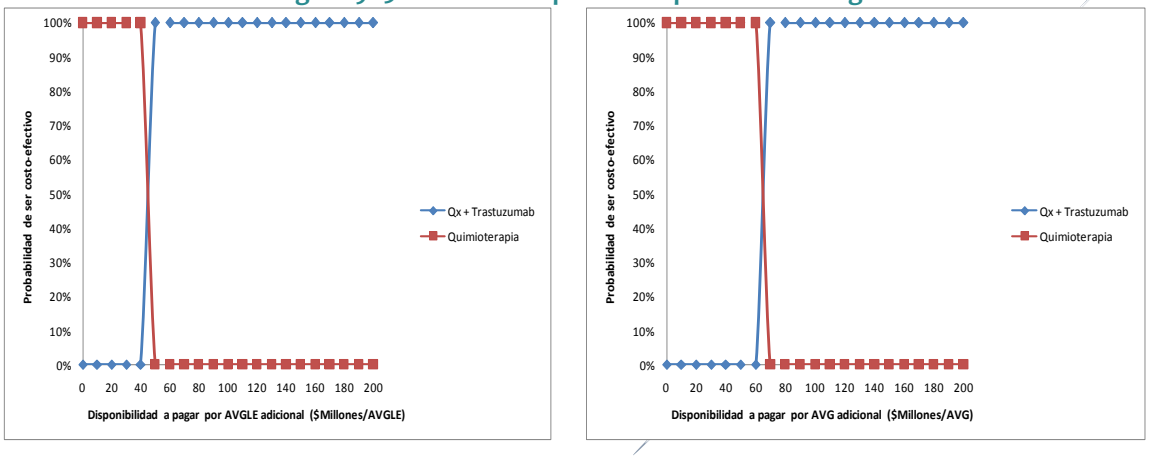
TABLA 9.35. Análisis de sensibilidad

Variable	RCEI ($/AVGLE)	RCEI ($/AVG)
HR para la SLE		
Límite inferior	$ 31.151.168,60	$ 41.698.033,41
Límite superior	$ 57.570.733,25	$ 77.531.541,04
Costo Trastuzumab		
25%-	$ 11.702.158,10	$ 17.823.759,68

25%+	$ 69.040.059,68	$ 105.156.110,61
Costo eventos adversos Trastuzumab		
25%-	$ 40.305.406,67	$ 61.389.862,95
25%+	$ 40.436.811,12	$ 61.590.007,34

En la figura 9.15 se muestra la curva de aceptabilidad para las estrategias en evaluación. Esta curva muestra la probabilidad que una estrategia sea la más costo-efectiva, para un umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional. Para umbrales de disponibilidad a pagar mayores a $70.000.000 por año de vida adicional ganado, el trastuzumab sería la elección, para umbrales menores la estrategia de quimioterapia sin trastuzumab sería la más costo-efectiva.

Figura 9.15. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas



Conclusión

El trastuzumab sería costo-efectivo para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es mayor a $61.000.000. Si el umbral es menor, la quimioterapia sin trastuzumab sería la más costo-efectiva. Los resultados del estudio muestran que el trastuzumab en cáncer de mama temprano puede ser una alternativa costo-efectiva para el país, la decisión dependerá a demás de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

9.7 Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama temprano

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los capítulos: metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de mama respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

Materiales y métodos

Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos para evaluar la costo-efectividad de los inhibidores de la aromatasa después de 2 a 3 años de tamoxifeno hasta completar 5 años de tratamiento, comparado con tamoxifeno por 5 años en mujeres cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo.

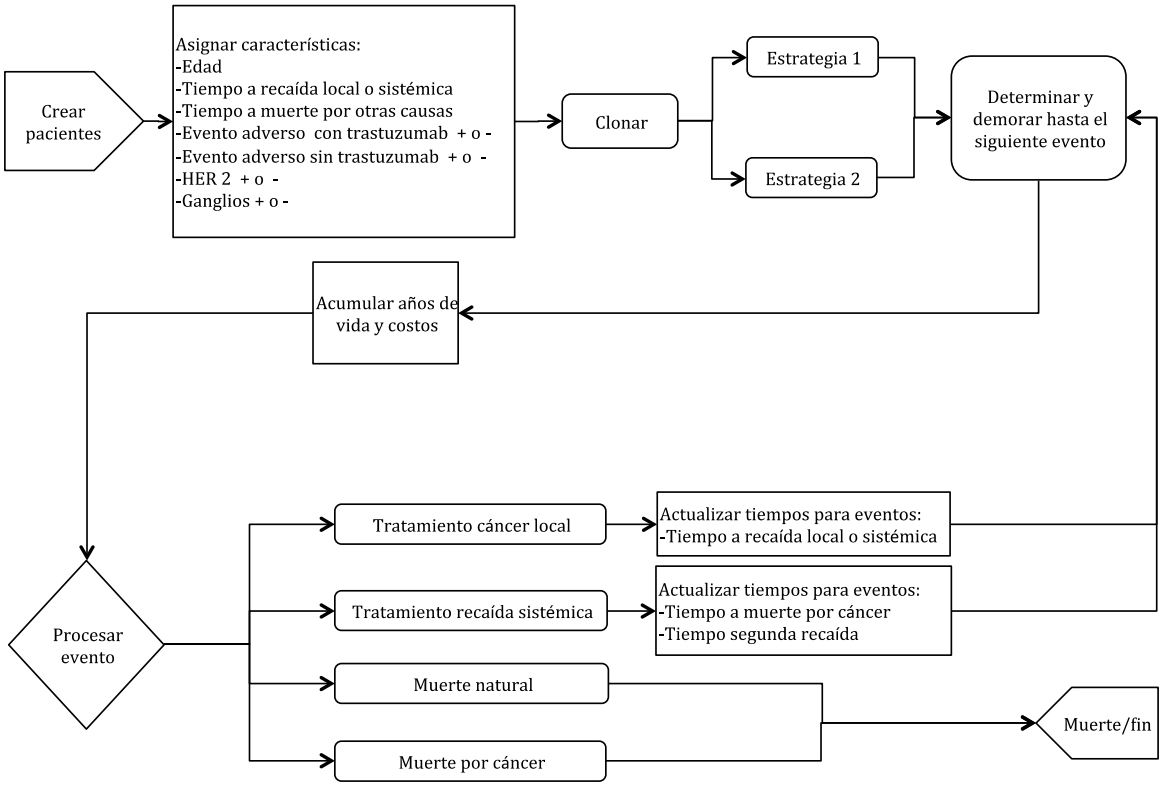
Los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados libres de enfermedad (AVGLE), fueron usados como

medida de efectividad. El horizonte temporal fue la expectativa de vida, tiempo suficiente para evaluar los costos y los resultados en salud del cáncer de mama temprano. Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa del 3%.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el capítulo modelo de historia natural cáncer de mama. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 7.792 mujeres pos menopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo. Al inicio de la simulación a las mujeres se le asignaba aleatoriamente si tenían o no HER 2+, si tenían o no ganglios positivos, el tiempo a muerte natural, el tiempo a recaída local o sistémica y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. Si la mujer desarrollaba una recaída local, se le asignaba un tiempo a recaída sistémica el cual tenía en cuenta el antecedente de la recaída. En las mujeres que realizaban recaída sistémica, se les asignaba un tiempo a muerte por cáncer de mama. En la figura 9.16 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la mujer.

Figura 9.16. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer pos menopáusica con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo



Supuestos del modelo

1. Las mujeres recibieron 5 años de tratamiento hormonal
2. Los eventos adversos incluidos fueron: tromboembolismo venoso, cáncer de endometrio, cardiovasculares y fracturas por osteoporosis
3. Después de un evento adverso las mujeres no cambian de tratamiento. Estos solo tienen implicaciones en

costos

4. En las mujeres tratadas con inhibidor de la aromatasa, el 56% recibieron anastrazol y el 44% exemestano
5. Total adherencia al tratamiento

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- Tamoxifeno 20 mg día por cinco años
- Tamoxifeno 20 mg día por 2 años, seguido de anastrazol 1 mg día hasta completar 5 años de tratamiento
- Tamoxifeno 20 mg día por 2 años, seguido de exemestano 25 mg día hasta completar 5 años de tratamiento

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama desarrollada por el INC. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos con asignación aleatoria. En la tabla 1 se muestran los datos usados en el análisis.

TABLA 9.36. Datos clínicos usados en el modelo

Variable		Rango análisis sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	alfa	beta	
Riesgo trombo embolismo venoso tamoxifeno	0,003	0,002	0,004	50,901	17519,617					(1)
Riesgo cáncer de endometrio tamoxifeno	0,006	0,005	0,007	134,456	21947,061					(1)
Riesgo evento cardiovascular tamoxifeno	0,013	0,011	0,015	107,993	8191,902					(1)
Riesgo fractura tamoxifeno	0,035	0,031	0,038	370,714	10221,126					(2)
Probabilidad Her 2+	0,250	0,160	0,330	24,924	74,772					(3;4)
Probabilidad ganglios negativos cáncer temprano	0,650	0,570	0,740	78,627	42,337					(3;4)
Probabilidad 1 a 3 ganglios cáncer temprano	0,200	0,220	0,180	307,328	1229,312					(3;4)
Probabilidad más de 4 ganglios cáncer temprano	0,150	0,210	0,080	17,389	98,540					(3;4)
Riesgo recaída local en cáncer local	0,300	0,280	0,320	605,052	1411,788					(2)
HR para recaída en mujeres con HER 2+	2,480	1,600	3,800			0,883	0,223	19,527	0,127	(5)
HR para recaída 4 o más ganglios	4,810	3,500	6,600			1,557	0,163	36,995	0,130	(5)
HR para recaída 1 a 3 ganglios	1,730	1,300	2,400			0,535	0,161	38,008	0,046	(5)
HR Supervivencia libre de enfermedad tamoxifeno cáncer temprano	0,530	0,470	0,590			0,636	0,057	312,111	0,002	(6)
HR Inhibidores supervivencia libre de enfermedad (SW)	0,711	0,591	0,831			0,345	0,084	140,423	0,005	(7)
RR evento cardiovascular inhibidores	1,310	1,070	1,600			0,265	0,103	93,878	0,014	(8)
RR trombo embolismo inhibidores	0,530	0,420	0,650			-0,641	0,110	81,596	0,006	(8)
RR fractura inhibidores de aromatasa	1,480	1,260	1,730			0,389	0,081	152,370	0,010	(2)
HR de recaída sistémica después de recaída local	3,410	2,100	6,200			1,182	0,300	10,630	0,321	(9)

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el capítulo de estimación de costos. En la tabla 9.37 y 9.38 se muestran los costos

usados en el análisis.

TABLA 9.37. Costo anual de los esquemas de tratamiento hormonal

Esquema	Base	Mínimo	Máximo
Tamoxifeno			
Tamoxifeno 20mg /día	$ 17.178,31	$ 13.862,20	$ 48.608,97
Consultas	$ 169.164,58	$ 84.433,99	$ 219.355,19
TOTAL	$ 186.342,89	$ 98.296,20	$ 267.964,16
Anastrazol			
Anastrazol 1 mg/día	$ 210.240,00	$ 170.820,00	$ 227.760,00
Consultas	$ 169.164,58	$ 84.433,99	$ 219.355,19
TOTAL	$ 379.404,58	$ 255.253,99	$ 447.115,19
Exemestano			
Exemestano 25 mg /día	$ 5.725.937,50	$ 5.725.937,50	$ 5.725.937,50
Consultas	$ 169.164,58	$ 84.433,99	$ 219.355,19
TOTAL	$ 5.895.102,08	$ 5.810.371,49	$ 5.945.292,69
Inhibidores*			
Medicamento	$ 2.806.311,48	$ 2.699.505,69	$ 2.866.313,29
Consultas	$ 169.164,58	$ 84.433,99	$ 219.355,19
TOTAL	$ 2.975.476,06	$ 2.783.939,69	$ 3.085.668,48

*Por opinión de expertos se determinó que el anastrazol se usaba en el 56% de las pacientes y el exemestano 44%

TABLA 9.38. Datos de costos usados en el modelo

Variable		Rango análisis sensibilidad		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma	
	Base	Inferior	Superior	u	sd	alfa	beta
Costo anual tamoxifeno	$ 186.342,89	$ 98.296,20	$ 267.964,16	12,11	0,23	18,54	10.053,44
Costo diagnostico y extensión cáncer local	$ 1.101.137,52	$ 932.474,01	$ 1.741.789,11	13,89	0,19	28,45	38.709,86
Costo ganglio centinela	$ 668.000,00	$ 668.000,00	$ 700.000,00	13,41	0,01	6.696,15	99,76
Costo anual inhibidor terapia switch*	$ 1.752.564,93	$ 366.687,15	$ 3.253.932,53	14,30	0,40	5,66	309.543,11
Costo trombo embolismo venoso	$ 2.958.332,00	$ 1.644.716,00	$ 4.133.770,00	14,88	0,21	21,71	136.285,48
Costo cáncer de endometrio	$ 3.014.883,52	$ 2.437.623,79	$ 97.624.387,97	12,83	2,05	0,02	195.573.701,04
Costo evento cardiovascular	$ 2.961.385,97	$ 898.989,75	$ 133.463.787,83	12,46	2,21	0,01	386.179.558,08
Costo fractura	$ 2.226.469,82	$ 1.255.300,03	$ 21.194.593,21	13,70	1,35	0,19	11.620.654,03
Costo de cuidado paliativo	$ 4.677.272,38	$ 3.198.520,01	$ 10.679.798,76	15,28	0,39	6,01	778.729,95
Costo seguimiento cáncer local	$ 279.137,85	$ 194.618,84	$ 456.748,22	12,51	0,24	17,43	16.019,19
Costo seguimiento cáncer metastásico	$ 536.608,67	$ 345.457,14	$ 922.824,66	13,16	0,27	13,27	40.427,31
Costo anual hormonoterapia recaída local	$ 4.698.056,94	$ 4.398.060,89	$ 4.894.665,74	15,36	0,03	1.375,27	3.416,11
Costo cirugía conservadora local	$ 2.186.075,63	$ 1.867.173,44	$ 3.643.785,05	14,58	0,21	23,27	93.961,01
Costo cirugía mastectomía local	$ 2.281.783,82	$ 2.038.368,82	$ 4.105.918,07	14,61	0,23	18,72	121.917,23
Costo cirugía recaída local (antecedente cirugía conservadora)	$ 2.344.230,12	$ 2.234.429,08	$ 7.590.545,97	14,52	0,54	2,94	796.393,52
Costo cirugía recaída local (antecedente cirugía mastectomía)	$ 992.271,58	$ 782.853,27	$ 1.459.330,49	13,79	0,17	33,06	30.012,60
Costo radioterapia recaída local	$ 5.037.283,28	$ 4.885.907,84	$ 5.077.974,31	15,43	0,01	10.569,68	476,58

Costo radioterapia recaída sistémica	$ 3.493.774,00	$ 3.679.652,12	$ 3.749.840,57	15,07	0,01	38.074,17	91,76
Costo hormonoterapia recaída sistémica	$ 3.966.942,48	$ 3.753.213,22	$ 4.093.896,57	15,19	0,02	2.083,45	1.904,03
Costo trombo embolismo pulmonar	$ 3.806.955,97	$ 2.371.858,11	$ 23.327.427,09	14,61	1,04	0,51	7.506.697,69

*Corresponde al costo promedio anual de 2 años con tamoxifeno y 3 años con inhibidor

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados de las alternativas en evaluación.

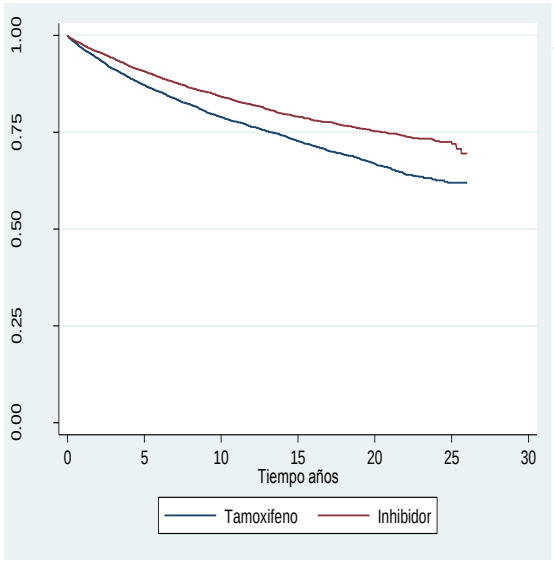
Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y se construyeron curvas de aceptabilidad.

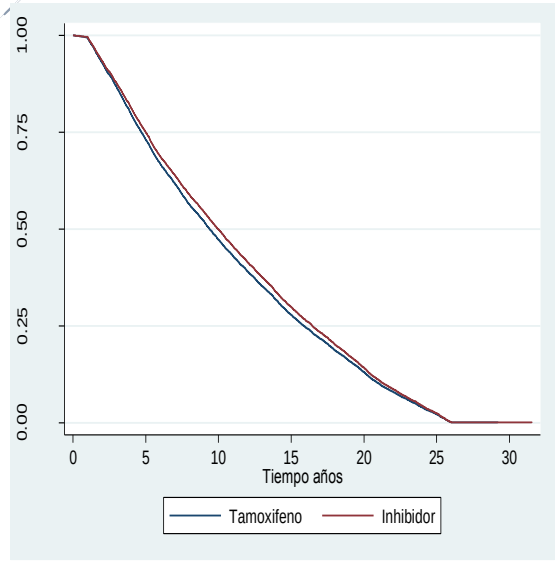
Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB(10) . De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

Resultados

En la figura 9.17 se muestra las funciones de la supervivencia libre de enfermedad y global obtenidos en la simulación y los HR de los inhibidores versus tamoxifeno estimados y observados.

Figura 9.17. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo





HR SLE	
Reportada(7)	Simulada
0,71 IC 95% (0,59 a 0,83)	0,71 IC95%(0,66 a 0,77)

HR SG	
Reportada(7)	Simulada
0,79 IC 95% (0,65 a 0,93)	0,95 IC 95% (0,92 a 0,98)

En la tabla 9.39 y 9.40 se muestra el costo por año de vida ganado y año de vida ganado libre de enfermedad de

pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia. La estrategia con inhibidor, fue la más costosa y más efectiva. El costo por año de vida adicional para inhibidor fue de $ 6.401.595,85y $ 7.440.245,44 sin y con descuento respectivamente. El costo por año de vida libre de enfermedad adicional fue $ 5.018.855,83 sin descuento y $ 5.199.693,82 con descuento.

TABLA 9.39. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI($/AVG)
Sin descuento						
Tamoxifeno	$ 65.859.711,86		10,62		$ 6.203.196,45	
Inhibidor	$ 68.400.411,64	$ 2.540.699,79	11,01	0,40	$ 6.210.345,74	$ 6.401.595,85
Con descuento						
Tamoxifeno	$ 58.739.041,06		7,13		$ 8.238.304,77	
Inhibidor	$ 60.213.447,48	$ 1.474.406,42	7,33	0,20	$ 8.216.723,83	$ 7.440.245,44

TABLA 9.40. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVGLE)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVGLE)	RCEI($/AVGLE)
Sin descuento						
Tamoxifeno	$ 65.859.711,86		10,20		$ 6.457.128,02	
Inhibidor	$ 68.400.411,64	$ 2.540.699,79	10,71	0,51	$ 6.389.118,15	$ 5.018.855,83
Con descuento						
Tamoxifeno	$ 58.739.041,06		6,80		$ 8.632.868,76	
Inhibidor	$ 60.213.447,48	$ 1.474.406,42	7,09	0,28	$ 8.495.517,79	$ 5.199.693,82

Los inhibidores de la aromatasa para cáncer de mama temprano en el esquema switch , serían muy costo-efectiva para el país si el umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional es el PIB per cápita ($13.372.404), según lo recomendado por la OMS.

Análisis de sensibilidad

En la tabla 9.41 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que afecta más los resultados es el costo de los inhibidores. Para un costo igual al 75% del valor actual, los inhibidores serían una alternativa dominante al ser más efectivos y menos costosos que el tamoxifeno. Si el costo es un 25% mayor, los inhibidores dejan de ser costo-efectivos si se usa como umbral lo recomendado por la OMS.

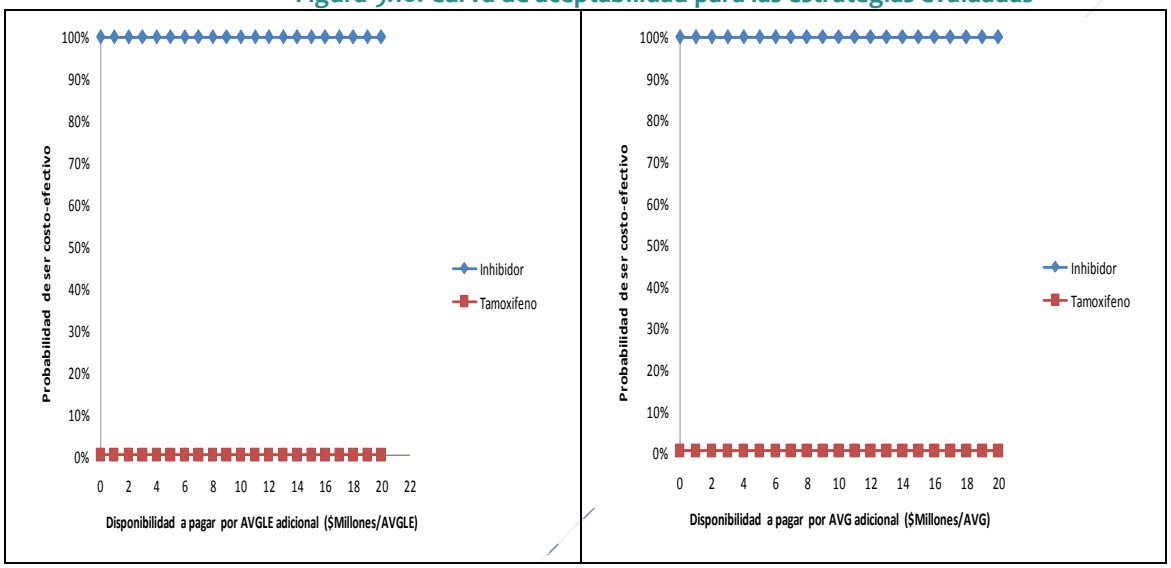
TABLA 9.41. Análisis de sensibilidad

HR para la SLE	RCEI ($/AVGLE)	RCEI ($/AVG)
Límite inferior	$ 2.330.998,87	$ 3.303.152,57
Límite superior	$ 12.039.414,48	$ 17.333.515,04
Costo Inhibidor		
Costo anastrazol	Dominante	Dominante

Costo exemestano	$ 33.566.381,41	$ 48.029.938,62
Costo eventos adversos Inhibidor		
25%-	$ 5.015.528,09	$ 7.176.722,58
25%+	$ 5.383.859,54	$ 7.703.768,30

En la figura 9.18 se muestra la curva de aceptabilidad para las estrategias en evaluación. Esta curva muestra la probabilidad que una estrategia sea la más costo-efectiva, para un umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional. Se observa que para cualquier umbral de disponibilidad a pagar los inhibidores serían la estrategia más costo-efectiva.

Figura 9.18. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas



Conclusión

Los inhibidores serían muy costo-efectivos para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar es el PIB per cápita ($13.372.404) de acuerdo a lo recomendado por la OMS. Los resultados del estudio muestran que los inhibidores de la aromatasa para cáncer de mama temprano en el esquema switch, son una alternativa costo-efectiva para el país, la decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

El costo del inhibidor fue la principal variable que afectó los resultados. Si tomamos el costo del anastrazol la estrategia con inhibidores domina al tamoxifeno al ser menos costosa y más efectiva, sin embargo, cuando se toma el costo del exemestane los inhibidores no serían costo-efectivos para el país. Los inhibidores son muy costo-efectivos si el costo por día de tratamiento es menor a $9.000.

9.8 Estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama avanzado

Para esta evaluación, no fue usado el modelo de simulación de arena.

Revisión Sistemática Eficacia clínica de hormonoterapia en primera línea

Metodología

TABLA 9.42. Metodología PICOT

PICOT	
P	Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal positivo en primera línea de tratamiento
I	Inhibidores de la aromatasa tercera generación(anastrazol, letrozol, exemestano)
C	Tamoxifeno, Fulvestrant
O	Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, beneficio clínico, tasa de respuesta objetiva, eventos adversos.
T	Ensayos clínicos

Fuente de los datos

Se desarrolló una actualización de la revisión sistemática y meta-análisis publicada por Cochrane 2009 (22) para los desenlaces supervivencia libre progresión, supervivencia global, beneficio clínico y respuesta objetiva, en tratamiento de primera línea con inhibidor de aromatasa (IA) de tercera generación vs tamoxifeno e IA vs fulvestrant. Al meta-análisis se le aplicaron la herramientas de evaluación AMSTAR(23) y PRISMA de manera pareada e independiente, concluyendo que es de buena calidad. Para la actualización, se realizó una revisión sistemática de la literatura de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) a partir de 2008, fecha de la última revisión por el grupo Cochrane. La búsqueda se hizo en las siguientes bases de datos: PubMed -Medline, The Cochrane Library (The Cochrane Central Registrer of Controlled Trials and the Cochrane Databasefor Systematic Reviews), Embase ,LILACS, hasta 10 Julio 2012. No se establecieron restricciones de idioma. . Los términos de búsqueda se presentan en la Tabla 9.43.

TABLA 9.43. Palabras clave búsqueda

Estrategias Pub Med /Embase	
#1	Aromatase inhibitors OR arimidex OR anastrazole OR letrozole OR femara OR exemestane OR aromasin OR antineoplastic agents OR hormonal therapy OR fulvestrant or faslodex
#2	Advanced breast cancer or metastatic breast cancer or locally advanced breast cancer or .neoplasms or carcinoma or adenocarcinoma or tumour* or malignan* breast cancer
#3	Postmenopausal woman
#4	#1 AND #2 AND #3
Estrategia Cochrane	
#1	Hormonal therapy OR letrozole OR anastrazole OR tamoxifen
#2	Advanced breast cancer AND posmenopausal woman
	#1 AND #2
Estrategia Lilacs	
#1	Hormonal therapy AND advanced breast cancer

Selección de los estudios

Los artículos incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados. Se consideraron las comparaciones de cualquier IA con tamoxifeno, o fulvestrant en cáncer de mama avanzado en primera línea de tratamiento. Se excluyen estudios que fueron no aleatorizados o que evaluaran el ajuste de dosis, revisiones o resúmenes que no especificaran criterios de inclusión.

Extracción de los datos y evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad se utilizo la herramienta de GRADE y evaluación riesgo de sesgo de Cochrane de manera independiente y pareada por (EL) (OG). De cada artículo se extrajeron: nombre de los autores, año y revista de publicación, tratamientos (dosis) y desenlaces.

El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión, definida ésta como el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad. Los desenlaces secundarios fueron: la supervivencia global, definida como el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, la respuesta clínica, corresponde a mujeres que presentan reducción total o parcial del tumor y beneficio clínico definido como respuesta objetiva más enfermedad estable por más de 24 semanas (International UnionAGPCnstCancer).

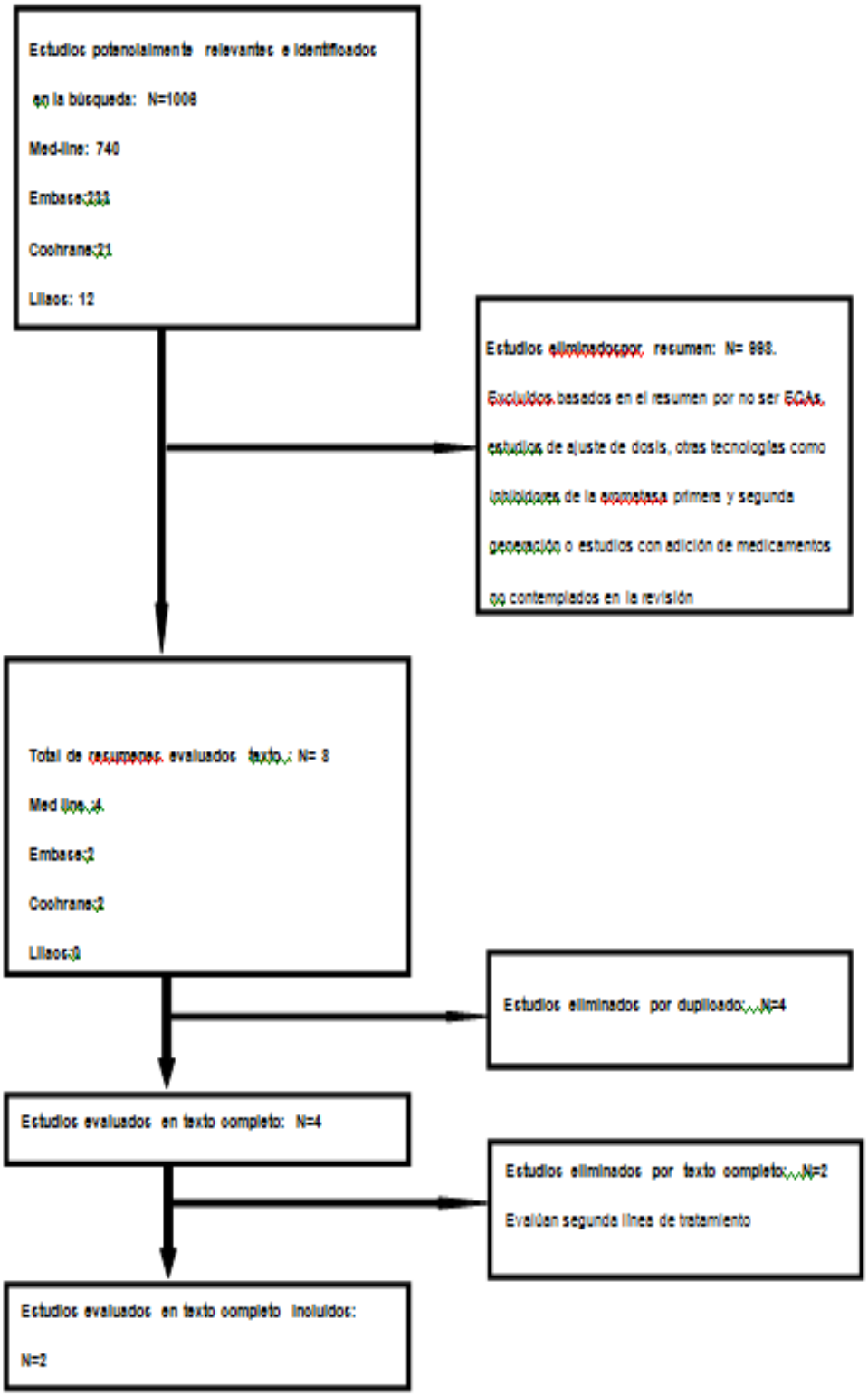
Síntesis de los datos y análisis

La heterogeneidad fue evaluada utilizando el estadístico Q (Prueba Chi- cuadrada con n-1 grado de libertad, donde n es el número de estudios incluidos, con un nivel de significancia < 0.1 y con el estadístico $I^2 = [(Q-df)/Q]x$ 100%, donde Q es el estadístico chi- cuadrado y df son los grados de libertad . Este estadístico describe el porcentaje de variabilidad en la estimación del efecto que es debida a la heterogeneidad más que al azar. Valores por encima del 50% son indicadores de la presencia de heterogeneidad. Para el meta-análisis se extrajeron los HR de cada estudio para los desenlaces de supervivencia y para los demás desenlaces se evalúo el OR. Se corrió el modelo de efectos aleatorios en presencia de heterogeneidad. Se utilizó la herramienta RevMan 5.(Versión 5.1)(24).

Selección de estudios

Se identificaron 4 artículos en texto completo, de los cuales, se incluyeron y evaluaron 2. En la figura 9.19 se muestra el flujograma de los estudios incluidos.

Figura 9.19.Diagrama flujo del proceso de búsqueda de artículos


Estudios potencialmente relevantes e identificados en la búsqueda: N=1008
Med-line: 740
Embase:233
Cochrane:21
Lilacs: 12
Estudios eliminados por resumen: N= 988.
Excluidos basados en el resumen por no ser EGAs, estudios de ajuste de dosis, otras tecnologías como inhibidores de la aromatasa primera y segunda generación o estudios con adición de medicamentos no contemplados en la revisión
Total de resúmenes evaluados texto : N= 8
Med line :4
Embase:2
Cochrane:2
Lilacs:0
Estudios eliminados por duplicado: N=4
Estudios evaluados en texto completo: N=4
Estudios eliminados por texto completo: N=2
Evalúan segunda línea de tratamiento
Estudios evaluados en texto completo incluidos:
N=2

Los artículos que se seleccionaron se describen a continuación:

Artículo 1: Paridaens,2008(25)

El estudio realizado por Paridaens, es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico con el **objetivo** de evaluar la eficacia y seguridad de exemestano versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. **Metodología:** En total se evaluaron 371 pacientes: 182 pacientes en el brazo de intervención (exemestano 25mg día VO) y 189 pacientes en el grupo control (tamoxifeno 20 mg día VO). La **eficacia** del medicamento se evaluó a través de indicadores primarios como Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global(SG), además de indicadores secundarios como la tasa de respuesta objetiva (TRO) que comprende la respuesta completa más la respuesta parcial. La **seguridad** se evaluó a través del registro de eventos adversos, clasificados por grado de severidad.

Artículo 2 : Robertson, 2009(26)

El estudio realizado por Robertson, es un ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto, multicéntrico con el **objetivo** de evaluar la eficacia y seguridad de fulvestrant (dosis alta) versus anastrazol en primera línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico **Metodología:** En total se evaluaron 205 pacientes: 102 pacientes en el brazo de intervención(fulvestrant 500 mg /mes + 500mg (día 14 primer mes, vía intramuscular) y 103 pacientes en el grupo control (anastrazol 1 mg día, vía oral). La **eficacia** del medicamento se evaluó a través de indicadores primarios como Tasa de Beneficio Clínico(TBC) y Tasa de respuesta objetiva (TRO). La **seguridad** se evaluó a través del registro de eventos adversos, clasificados por grado de severidad.

El resumen de características de los artículos incluidos se muestra en las tablas 9.44 a 9.46.

TABLA 9.44. Resumen de ensayos clínicos incluidos

Identificación del estudio	Diseño y Descripción	Intervención y Tamaño de muestra	Aleatorización	Criterios de inclusión y Exclusión	Desenlaces	Resultados	Comentarios
Paridaens et al, Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation	Ensayo clínico, aleatorizado, abierto, multicéntrico, fase III diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de exemestano Vs tamoxifeno en primera línea de tratamient	En total: 371 pacientes Brazo de Intervención: 182 pacientes reciben Exemestano 25 mg día (VO) Brazo control: 189 pacientes Tamoxifen	Si	Criterios de inclusión Mujeres con Ca mama metastásico o localmente recurrente no operable con por lo menos una medida bidimensional de la lesión. Postmenopáusica (natural o con castración) Lesiones d e por lo menos 2,5 cm y no	La eficacia del medicamento se evaluó a través de indicadores primarios y secundarios: Indicadores primarios: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) Supervivencia global(SG) Indicadores secundarios: Tasa de respuesta	Supervivencia libre de progresión (SLP):Se observaron un total de 319 eventos (progresión o muerte) 161 (85%) en el brazo de tamoxifeno y and 158 (87%). La medida fue: HR: 0.84 (95% IC, 0.67 to 1.05) Supervivencia global: En el primer año las	El exemestano es una molécula tan efectiva como el exemestano en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y eventos adversos, para el

Identificación del estudio	Diseño y Descripción	Intervención y Tamaño de muestra	Aleatorización	Criterios de inclusión y Exclusión	Desenlaces	Resultados	Comentarios
for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J ClinOncol. 2008 Oct 20;26(30):4883-90	o en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Tiempo de Seguimiento: Mediana:29 meses RI(20-53)	o 20 mg día(VO)		preirradiadas Criterios de exclusión: Lesiones hepáticas y extrabdominales con por lo menos 2 cm (TAC), 1,5 (Rx). Lesiones piel por lo menos 1 cm. Lesiones óseas identificadas por Rx. Sin irradiación previa a menos que haya hecho progresión clara y esta se hubiese hecho en los últimos 3 meses. Pacientes con progresión rápida de la enfermedad o metástasis visceral o cerebral.	objetiva(Respuesta completa+respuesta parcial) La seguridad del medicamento se evaluó a través del registro de Eventos adversos, clasificados por grado de severidad	tasa de supervivencia los grupos de tamoxifen y exemestano fueron 82% y 86% respectivamente El HR fue1.04 (95% IC, 0.76 a 1.41) después de 29 meses de seguimiento. A los 49 meses, 163 pacientes habían muerto 81 en el brazo de tamoxifeno y 82 en el de exemestano, y el HR Permaneció estable (HR:1.13; 95% IC, 0.85 a 1.50). Tasa de Respuesta Objetiva:OR:1,85(1,21-2,82) Seguridad: Los dos tratamientos fueron igualmente tolerados.	manejo de cáncer de mama avanzado.
Identificación del estudio	Diseño y Descripción	Intervención y Tamaño de muestra	Aleatorización	Criterios de inclusión y Exclusión	Desenlaces	Resultados	Comentarios
Robertson et al, Activity of Fulvestrant 500 mg	Ensayo clínico, aleatorizado, abierto,	En total: 205 pacientes	Si	Criterios de Inclusión: Paciente cáncer mama	La eficacia del medicamento se evaluó a través de indicadores	Eficacia se realizó en dos grupos: Tasa de Beneficio Clínico de 72.5% y	El fulvestrant para el manejo de

Identificación del estudio	Diseño y Descripción	Intervención y Tamaño de muestra	Aleatorización	Criterios de inclusión y Exclusión	Desenlaces	Resultados	Comentarios
Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study. J ClinOncol. 2009 Sep 20;27(27):4530-5	multicéntrico, fase II diseñado para evaluar la eficacia clínica y seguridad de fulvestrant (dosis alta)Vs Anastrazol en primera línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Tiempo de Seguimiento: 21 meses	Brazo de Intervención: 102 pacientes reciben Fulvestrant 500 mg /mes + 500mg (día 14 primer mes)(IM) Brazo control: 103 pacientes Anastrazol 1 mg día(VO)		avanzado o metastásico sin terapia previa endocrina. Pacientes tamaño lesión 0-2 por criterio RECIST ó al menos una lesión ósea con componente lítico. Criterios de exclusión: Metástasis ya tratadas (diferentes cáncer de mama). Tratamiento con medicamento experimental en los últimos 4 meses antes de la aleatorización. Resultados de laboratorio anormal. Diátesis hemorrágica. Terapia anticoagulante largo plazo. Hipersensibilidad a los excipientes del Fulvestrant. alergia aceite de castor	primarios y secundarios: Indicadores primarios: Tasa de Beneficio Clínico (CBR) Indicadores secundarios: Tasa de respuesta objetiva (tasa respuesta completa y parcial o enfermedad estable≥ 24 semanas. Tiempo Progresión (TPP) La seguridad del medicamento se evaluó a través del registro de Tolerabilidad, clasificados por grado de severidad	67.0%, para fulvestrant y anastrazol respectivamente OR: 1.30; 95% IC, 0.72 a 2.38; Tasa de Respuesta Objetiva: Fulvestrant 36.0% y anastrazol, 35.5%; OR 1.02;95%IC, 0.56 a 1.87 Ambos medicamentos fueron bien tolerados . La incidencia de eventos adversos fue de 11.9% con fulvestrant y 9.7% con anastrazol.	cáncer de mama avanzado es tan efectivo que el anastrazol.

RECIST: Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors),VO:Viaoral,IM: Intramuscular, TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TABLA9.45. Características estudio clínico incluido (Paridaens,2008)

Paridaens el al, Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Realizado en : Bélgica, Holanda, Reino Unido y Eslovenia.			
EFICACIA: Indicadores primarios			
Población Total (n=371)	Exemestano (n=182)	Tamoxifeno(n=189)	Valor p
Supervivencia Libre de Progresión (Análisis población total ensayo clínico)			
Mediana (meses) IC	9,9 (8,7-11,8)	5,8 (5,3-8,1)	NR
A 6 meses	66,2 (59,3-73,1)	49,4 (42,2-56,6)	NR
A 12 meses	41,7 (34,5-48,9)	31,2 (24,2-37,9)	0,121
Supervivencia Global (+ Análisis población total ensayo clínico)			
Mediana (meses) IC	37,2 (29,2-45,5)	43,3 (32,8-51,6)	
A 12 meses	86,4 (81,3-91,5)	82 (76,4-87,6)	
EFICACIA: Indicadores secundarios			
Tasa Respuesta Objetiva			
Porcentaje pacientes	46%	31%	0,05
Eventos adversos			
Fatiga/Letargia	35,7%	35,4%	NR
Calores	35,1%	38,1%	NR

NR: No reporta

TABLA 9.46. Características estudio clínico incluido (Robertson,2009)

Robertson et al, Activity of Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study. Realizado en Reino Unido, Brazil, España, Bulgaria, Rep.Checa, Francia, Polonia y Estados Unidos.			
EFICACIA: Indicadores primarios			
Población Total (n=205)	Fulvestrant (n=103)	Anastrazol(n=102)	Valor p
Tasa de Beneficio Clínico (Análisis población total ensayo clínico)			
Total pacientes con Beneficio Clínico	72.5%	67.0%	0,386
Respuesta Completa	0%	1%	NR
Respuesta Parcial	31,4%	31,1%	NR
Enfermedad estable≥ 24 semanas	41,2%	35%	NR
Total pacientes sin Beneficio Clínico	27,5%	33%	NR
Enfermedad estable< 24 semanas	14,7%	11,7%	NR
Progresión	9,8%	19,4%	NR
No evaluable	2,9	1,9	NR
Tasa Respuesta Objetiva			
Porcentaje pacientes	36%	35,5%	0, 947
Tiempo Progresión			
	29,4%	41,7%	0,0496
Mediana	*No alcanzó tiempo estudio	12, 5 meses	
Tolerabilidad			
Problemas gastrointestinales	27,7%	22,3%	0,420
Desórdenes articulares	13,9%	9,7%	0,391

NR: No reporta

Calificación de la calidad de los estudios y consideraciones metodológicas

En la tabla 9.47 se muestra la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la actualización, en donde se observa que el principal sesgo fue el no enmascaramiento de los participantes de los estudios. Debido a que la medida de desenlace es objetiva el efecto de este sesgo sobre los resultados es bajo.

TABLA 9.47. Resumen de calidad metodológica, calificación de los revisores para los enunciados de calidad para cada estudio incluido

Dominio	Paridaens,2008	Robertson,2009
Generación aleatoria de la secuencia	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	Riesgo no claro
Cegamiento de los participantes y el personal	Alto riesgo	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultados incompletos	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Notificación selectiva	Riesgo no claro	Bajo riesgo
Otros sesgos	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Inhibidores aromatasa (IA) versus tamoxifeno, en primera línea de tratamiento.

La primera comparación , IA (exemestano) con tamoxifeno en primera línea de tratamiento, es actualizada con el ensayo clínico aleatorizado realizado por Paridaens en 2008(25), quien evalúa supervivencia libre de progresión y obtiene un HR:1,13 IC 95%(0,85-1,50), otros desenlaces evaluados fueron supervivencia global, beneficio clínico y respuesta objetiva.

Figura 9.20. Supervivencia Global. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento.

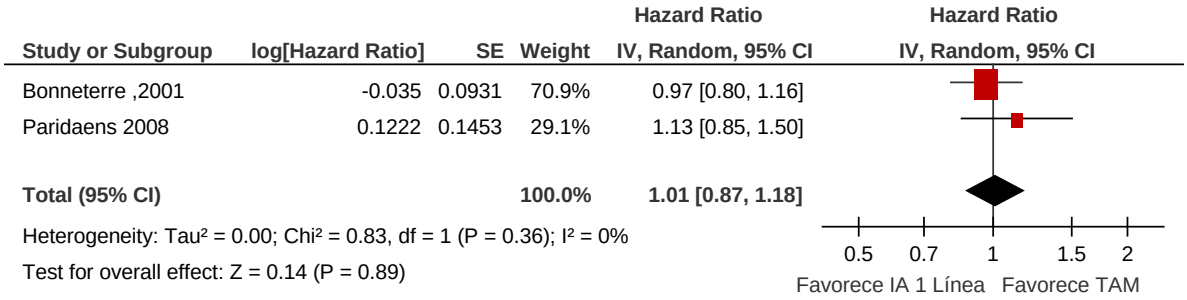


Figura 9.21. Supervivencia libre progresión. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento

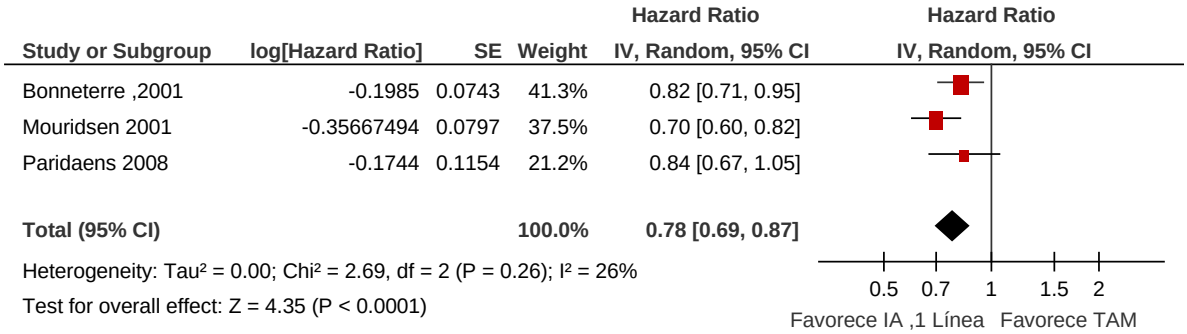


Figura 9.22.Beneficio Clínico. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento

Study or Subgroup	TAM Events	TAM Total	IA Events	IA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Bonneterre ,2001	265	510	292	511	32.0%	0.81 [0.63, 1.04]
Milla-Santos 2003	65	117	100	121	20.5%	0.26 [0.14, 0.48]
Mourisden 2001	173	423	221	421	31.2%	0.63 [0.48, 0.82]
Paridaens 2003	25	57	35	56	16.3%	0.47 [0.22, 0.99]
Total (95% CI)		**1107**		**1109**	**100.0%**	**0.54 [0.36, 0.82]**
Total events	528		648			

Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 12.81, df = 3 (P = 0.005); I² = 77%

Test for overall effect: Z = 2.92 (P = 0.004)

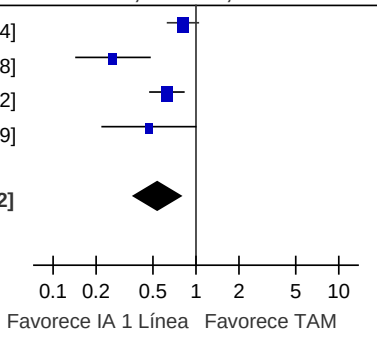
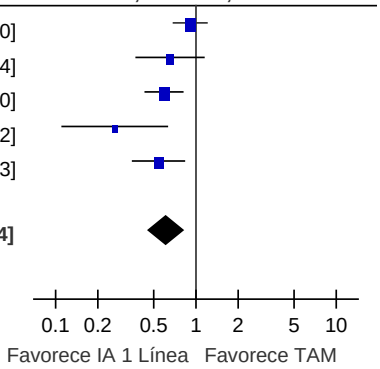


Figura 9.23.Respuesta Objetiva. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación versus tamoxifeno en primera línea de tratamiento

Study or Subgroup	TAM Events	TAM Total	IA Events	IA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Bonneterre ,2001	138	510	148	511	27.2%	0.91 [0.69, 1.20]
Milla-Santos 2003	31	117	43	121	16.5%	0.65 [0.38, 1.14]
Mouridsen 2001	94	423	137	421	25.8%	0.59 [0.44, 0.80]
Paridaens 2003	10	57	25	56	9.5%	0.26 [0.11, 0.62]
Paridaens 2008	59	189	83	182	21.0%	0.54 [0.35, 0.83]
Total (95% CI)		**1296**		**1291**	**100.0%**	**0.61 [0.45, 0.84]**
Total events	332		436			

Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 10.90, df = 4 (P = 0.03); I² = 63%

Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)



Inhibidores aromatasa (IA) versus fulvestrant.

Esta comparación se evalúa en primera línea de tratamiento en el ECA de Robertson(27), el cuál fue incluido y revisado, no encontraron diferencias significativas en tiempo de progresión HR:0,63 IC 95%(0,39-1), tampoco en respuesta objetiva OR:1,02 IC 95% (0,56-1,827), ni en beneficio clínico OR:1,3 IC 95%(0,72-2,38).No se encuentra otro estudio para meta analizar.

Conclusiones

Comparado con tamoxifeno, la revisión muestra que el uso IA en primera línea, obtiene un resultado estadísticamente significativo, para supervivencia libre de progresión HR:0,78 IC 95%(0,69-0,87), para la respuesta objetiva OR:0,61 IC 95%(0,45-0,84), y para el beneficio clínico, OR:0,54 IC 95%(0,36-0,82) . La supervivencia libre de progresión considerando sólo letrozol y anastrazol fue de HR:0,76 IC 95%(0,65-0,89). En la supervivencia global no se encuentran diferencias, HR:1,12 IC 95%(0,91-0,39). La comparación entre los IA y fulvestrant, muestra que no hay diferencia estadísticamente significativas, por lo cual, aunque el fulvestrant es una molécula más reciente, en términos de los desenlaces evaluados no tiene ventaja con respecto a los IA.

Los desenlaces de toxicidad son importantes en la evaluación de medicamentos, un meta-análisis reciente(28), concluye que al comparar los IA con tamoxifeno los eventos adversos de importancia por su significancia estadística son: sangrado vaginal con un OR:0,30 IC95%(0,16-0,56) y evento tromboembólico con un OR: 0,47 IC 95%(0,28-0,77)(28).

Revisión Sistemática estudios Costo-efectividad.

Metodología

En la tabla 9.48 se muestran las estructura PECOT+R

TABLA 9.48. Estrategia PECOT+R

PECOT + R	
P	Paciente con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal positivo
E	Inhibidores de la aromatasa (letrozol, Anastrazol)
C	Tamoxifeno
O	Años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad, años de vida perdidos ajustados por discapacidad y consumo de recursos
T	Hasta la muerte por cáncer u otras causas
R	Costos del medicamento, costos por evento adverso asociado al medicamento, costos de manejo de la enfermedad y recaídas.

Fuente de los datos

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed -Medline, The Cochrane Library Cochrane (HTA, NHS Economic Evaluation Database), Embase, LILACS y EconLit . No se establecieron restricciones de idioma. En la tabla 8 se muestran las estrategias de búsqueda

TABLA 9.49. Estrategias de búsqueda

Estrategia PubMed/Embase	
#1	Aromatase inhibitors OR arimidex OR anastrazole OR letrozole OR femara OR exemestane OR aromasin OR tamoxifen OR antineoplastic agents OR hormonal OR hormonal therapy
#2	Advanced breast cancer OR metastatic breast cancer OR locally advanced breast cancer OR neoplasms OR carcinoma OR adenocarcinoma OR tumour* OR malignan* cancer breast
#3	Postmenopausal woman
#4	Economics OR cost OR costs OR cost analysis OR cost-benefit analysis OR cost effectiveness OR cost utility OR health care costs OR economic evaluation
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Estrategia Cochrane	
#1	Hormonal therapy OR letrozole OR anastrazole OR tamoxifen
#2	Advanced Breast Cancer
#3	#1 AND #2
Estrategia HTA ,NHS-EED	
#1	Hormonal therapy OR tamoxifen OR anastrazole OR letrozole OR fulvestrant OR advanced breast cancer
Estrategia EconLit	
#1	Hormonal therapy OR tamoxifen OR anastrazole OR letrozole OR fulvestrant OR advanced breast cancer

Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos incluidos corresponden a evaluaciones económicas. Se consideran las comparaciones en primera

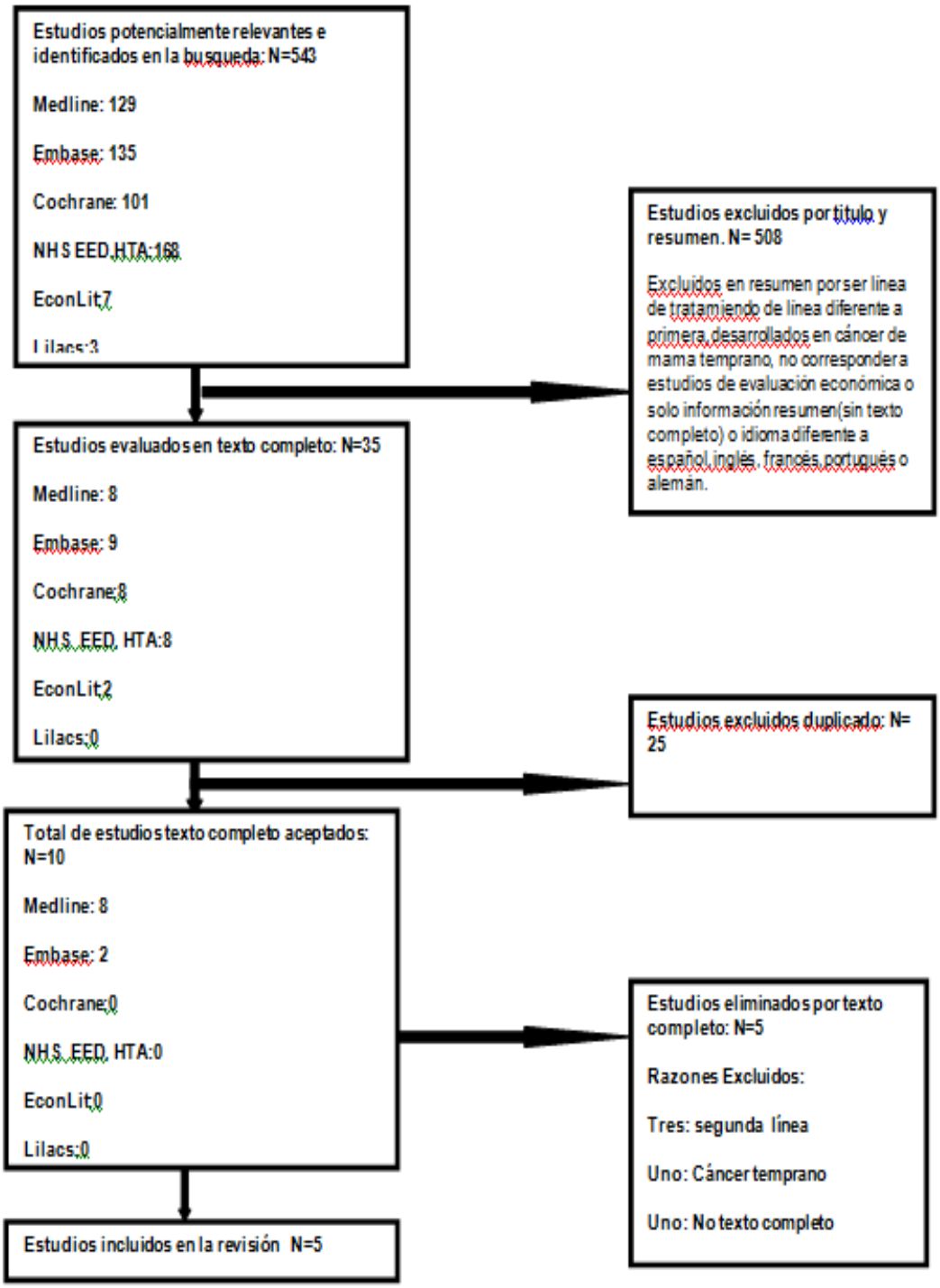
línea de tratamiento de cualquier IA de tercera generación versus tamoxifeno en cáncer de mama avanzado. Se excluyen estudios de revisiones o resúmenes. No se filtra por fecha.

Evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad se utilizo el instrumento recomendado por la guía metodológica(29) de manera independiente y pareada. De cada artículo se extraen: nombre de los autores, año, tratamientos, perspectiva, horizonte temporal, tasa descuento y resultados. También se evalúo en la herramienta 24 de la Guía Metodológica.

Resultados

Figura 9.24. Flujograma de los estudios de la revisión de costo efectividad



Tablas de evidencia

Los estudios de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea se evalúan de acuerdo con la herramienta descrita en el manual metodológico, se extraen los datos como se muestra a continuación

TABLA 9.50. Estudios de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea tratamiento cáncer de mama avanzado

Estudio	Comparadores	Tasa descuen-to	Tipo modelo	Perspectiva	Resultados	Análisis de Sensibilidad	Conclusiones
Marchetti, 2004(30) Italia	ANA,LET Vs TAM	3%	Markov	Servicio Nacional Salud Italia	€ 10.795(ANA con TAM)AVAC € 16.886(LET con TAM)	Multidimensional	LET y ANA costo efectivo comparado con TAM
Simons, 2003(31) Estados Unidos	ANA,LET Vs TAM	NO	Modelo Riesgo	Tercer pagador (4 aseguradoras): health maintenance organizations (HMOs), indemnity plans, preferred provider organizations (PPOs), and point-of-service (POS) plans	US $ 9.064 QATTP(HMOs) US $ 9.678(IP) US $ 14.273(PPO) US $ 12.715(POS)	Unidimensional	ANA costo efectivo comparado con TAM
Karnon, 2003 I(32) Reino Unido	LET Vs TAM	6%	Markov	Servicio Nacional Salud Reino Unido	£2342AVG	Multidimensional	LET costo efectivo comparado con TAM
Dranitsaris, 2003(33) Canadá	ANA,LET Vs TAM	NO	Modelo decisión	Sistema Salud Canadiense	CDN $19.600 (TAM con ANA) AVAC CDN $1850 (ANA con LET) AVAC	Unidimensional	LET y ANA costo efectivo comparado con TAM. LET costo efectivo comparado con ANA
Karnon, 2003 II(34) Reino Unido	LET Vs TAM	6%	Modelo tabla vida	Servicio Nacional Salud Reino Unido	£8514AVAC	Uni y multidimensional	LET costo efectivo comparado con TAM

ANA:Anastrazol,LET:Letrozol,TAM:Tamoxifeno,AVAC:Año de vida ajustado a calidad, HMOs: Organizaciones para el mantenimiento de la salud(Health Maintenance Organizations), QATTP: Calidad de Vida Ajustada al Tiempo de Progresión de la enfermedad(CATPE),IP: Plan de Indemnidad(Indemnity plan),PPO: Organizaciones de Proveedores Preferidos (Preferred Provider Organizations), POS: Plan Punto de Servicio (Point-of-service plan)

Conclusiones

Se encontraron cinco estudios de buena calidad metodológica, en todos los artículos los inhibidores de la aromatasa presentan una mejor relación de costo efectividad al ser comparado con tamoxifeno en primeria línea de tratamiento. La información fue publicada entre 2000 y 2004 por diferentes países, pero especialmente países

desarrollados quienes los analizan desde las perspectivas propias para cada nación.

Dentro de las evaluaciones económicas se plantean tres estudios de costo efectividad(31, 32, 35) y dos de costo utilidad(30, 33). En estos últimos es importante recordar que incluyen la calidad de vida dentro de los análisis, lo cual es importante, ya que en cáncer de mama avanzado el objetivo no es no sólo intentar mantener a la paciente con vida unos días o meses, adicionalmente se debe buscar calidad de vida. Sin embargo hay variación entre la manera de tener en cuenta este desenlace, ya que va desde la aplicación de instrumento a pacientes, población en general o toma de datos de la literatura.

Estos tratamientos generalmente son muy costosos y es lo que le da un importante valor a realizar este tipo de estudios en países en vías de desarrollo donde se tiene recursos para la salud aún más limitados como Colombia, donde el diagnóstico se hace en un estadio avanzado(7, 36), lo cual repercute en los costos.

Entre los modelos teóricos utilizados, se usaron tipo Markov o basado en tablas de vida, tomando datos de los diferentes estudios clínicos o mezclados junto con opiniones de expertos.

En general vemos que los resultados son consistentes entre los diferentes estudios, en primera línea de tratamiento. Sin embargo son datos que no se pueden extrapolar, dado que no tienen validez externa. Es importante que las diferentes naciones bajo sus características económicas, epidemiológicas y de sistema sanitario, evalúen la aplicabilidad e introducción de estos medicamentos para el manejo de cáncer de mama avanzado. Por tal razón se considera que se debe realizar una evaluación económica ajustada al sistema colombiano.

Modelo de Costo efectividad

Metodología

Población

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal positivo

Intervenciones

Letrozol 2.5 mg día
Anastrazol 1 mg día

Comparador

Tamoxifeno 20 mg día

Perspectiva

La perspectiva del análisis es la del tercero pagador.

Horizonte temporal

El horizonte temporal. El modelo se corrió hasta la expectativa de vida de las mujeres colombianas (76 años).

Medida del efecto

Para la presente evaluación se usaron como medida de resultado en salud los años de vida libres de enfermedad (AVLE) y los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs en inglés), para el cálculo de estos últimos, se uso como peso de discapacidad para el estadio metastásico 0,75 y para el cáncer en tratamiento

0,09(37).

Identificación de costos

Al contemplar la perspectiva del tercero pagador solo se incluyen costos que afectan al sistema de salud

Costos asumidos por el sector salud.

Los costos que se incluyeron en la evaluación son costos directos que corresponden: a las intervenciones en evaluación (inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno), al manejo de eventos adversos, al manejo de la recaída y al cuidado paliativo.

Los costos se estimaron mediante la metodología de casos tipo. Para la construcción de éstos, se revisaron protocolos de manejo identificando los recursos necesarios para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y cuidados paliativos de las mujeres con cáncer de mama avanzado. Con los recursos identificados, se generaron instrumentos de recolección de la información que fueron validados por los expertos temáticos de las Guía de Practica Clínica en cáncer.

Estos instrumentos fueron aplicados a una muestra no aleatoria de profesionales involucrados en el manejo del cáncer de mama (mastólogos, oncólogos, radioterapeutas, cirujanos oncólogos, rehabilitadores y especialistas en cuidado paliativo) de distintas regiones de país (Cali, Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Medellín y Cartagena) con el fin de obtener la frecuencia y cantidad usada de cada uno de los recursos identificados. En la valoración monetaria de los recursos se usó el manual SOAT 2010(38) y de ISS 2001(39) para los procedimientos y el listado de precios del SISMED 2010 para los medicamentos(40).

Se entrevistaron 62 especialistas de los cuales fueron 22 Mastólogos,18 Oncólogos,16 Radioterapeutas,8 especialistas en cuidado paliativo y 2 Rehabilitadores. Para el análisis de sensibilidad de los costos de los procedimientos se toma como valor mínimo las tarifas ISS y como valor máximo las tarifas SOAT. Para los medicamentos cuyas dosis eran por Kg de peso se utilizó 60 Kg y para los que eran por superficie corporal se uso 1,6 de acuerdo a la opinión de los oncólogos del INC.

La metodología del costeo se muestra en el capítulo estimación de costos.

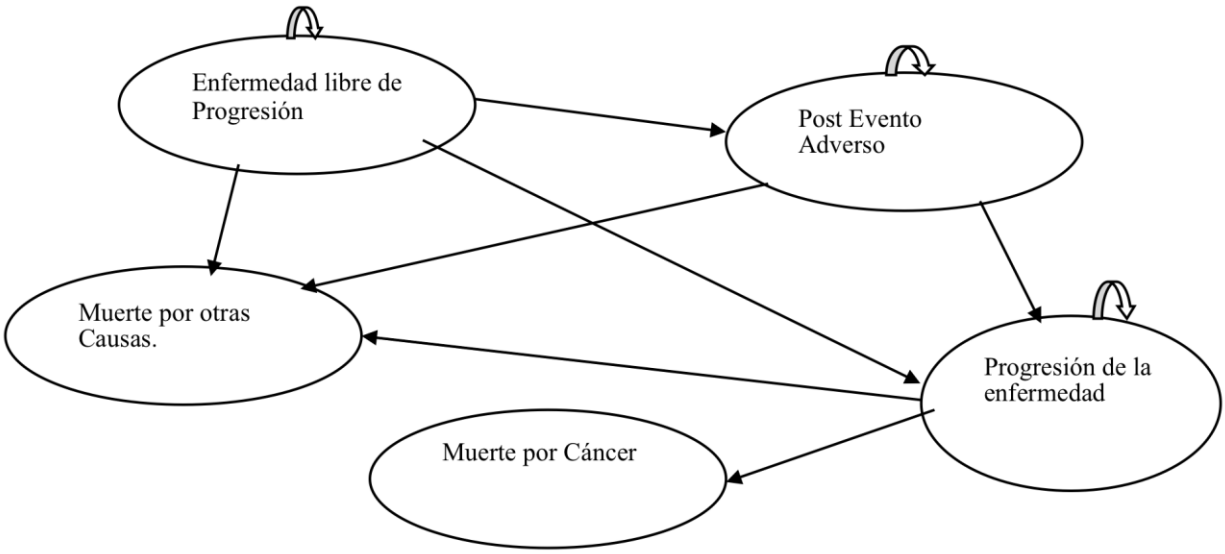
Tasa de descuento

Se aplicó tasa de descuento del 3% a los costos y a los efectos en salud .En los análisis de sensibilidad se observo cómo se afectan los resultados al aplicar una tasa del 0% a los efectos y del 6% a los costos, como se recomienda en el paso 23 de la guía de metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica en Colombia.(29)

Modelo matemático

Para el presente análisis se construyó un modelo de Markov, el cual está compuesto por cinco estados: libre de enfermedad, progresión, post evento adverso, muerte por otras causas y muerte por cáncer de mama. Se simuló una cohorte de pacientes, los cuales transitaron entre los diferentes estados en ciclos trimestrales hasta la muerte por cáncer u otras causas, la expectativa de vida o hasta completar 21 ciclos (5 años), lo que ocurriera primero. Se usó el programa TreeAge Pro 2009 para la construcción del modelo.

Figura 9.25. Modelo Markov de hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.

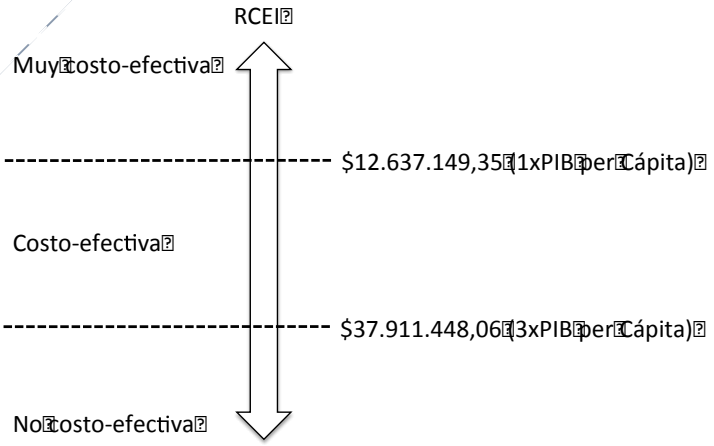


Umbral

La OMS considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por unidad de efectividad adicional está por debajo del PIB(Producto Interno Bruto) per cápita, costo-efectiva si está entre 1 a 3 veces el PIB per cápita y no costo-efectiva si está por encima de 3 veces el PIB per cápita (41). Por lo tanto se realizó el análisis de umbral de acuerdo a esta definición de la OMS. Se determinaron los umbrales (1*PIB per capita y 3*PIB per cápita) con datos del Banco Mundial reportados para 2011, el PIB per cápita es de US $7067(42) .Este valor a pesos colombianos con un precio dólar (2012) de $1.788,08(43) corresponde a $12'637.149,35.

Estos están representados en la figura 9.26 como valores en pesos:

Figura 9.26. Umbral de Costo efectividad para Colombia.



RCEI: Razón Costo-efectividad Incremental ,**PIB**: Producto Interno Bruto. Fuente: Autor

Fuentes de información

Parámetros del modelo

Los estudios que fueron la fuente de los datos para el análisis, provenían de la revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados realizada para este trabajo. Con la información extraída de los estudios se estimaron las probabilidades que se usaron en el modelo. A continuación se muestra como se realizó este procedimiento para la parametrización de la funciones de supervivencia:

$S(t) = exp\ -(\lambda t)^{\gamma}$ es la función de supervivencia tipo Weibull

Sea *a* la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t_1 y *b* la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t_2, por lo tanto:

$S(t_1) = exp\ -(\lambda t_1)^{\gamma} = a$
$S(t_2) = exp\ -(\lambda t_2)^{\gamma} = b$

Despejando gamma y lambda en términos del tiempo tenemos:
$\gamma = (Ln\ (-Ln(a)) - Ln(-Ln(b)))/(Ln(t_1)-Ln(t_2))$
$\lambda = exp((Ln(-Ln(a)) - \gamma * Ln(t_1))/\gamma)$

Los valores de *a* y *b* se tomaron directamente de las curvas de supervivencia reportadas en los estudios. Se realizaron estimaciones de gamma y lambda para cada par de tiempos, es decir se estimaron para t1 y t2, t2 y t3, etc. Con los valores de gamma y lambda estimados se realizó simulación de Montecarlo (10.000 iteraciones) para escoger los valores de estos parámetros que producían el menor error cuadrático medio. Con los valores de gamma y lambda encontrados, se estimo la función de supervivencia, la cual fue comparada con la obtenida en los artículos; para la comparación se usaron pruebas de bondad y ajuste (Kolmogorov-Smirnov y la prueba que usa el estadístico chi-cuadrado).

Para estimar las funciones de supervivencia de las estrategias con intervención, se usaron las funciones de supervivencia estimadas para las estrategias sin intervención, multiplicando por el hazard ratio (HR) como se muestra a continuación:

$S(t) = exp\ -(\lambda t)^{\gamma}$ es la función de supervivencia estimada para la estrategia sin intervención
$S(t) = exp(HR-(\lambda t)^{\gamma})$ es la función de supervivencia estimada para las estrategias con intervención.

Los datos de la supervivencia libre de progresión para tamoxifeno, se extrajeron del artículo de Bonneterre 2001(44). Los valores esperados de gamma y lambda, estimados fueron:

Valor de lambda (λ): *0,101689780090874*

Valor de gamma(γ):0,854382008051018

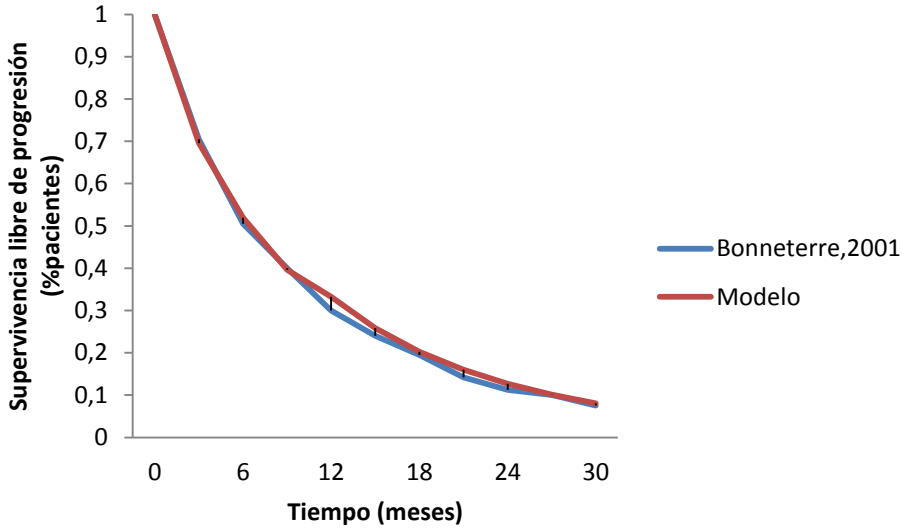
Se compararon los datos observados y esperados, como se muestra en la tabla 9.51. Se realiza prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo un valor de 0,00562081, la cual al realizarle la prueba de hipótesis Si D ≥0,050045094 No se rechaza la Ho, es decir las distribuciones de los datos son iguales. También se realiza prueba de Chi2 , y se obtiene un valor de p de 0,36933805 .

TABLA 9.51. Valores observados y esperados para progresión con tamoxifeno , en pacientes receptor Hormonal positivo con cáncer de mama avanzado

Tiempo (meses)	Observado Bonneterre,2001(44)	Estimado por el modelo
0	1	1
3	0,705	0,695834738
6	0,505	0,519103003
9	0,4	0,395702412
12	0,3	0,332710828
15	0,24	0,258649753
18	0,195	0,202649016
21	0,142	0,159764504
24	0,112	0,126606548
27	0,1	0,100771684
30	0,075	0,0805149

En la figura 9.27 se muestra la función de supervivencia libre de progresión estimada y observada

Figura 9.27. Supervivencia libre de progresión estimada y observada para tamoxifeno en cáncer de mama avanzado



La supervivencia en segunda línea de terapia se obtiene siguiendo la metodología anterior, del artículo de Dombernowsky (45). Los valores de lambda y gamma estimados fueron:

Valor de lambda (λ): *0,028720902636972*

Valor de gamma(γ): 1,18738520261127

La muerte por otras causas fue obtenida del DANE 2009, ajustada por grupo quinquenal.(46)

TABLA 9.52. Probabilidad muerte por otras causas población mujeres. Colombia.2008

Grupo quinquenal	Muertes cáncer mama	Muerte otras causas	Diferencia	Población	Dif/población	mx	qx (probabilidad anual)	Probabilidad trimestral

Grupo quinquenal	Muertes cáncer mama	Muerte otras causas	Diferencia	Población	Dif/población	mx	qx (probabilidad anual)	Probabilidad trimestral
De 45 a 49 años	264,37	2793	2529	1397131	0,00181022	0,00181022	0,009010331	0,002260234
De 50 a 54 años	277,27	3528	3251	1153699	0,0028177	0,0028177	0,013989959	0,00351599
De 55 a 59 años	281,37	4133	3852	910561	0,00423003	0,00423003	0,020928843	0,005273784
De 60 a 64 años	242,31	4853	4611	707734	0,00651504	0,00651504	0,032053109	0,008111438
De 65 a 69 años	220,33	6308	6088	536408	0,01134899	0,01134899	0,055179354	0,014089837
De 70 a 74 años	175,25	8350	8175	443045	0,01845107	0,01845107	0,088187481	0,022815909
De 75 a 79 años	161,21	10140	9978	307278	0,03247338	0,03247338	0,150175171	0,039864884
De 80 Y másaños	264,37	28141	27876	331370	0,08412438	0,08412438	0,347532082	0,101248164

FUENTE: DANE,2008(46)

De acuerdo con la literatura, los eventos adversos diferenciales que se presentan entre los tratamientos con IA y tamoxifeno son el sangrado vaginal y los eventos tromboembólicos(22) por lo tanto se calculan las probabilidades y se ajustan trimestralmente de los estudios Bonneterre(44), Mouridsen(47)y Milla-Santos(48).

En la tabla 9.53 se muestran los datos usados en el modelo. Las probabilidades fueron ajustadas a la longitud de ciclo usando la metodología propuesta por Miller (12).

TABLA 9.53. Probabilidades utilizadas en el modelo.

Probabilidad	Escenario base	Rango Análisis Sensibilidad		Distribución	Fuente
Probabilidad trimestral Evento adverso TAM(ET)	0,0046929	0,0026162	0,006769	Beta	(44),(47),(48)
Probabilidad trimestral Evento adverso TAM(SV)	0,0021006	0,0015017	0,003613	Beta	(44), (47, 48)
Probabilidad trimestral Evento adverso IA(ET)	0,0036115	0,0017878	0,003611	Beta	(44), (47),(48)
Probabilidad trimestral Evento adverso IA(SV)	0,0013956	0,0005778	0,002022	Beta	(44), (47),(48)
Hazard Ratio	0,76	0,65	0,89	Lognormal	(44, 47)

TAM: Tamoxifeno, ET: Evento tromboembólico, SV: Sangrado Vaginal, IA: Inhibidor Aromatasa

Costos contemplados en el modelo

De acuerdo con la metodología descrita previamente se obtuvieron siguientes resultados para los costos, que se muestran en la tabla 9.54

TABLA 9.54. Costos contemplados en el modelo hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.

Descripción	Costo base (trimestral)	Rango		Distribución
		Min	Max	
Tamoxifeno	$22.630	$22.447,5	$29.017,5	
IA (Anastrazol/Letrozol)	$430.152,5	$58.425,09	$432.342,5	
Tratamiento recaída	$14’ 617.560	$12’456.777	$21’808.946	Gamma
Evento Adverso	Costo por evento	Rango		Distribución
Evento adverso (Evento	$3´503.341	$2´379.440	$5´235.854	Gamma

Descripción	Costo base (trimestral)	Rango		Distribución
tromboembólico)				
Evento adverso (Sangrado Vaginal)	$488.194	$272.801	$620.175	Gamma

IA: Inhibidor Aromatasa

Resultados

Análisis de costo efectividad

Los inhibidores de aromatasa fueron más costosos y efectivos que el tamoxifen, el costo por AVGLE fue de $2.812.147,08 con descuento y de $5.564.228,57 sin descuento. El costo por AVAD evitado fue $6.173.144,15 y de $3.170.898,35 sin y con descuento. De acuerdo al umbral de PIB, los inhibidores serían costo-efectivos para el país en esta indicación. Los resultados se muestran en la tabla 9.55 y 9.56.

TABLA 9.55. Resultados de análisis costo- efectividad IA versus tamoxifeno para los AVGLE

Nombre de la estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efectividad (AVLE)	Efectividad Incremental (AVGLE)	Razón CE ($/AVGLE)	Razón CE Incremental ($/AVGLE)
Sin descuento						
Tamoxifeno	$ 108.180.241,60		0,957		$ 113.041.004,81	
IA(LET,ANA)	$ 109.816.124,80	$ 1.635.883,20	1,251	0,29	$ 87.782.673,70	$ 5.564.228,57
Con descuento						
Tamoxifeno	$ 98.170.901,40		0,931		$ 105.476.470,56	
IA(LET,ANA)	$ 98.941.429,70	$ 770.528,30	1,205	0,27	$ 82.087.045,63	$ 2.812.147,08

AVGLE: Año de vida ganado libre de enfermedad, **CE**: costo-efectividad, **IA**: inhibidor de la aromatasa, **LET**: letrozol, **ANA**:anastrazol

TABLA 9.56. Resultados de análisis costo- efectividad IA versus tamoxifeno para los AVAD

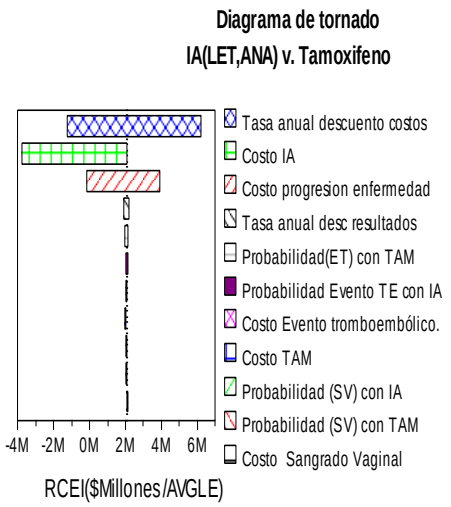
Nombre de la estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efectividad (AVAD)	Efectividad Incremental (AVAD)	Razón CE ($/AVAD)	Razón CE Incremental ($/AVAD)
Sin descuento						
Tamoxifeno	$ 108.180.241,60		29,636		$ 3.650.325,31	
IA(LET,ANA)	$ 109.816.124,80	$ 1.635.883,20	29,371	0,27	$ 3.738.871,56	$ 6.173.144,15
Con descuento						
Tamoxifeno	$ 98.170.901,40		18,732		$ 5.240.792,69	
IA(LET,ANA)	$ 98.941.429,70	$ 770.528,30	18,489	0,24	$ 5.351.313,21	$ 3.170.898,35

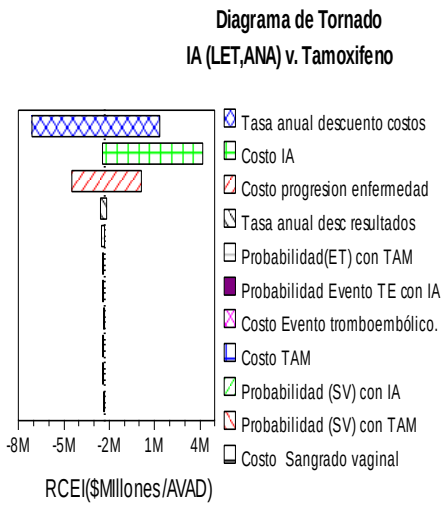
AVAD: Año de vida ajustado por discapacidad, **CE**: costo-efectividad, **IA**: inhibidor de la aromatasa, **LET**: letrozol, **ANA**: anastrazol

Análisis de Sensibilidad

Se realizó análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos (intervenciones en evaluación, costos de los eventos adversos, costos de la progresión, etc.), los efectos (HR) y los supuestos del modelo. El objetivo de estos análisis fue observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. Las variables que más afectaron los resultados fueron la tasa descuento de los costos y el HR de los inhibidores de la aromatasa, sin embargo, la decisión no se cambia. Las otras variables tuvieron poco efecto en los resultados del modelo (Ver figura 9.28).

Figura 9.28. Análisis de sensibilidad de una vía

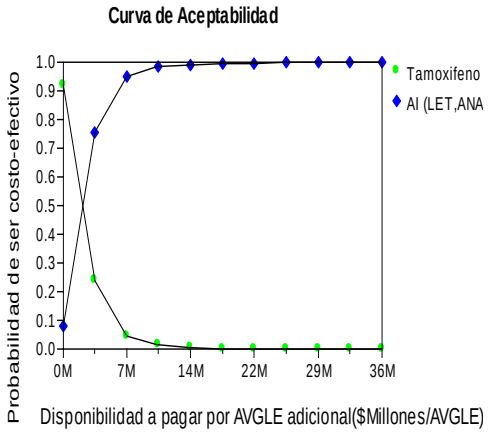


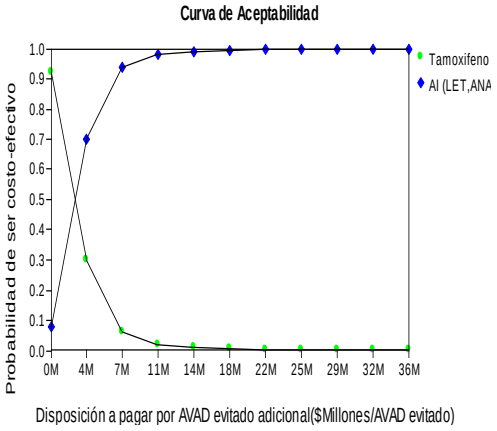


RCEI: Razón de Costo-efectividad Incremental

Se construyeron curvas de aceptabilidad, las cuales se muestran en la figura 9.29

Figura 9.29. Curvas de aceptabilidad





Las curvas de aceptabilidad muestran la probabilidad de que una alternativa sea costo-efectiva para diferentes umbrales de disponibilidad a pagar. Se observa que para umbrales de disponibilidad a pagar superiores a 4 millones de pesos por unidad de efectividad adicional los IA serían costo-efectivos para el país. Si se toma como umbral lo recomendado por la OMS , de 3 veces el PIB per cápita, los IA serían la alternativa más costo-efectiva para Colombia.

Conclusiones

En mujeres con cáncer de mama avanzado receptor hormonal positivo, los inhibidores de la aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de tratamiento hormonal, serían costo-efectivos para Colombia.

En términos de supervivencia global no hay diferencia entre los tratamientos, sin embargo los hay para supervivencia libre de progresión y eventos adversos los cuales son sangrado vaginal y eventos

tromboembólicos.

El análisis de sensibilidad probabilístico facilita la interpretación de los resultados, al incorporar la incertidumbre de los parámetros, este muestra que los IA en primera línea de tratamiento son la opción más costo-efectiva para umbrales de disponibilidad a pagar por unidad adicional de resultado en salud mayores a $4.000.000.

9.9 Estudio de costo-efectividad de las terapias anti HER 2+ en cáncer de mama avanzado

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los capítulos: metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de mama respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

Materiales y métodos

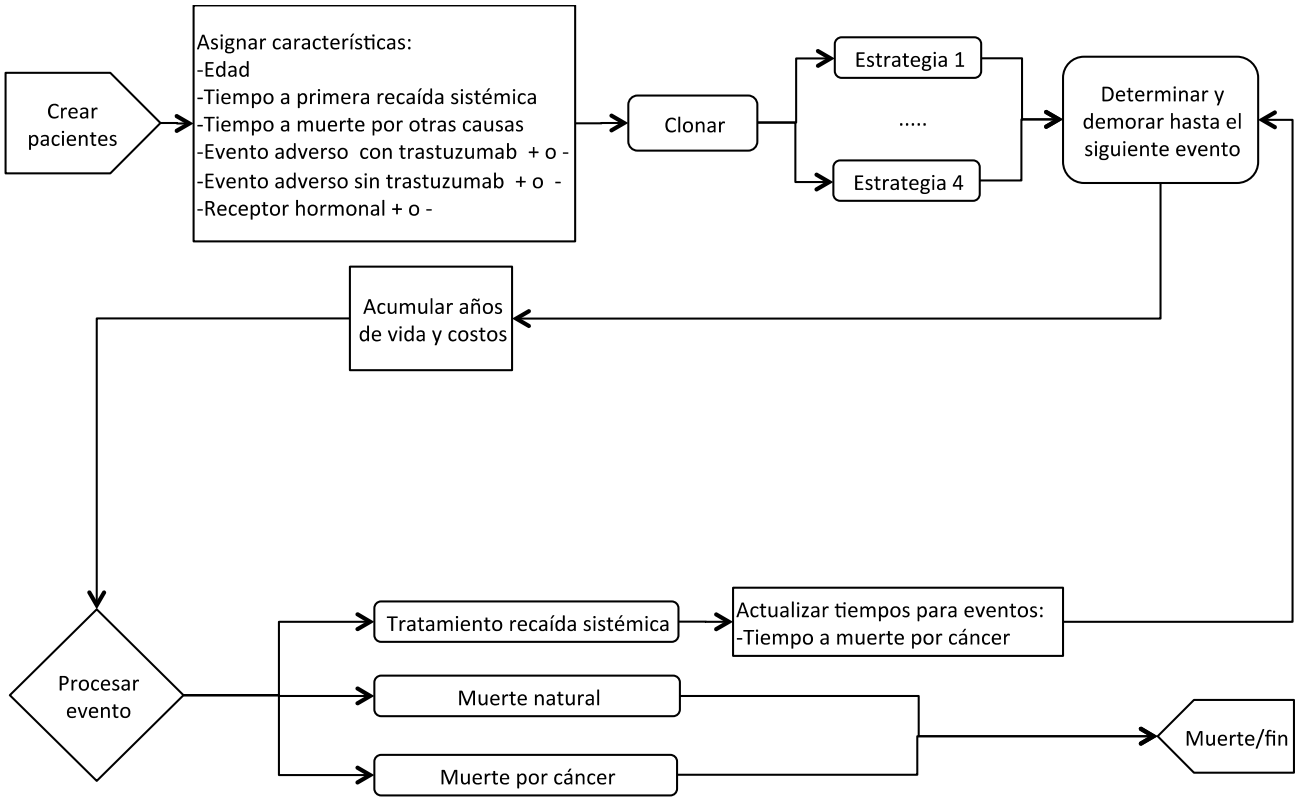
Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos para evaluar el costo-efectividad de las terapias anti HER 2+ en pacientes con cáncer de mama avanzado HER 2 positivo.

Los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados libres de enfermedad (AVGLE), fueron usados como medida de efectividad. El horizonte temporal fue la expectativa de vida, tiempo suficiente para evaluar los costos y los resultados en salud del cáncer de mama avanzado. Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa del 3%.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el capítulo modelo de historia natural cáncer de mama. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 10.000 mujeres con cáncer de mama avanzado que expresan HER 2 +. Al inicio de la simulación a las mujeres se le asignaba aleatoriamente si tenían o no receptor hormonal positivo, el tiempo a muerte natural, el tiempo a la primera recaída sistémica y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. En las mujeres que realizaban la primera recaída sistémica, se les asignaba un tiempo a muerte por cáncer de mama. En la figura 9.30 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la mujer.

Figura 9.30. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer con cáncer de mama avanzado HER 2+ dentro del modelo



Supuestos del modelo

1. Las mujeres recibieron terapia anti HER 2 hasta la segunda recaída sistémica
2. La falla cardiaca y el síndrome mano pie fueron los eventos adversos que se incluyeron en el modelo
3. Después de evento adverso las mujeres no cambian de tratamiento
4. Total adherencia al tratamiento
5. Para el cálculo de las dosis se uso un peso promedio de 60 kg y un área de superficie corporal de 1,6

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- Quimioterapia más trastuzumab (dosis de carga de 4 mg / Kg , seguido de dosis de 6 mg/Kg cada 21 días) seguido de capecitabina en monoterapia (2500mg por metro cuadrado de superficie corporal) después de recaída
- Quimioterapia más trastuzumab (dosis de carga de 4 mg / Kg , seguido de dosis de 6 mg/Kg cada 21 días) seguido de trastuzumab (6 mg/Kg cada 21 días) después de recaída
- Quimioterapia más trastuzumab (dosis de carga de 4 mg / Kg , seguido de dosis de 6 mg/Kg cada 21 días) seguido de lapatinib (1250 mg día) más capecitabina (2000 mg por metro cuadrado de superficie corporal) después de recaída
- Quimioterapia sin trastuzumab seguido de capecitabina (2000 mg por metro cuadrado de superficie corporal) después de recaída.

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama desarrollada por el INC. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura con o sin meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. En la tabla 9.57 se muestran los datos usados en el análisis.

TABLA 9.57. Datos clínicos usados en el modelo

Variable		Rango análisis sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	alfa	beta	
Riesgo de falla cardiaca sin trastuzumab	0,004	0,002	0,006	17,887	4453,971					(1)
Riesgo síndrome mamo píe capecitabine	0,490	0,400	0,570	65,108	67,766					(2)
Probabilidad receptor Hormonal positivo	0,693	0,600	0,780	69,925	30,977					(3;4)
HR para recaída en mujeres con HER 2+	2,480	1,600	3,800			0,883	0,223	19,527	0,127	(5)
HR lapatinib supervivencia libre de enfermedad	0,610	0,500	0,740			0,499	0,100	99,268	0,006	(6)
HR lapatinib supervivencia global	0,760	0,600	0,960			0,282	0,120	68,485	0,011	(6)
HR trastuzumab supervivencia libre de enfermedad cáncer avanzado	0,510	0,410	0,630			0,679	0,110	82,579	0,006	(7)
HR trastuzumab supervivencia global cáncer avanzado	0,800	0,640	1,000			0,230	0,114	75,883	0,011	(7)
HR trastuzumab supervivencia libre de enfermedad cáncer avanzado después de progresión a un esquema de trastuzumab	1,200	1,140	1,260			-0,182	0,025	1600,000	0,001	(8)
HR trastuzumab supervivencia global cáncer avanzado después de progresión a un esquema de trastuzumab	0,940	0,650	1,350			0,080	0,188	27,710	0,034	(8)
RR trastuzumab falla cardiaca	5,110	3,000	8,720			1,592	0,280	12,264	0,417	(1)

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el capítulo de estimación de costos. En la tabla 9.58 y 9.59 se muestran los costos usados en el análisis.

TABLA 9.58. Costo por ciclo esquemas de quimioterapia anti HER 2+

Esquema	Base ($)	Mínimo ($)	Máximo ($)
Esquema 1 (trastuzumab)			
Paclitaxel	210.599,65	194.921,37	342.560,14
Trastuzumab 4mg	167.924,53	167.924,53	337.290,82
Trastuzumab 6mg	4.533.962,40	4.533.962,40	9.106.852,17
Poliquimioterapia de alto riesgo	309.318,75	309.318,75	309.318,75
Insumos	245.244,00	245.244,00	245.244,00
TOTAL	5.467.049,34	5.451.371,05	10.341.265,89
Esquema 2 (trastuzumab)			
Docetaxel	693.362,55	159.100,61	1.462.161,84
Carboplatino	111.470,27	90.476,89	168.683,67
Trastuzumab 4mg	167.924,53	167.924,53	337.290,82
Trastuzumab 6mg	4.533.962,40	4.533.962,40	9.106.852,17
Poliquimioterapia de alto riesgo	309.318,75	309.318,75	309.318,75
Insumos	245.244,00	245.244,00	245.244,00
TOTAL	6.061.282,51	5.506.027,19	11.629.551,26
Esquema 3 (trastuzumab)			
Paclitaxel	96.274,13	89.106,91	156.598,92
Trastuzumab 4mg	167.924,53	167.924,53	337.290,82
Trastuzumab 2mg (semanal)	1.511.320,80	1.511.320,80	3.035.617,39
Poliquimioterapia de alto riesgo	309.318,75	309.318,75	309.318,75
Insumos	245.244,00	245.244,00	245.244,00
TOTAL	2.330.082,21	2.322.915,00	4.084.069,89
Costo ponderado* (trastuzumab)			
Esquema 1	1.640.114,80	1.635.411,32	3.102.379,77
Esquema 2	1.818.384,75	1.651.808,16	3.488.865,38
Esquema 3	2.718.429,25	2.710.067,50	4.764.748,20
TOTAL	6.176.928,80	5.997.286,97	11.355.993,34
Esquema 4 (lapatinib)			
Lapatinib	5.099.208,69	5.099.208,69	7.767.997,36
Capecitabina	1.456.000,00	219.251,20	2.285.785,60
Monoquimioterapia de alto riesgo	95.730,00	95.730,00	95.730,00
TOTAL	6.650.938,69	5.414.189,89	10.149.512,96
Esquema 5 (capecitabina)			
Capecitabina	1.820.000,00	274.064,00	2.857.232,00
Monoquimioterapia de alto riesgo	95.730,00	95.730,00	95.730,00
TOTAL	1.915.730,00	369.794,00	2.952.962,00

*Por opinión de expertos se determinó que el esquema 1 se usaba en el 30% de las pacientes, el 2 en el 30% y el 3 en el 40%

TABLA 9.59. Datos de costos usados en el modelo

Variable		Rango análisis sensibilidad		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma	
	Base	Inferior	Superior	u	sd	alfa	beta
Costo de falla cardiaca	$ 2.647.504,90	$ 1.323.752,45	$ 7.051.864,25	14,66	0,52	3,28	806518,00
Costo síndrome mamo píe	$ 292.802,00	$ 366.003,00	$ 439.240,00	12,59	0,06	245,62	1192,11
Costo lapatinib + capecitabine*	$125.083.581	$101.485.664	$193.429.871	18,63	0,05	356,16	347682,02
Costo de cuidado paliativo	$ 4.677.272,	$ 3.198.520,	$ 10.679.798	15,28	0,39	6,01	778729,95

Variable		Rango análisis sensibilidad		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma	
	Base	Inferior	Superior	u	sd	alfa	beta
	38	01	,76				
Costo de capecitabine*	$39.849.825	$10.686.538	$63.891.954	16,80	0,18	30,73	653085,57
Costo quimioterapia metastásico sin trastuzumab*	$ 47.299.461,06	$ 30.381.533,47	$ 49.823.664,20	17,67	0,10	90,95	520067,11
Costo quimioterapia metastásico con trastuzumab*	$ 111.547.487,26	$ 101.885.891,14	$ 186.397.353,07	18,51	0,19	26,77	4166767,84
Costo seguimiento cáncer metastásico	$ 536.608,67	$ 345.457,14	$ 922.824,66	13,16	0,27	13,27	40427,31
Costo anual hormonoterapia premenopáusicas metastásico	$ 1.971.565,57	$ 1.918.192,00	$ 2.136.850,40	14,49	0,03	1249,29	1578,15
Costo diagnostico y extensión cáncer metastásico	$ 1.406.998,61	$ 1.160.397,10	$ 2.307.382,65	14,14	0,21	23,12	60848,53
Costo radioterapia recaída sistémica	$ 3.493.774,00	$ 3.679.652,12	$ 3.749.840,57	15,07	0,01	38074,17	91,76
Costo hormonoterapia recaída sistémica	$ 3.966.942,48	$ 3.753.213,22	$ 4.093.896,57	15,19	0,02	2083,45	1904,03

*Costo un año de tratamiento

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados de las alternativas en evaluación.

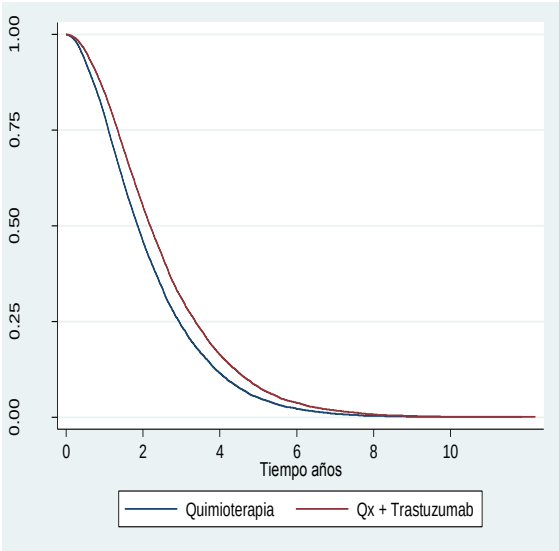
Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y se construyeron regiones de confianza y curvas de aceptabilidad.

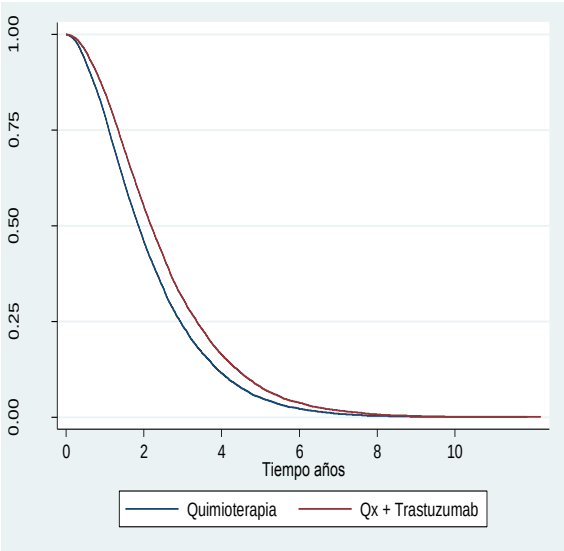
Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB(9) . De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

Resultados

En la figura 9.31 se muestra las funciones de la supervivencia libre de enfermedad y global obtenidos en la simulación y los HR de trastuzumab más quimioterapia versus quimioterapias estimados y observados.

Figura 9.31. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo





HR SLE	
Reportada(7)	Simulada
0,51 IC 95% (0,41 a 0,63)	0,51 IC95%(0,49 a 0,53)

HR SG	
Reportada(7)	Simulada
0,8 IC 95% (0,64 a 1)	0,81 IC 95% (0,79 a 0,84)

En la tabla 9.60 y 9.61 se muestra el costo por año de vida ganado y año de vida ganado libre de enfermedad de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia. La estrategia con trastuzumab más lapatinib fue la más costosa y más efectiva. El costo por año de vida adicional para trastuzumab más lapatinib fue de $ 145.917.031,08 y $ 164.082.268,41 sin y con descuento respectivamente. El costo por año de vida libre de enfermedad adicional para esta estrategia fue $ $ 344.722.332,75sin descuento y $ $ 364.167.229,29 con descuento. La estrategia de trastuzumab seguido de trastuzumab después de recaída fue dominada por las otras estrategias al ser más costosa y menos efectiva.

TABLA 9.60. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI($/AVG)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 48.302.357,95		1,90		$ 25.401.908,42	
Qx + Trastuzumab-capecitabine	$ 110.122.466,39	$ 61.820.108,45	2,52	0,615	$ 43.753.955,99	$ 100.466.168,15
Qx + Trastuzumab-Trastuzumab	$ 134.815.746,73	$ 24.693.280,34	2,60	0,084	$ 51.832.448,96	Dominancia extendida
Qx + Trastuzumab-lapatinib	$ 168.518.217,93	$ 33.702.471,20	2,92	0,316	$ 57.769.969,37	$ 145.917.031,08
Con descuento						
Quimioterapia	$ 46.627.473,38		1,81		$ 25.803.812,37	

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI($/AVG)
Qx + Trastuzumab-capecitabine	$ 103.387.252,20	$ 56.759.778,82	2,34	0,531	$ 44.225.923,87	$ 106.951.129,99
Qx + Trastuzumab-Trastuzumab	$ 126.582.386,16	$ 23.195.133,96	2,41	0,070	$ 52.581.495,39	Dominancia extendida
Qx + Trastuzumab-lapatinib	$ 156.926.867,23	$ 30.344.481,07	2,66	0,257	$ 58.906.384,55	$ 164.082.268,41

TABLA 9.61. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVGLE)	Efecto incremental (AVGLE)	RCE ($/AVGLE)	RCEI($/AVGLE)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 48.302.357,95		,70		$ 69.114.111,60	
Qx + Trastuzumab-capecitabine	$ 110.122.466,39	$ 61.820.108,45	1,06	0,365	$ 103.500.623,48	$ 169.323.585,01
Qx + Trastuzumab-Trastuzumab	$ 134.815.746,73	$ 24.693.280,34	1,02	-0,045	$ 132.268.344,89	Dominada
Qx + Trastuzumab-lapatinib	$ 168.518.217,93	$ 33.702.471,20	1,23	0,214	$ 136.631.427,00	$ 344.722.332,75
Con descuento						
Quimioterapia	$ 46.627.473,38		,67		$ 69.147.697,99	
Qx + Trastuzumab-capecitabine	$ 103.387.252,20	$ 56.759.778,82	1,00	0,326	$ 103.375.212,33	$ 174.216.956,54
Qx + Trastuzumab-Trastuzumab	$ 126.582.386,16	$ 23.195.133,96	,96	-0,045	$ 132.469.589,57	Dominada
Qx + Trastuzumab-lapatinib	$ 156.926.867,23	$ 30.344.481,07	1,15	0,192	$ 136.798.860,42	$ 364.167.229,29

Análisis de sensibilidad

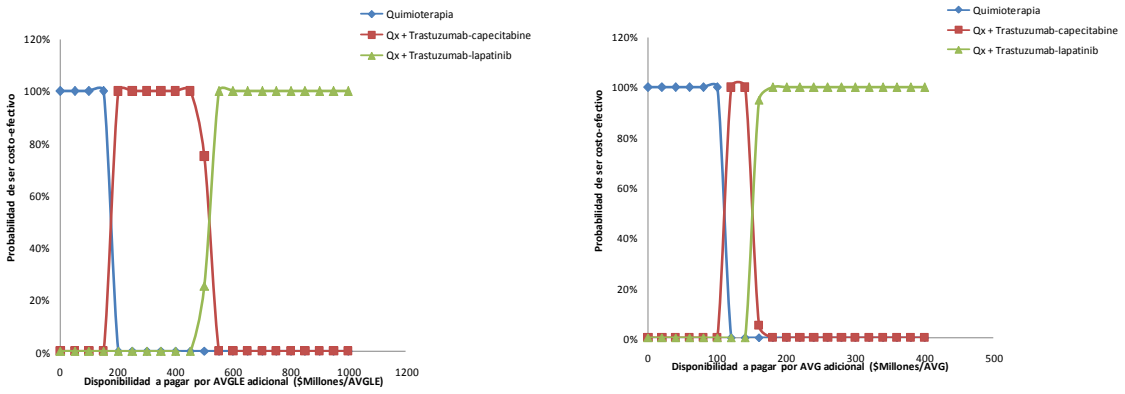
En la tabla 9.62 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía, en donde se observa que la variable que afecta más los resultados son los costos de los medicamentos en evaluación. Si el precio del lapatinib corresponde al 75% del precio usado en el análisis, esta estrategia domina a la estrategia de trastuzumab + capecitabina y por lo tanto, las estrategias sujetas a elección, serían quimioterapia sin tratamiento anti HER 2 y quimioterapia más trastuzumab seguido de lapatinib después de recaída de la enfermedad. La elección dependerá de la disponibilidad a pagar por unidad de resultado en salud adicional.

TABLA 9.62. Análisis de sensibilidad

Variable	Quimioterapia	RCEI ($/AVG)		RCEI($/AVGLE)	
		Qx + Trastuzumab-capecitabine	Qx + Trastuzumab-lapatinib	Qx + Trastuzumab-capecitabine	Qx + Trastuzumab-lapatinib
HR SLE (lapatinib y trastuzumab)					
Mínimo	Ref	$ 106.951.129,99	$ 164.082.268,41	$ 156.646.145,13	$ 298.471.645,62
Máximo	Ref	$ 106.951.129,99	$ 164.082.268,41	$ 209.397.641,87	$ 538.228.474,38
HR SG (lapatinib y trastuzumab)					
Mínimo	Ref	$ 81.464.068,55	$ 91.351.480,66	$ 174.216.956,54	$ 364.167.229,29
Máximo	Ref	$ 227.961.700,28	$ 1.055.568.483,51	$ 174.216.956,54	$ 364.167.229,29
Costo Trastuzumab					
25%-	Ref	$ 58.248.581,82	$ 123.061.701,30	$ 94.883.435,52	$ 273.125.421,97
25%+	Ref	$ 155.653.678,17	$ 205.102.835,51	$ 253.550.477,56	$ 455.209.036,61
Costo Lapatinib					
25%-	Ref	Dominancia extendida	$ 82.925.627,40	Dominancia extendida	$ 150.306.399,42
25%+	Ref	$ 106.951.129,99	$ 284.315.278,75	$ 174.216.956,54	$ 631.014.602,08
Costo eventos adversos tratamiento anti- HER2+					
25%-	Ref	$ 106.944.806,30	$ 163.974.734,84	$ 174.206.655,62	$ 363.928.567,30
25%+	Ref	$ 106.957.453,69	$ 164.189.801,97	$ 174.227.257,46	$ 364.405.891,28

En la figura 9.32 se muestra la curva de aceptabilidad para las estrategias en evaluación. Esta curva muestra la probabilidad que una estrategia sea la más costo-efectiva, para un umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional. Para umbrales de disponibilidad a pagar mayores a $200.000.000 por año de vida adicional ganado la estrategia que incluye lapatinib, sería la elección. Para umbrales entre 100 y 200 millones la estrategia a escoger sería trastuzumab seguido de capecitabina en las mujeres que recaen. Si la disponibilidad a pagar es menor a 100 millones la quimioterapia sin tratamiento anti HER 2 sería la elección.

Figura 9.32. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas



Conclusión

En mujeres con cáncer avanzado que expresan HER 2 +, las terapias anti HER 2, serían costo-efectivas para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es mayor a $100.000.000. Si el umbral es menor, la quimioterapia sin tratamiento anti HER 2 sería la más costo-efectiva. Los resultados del estudio muestran que los tratamientos anti-HER 2 en cáncer de mama avanzado pueden ser una alternativa costo-efectiva para el país, la decisión dependerá a demás de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

9.10 Estudio de costo-efectividad de los bifosfonatos en cáncer de mama avanzado con metástasis óseas

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los capítulos: metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de mama respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

Materiales y métodos

Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos para evaluar el costo-efectividad de los bifosfonatos en cáncer de mama avanzado

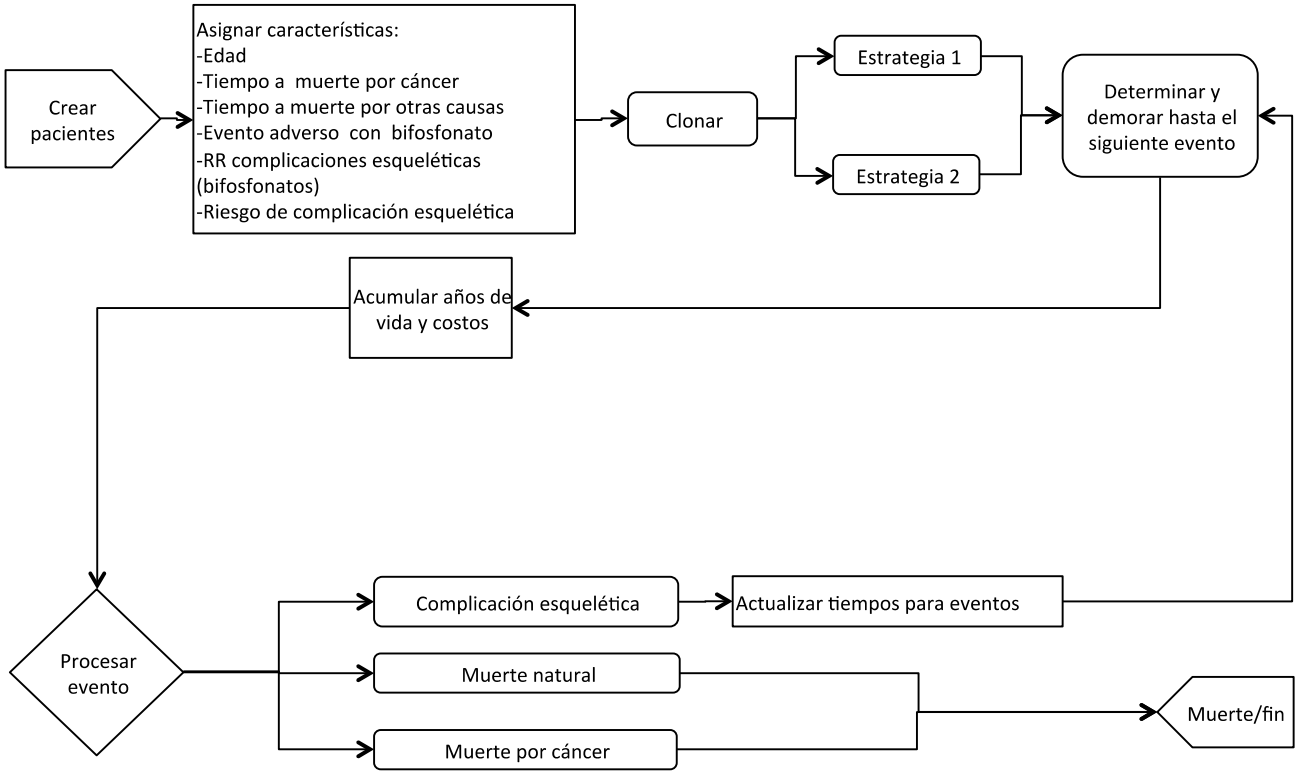
Las complicaciones esqueléticas evitadas, fueron usadas como medida de efectividad. El horizonte temporal fue la expectativa de vida, tiempo suficiente para evaluar los costos y los resultados en salud del cáncer de mama avanzado. Los costos fueron descontados a una tasa del 3%.

De acuerdo a la revisión de Cochrane(1), una complicación esquelética comprendía los siguientes eventos: la aparición de nuevas metástasis óseas, las fracturas patológicas, la necesidad de irradiación o cirugía ósea, la compresión del cordón espinal y el dolor óseo.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el capítulo modelo de historia natural cáncer de mama. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 3.210 mujeres con cáncer de mama avanzado metástasico a hueso. Al inicio de la simulación a las mujeres se les asignaba aleatoriamente el riesgo de presentar una complicación esquelética, la medida del efecto de la intervención (RR), el tiempo a muerte natural, el tiempo a muerte por cáncer y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. En la figura 9.33 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la mujer.

Figura 9.33. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una mujer con cáncer de mama avanzado metastásico a hueso



Supuestos del modelo

1. La efectividad de los bifosfonatos es la misma
2. El evento adverso incluido fue la necrosis avascular de mandíbula
3. Después de un evento adverso las mujeres no abandonaron el tratamiento
4. En la mujeres que recibieron bifosfonatos, el 70% recibieron ácido zoledrónico y el 30% ácido ibandrónico
5. El tratamiento con bifosfonatos se suministró hasta la muerte
6. Total adherencia al tratamiento

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- Ácido zoledrónico 4 mg/mes
- Ácido ibandrónico 6mg/mes
- No tratamiento con bifosfonatos

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la Guía de Practica Clínica en cáncer de mama desarrollada por el INC. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos con asignación aleatoria. En la tabla 9.63 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 9.63. Datos clínicos usados en el modelo

Variable		Rango análisis sensibilidad	Parámetros distribución beta	Parámetros distribución lognormal	Parámetros distribución gamma	Fuente

Variable		Rango análisis sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	alfa	beta	
Riesgo necrosis avascular bifosfonatos	0,003	0,001	0,005	12,485	3816,630					(2)
Probabilidad complicación esquelética sin bifosfonato	0,577	0,551	0,603	780,805	572,398					(1)
RR bifosfonatos para complicaciones esqueléticas	0,850	0,770	0,940			0,164	0,051	384,160	0,002	(1)

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el capítulo de estimación de costos. En la tabla 9.64 y 9.65 se muestran los costos usados en el análisis.

TABLA 9.64. Costo anual de los esquemas de tratamiento hormonal

Esquema	Base	Mínimo	Máximo
Ácido zoledrónico			
Ácido zoledrónico 4mg /mes	$198.234,64	$146.461,79	$525.976,63
TOTAL	$198.234,64	$146.461,79	$525.976,63
Ácido ibandrónico			
Ácido ibandrónico 6 mg/mes	$800.534,91	$723.413,09	$1.180.652,10
TOTAL	$800.534,91	$723.413,09	$1.180.652,10
Bifosfonatos*			
Bifosfonatos /mes	$378.924,7217	$319.547,18	$722.379,27
TOTAL	$378.924,7217	$319.547,18	$722.379,27
*Por opinión de expertos se determinó que el ácido zoledrónico se usó en el 70% de las pacientes y el ibandrónico 30%			

TABLA 9.65. Datos de costos usados en el modelo

Variable		Rango análisis sensibilidad		Parámetros distribución lognormal		Parámetros distribución gamma	
	Base	Inferior	Superior	u	sd	alfa	beta
Costo necrosis avascular	$ 500.000,00	$ 300.000,00	$ 1.000.000,00	13,06	0,35	7,84	63775,51
Costo tratamiento anual con bifosfonatos	$ 4.547.096,66	$ 3.834.566,18	$ 8.668.551,23	15,29	0,27	13,60	334429,27
Costo complicaciones esqueléticas	$ 2.226.469,82	$ 1.255.300,03	$ 21.194.593,21	13,70	1,35	0,19	11620654,03

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados de las alternativas en evaluación.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y se construyeron curvas de aceptabilidad.

Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año complicación esquelética evitada. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB(3) . De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

Resultados

En la tabla 9.66 se muestra el costo por complicación esquelética evitada de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia. La estrategia con bifosfonato, fue la más costosa y más efectiva. El costo por complicación esquelética evitada para los bifosfonatos fue de $ 26.285.929,97 y $ 28.593.068,16 sin y con descuento respectivamente.

TABLA 9.66. Resultados análisis de costo-efectividad para las complicaciones esqueléticas evitadas

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (RCE)	Efecto incremental (RCE)	RCE ($/CE)	RCEI($/CEE)
Sin descuento						
No tratamiento	$ 1.321.311,01		,59		$ 2.227.630,43	
Bifosfonato	$ 3.753.057,93	$ 2.431.746,92	,51	0,09	$ 7.386.459,81	$ 28.593.068,16
Con descuento						
No tratamiento	$ 1.284.245,80		,59		$ 2.165.141,29	
Bifosfonato	$ 3.519.778,16	$ 2.235.532,36	,51	0,09	$ 6.927.337,77	$ 26.285.929,97

RCE = riesgo complicación esquelética
CEE= complicación esquelética evitada

Los bifosfonatos para cáncer de mama avanzado con metástasis óseas, serían costo-efectivos para el país si el umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional fuera tres veces el PIB per cápita ($40.117.212), según lo recomendado por la OMS.

Análisis de sensibilidad

En la tabla 9.67 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que afecta más los resultados es el costo de los bifosfonatos. Para un costo igual a 1,9 veces el valor actual, los bifosfonatos no serían costo-efectivos para el país, si se usa como umbral tres veces el PIB per cápita.

TABLA 9.67. Análisis de sensibilidad de una vía

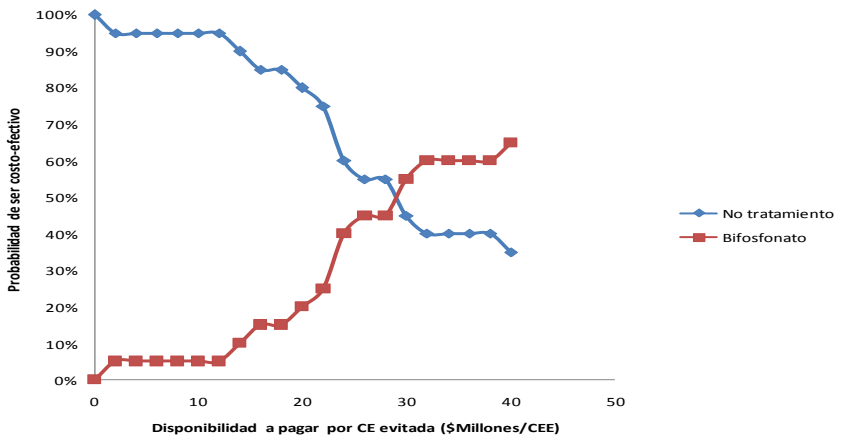
Variable	RCEI ($/CEE)
RR complicaciones esqueléticas (bifosfonatos)	
Mínimo	$ 17.371.205,71
Máximo	$ 30.763.135,11
Costo complicación esquelética	
25%-	$ 26.921.557,76

Variable	RCEI ($/CEE)
25%+	$ 25.650.302,19
Costo bifosfonato	
Mínimo	$ 21.673.379,40
Máximo	$ 52.231.526,98

CEE=complicación esquelética evitada

En la figura 9.34 se muestra la curva de aceptabilidad para las estrategias en evaluación. Esta curva muestra la probabilidad que una estrategia sea la más costo-efectiva, para un umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional. Se observa que para umbrales de disponibilidad a pagar superiores a $30.000.000 por complicación esquelética evitada los bifosfonatos serían la estrategia más costo-efectiva.

Figura 9.34. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas



Conclusión

Los bifosfonatos serían costo-efectivos para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar es tres veces el PIB per cápita ($40.117.212) de acuerdo a lo recomendado por la OMS. Los resultados del estudio muestran que los bifosfonatos, para cáncer de mama avanzado con metástasis óseas, pueden ser una alternativa costo-efectiva para el país, la decisión dependerá a demás de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

9.11 Análisis de costo efectividad de intervenciones en cáncer de mama usando la metodología CHOICE

Introducción

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en mujeres en Colombia, ocasionando 2,305 muertes anuales, equivalente a una tasa de mortalidad de 10,25 mujeres por cada 100,000 (1). Esta patología no sólo causa la muerte prematura de quienes la padecen, sino que afecta de manera considerable su calidad de vida. De manera conjunta, la mortalidad y morbilidad por cáncer de seno, son responsables del 7.5% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVADS) que producen las neoplasias malignas en Colombia, lo que se traduce en una pérdida anual de 30, 943 AVADS (1).

El impacto del cáncer de mama no sólo es importante en términos de la carga sanitaria para el país, sino económica. Además de tratarse de una enfermedad de alto costo, en nuestro país es mayoritariamente diagnosticada en estadios avanzados, lo que aumenta la complejidad y gastos en salud requeridos para su atención.

Las recomendaciones de la guía de práctica clínica (primera parte de esta Guía de Práctica Clínica), son estrategias encaminadas a minimizar el impacto negativo del cáncer de mama en el país. El reconocimiento de que el sistema de salud colombiano no puede proveer a la población objetivo, la totalidad de las recomendaciones contenidas en la guía de práctica clínica, requiere de la conducción de un análisis cuidadoso sobre las intervenciones que maximicen el nivel de salud de la población de acuerdo a los recursos disponibles del país.

En consonancia con lo anterior, el objetivo de este análisis consistió en identificar las recomendaciones que mayor beneficio en salud proveen a la población, en términos de la reducción de la carga de enfermedad por cáncer de seno, y que son al mismo tiempo más eficientes, es decir aquellas que proporcionan el mejor uso de los recursos del sistema de salud que posee el país. Con tal objetivo en mente, y de acuerdo a la metodología descrita a continuación, se realizaron estimaciones y comparaciones sistemáticas acerca de la efectividad, costos y costo efectividad de las recomendaciones seleccionadas para la prevención y control del cáncer de mama en Colombia. El análisis está enfocado en el grupo de recomendaciones priorizadas para evaluación económica, y cuyo proceso de selección se describe en el aparte 01 de este capítulo.

Metodología

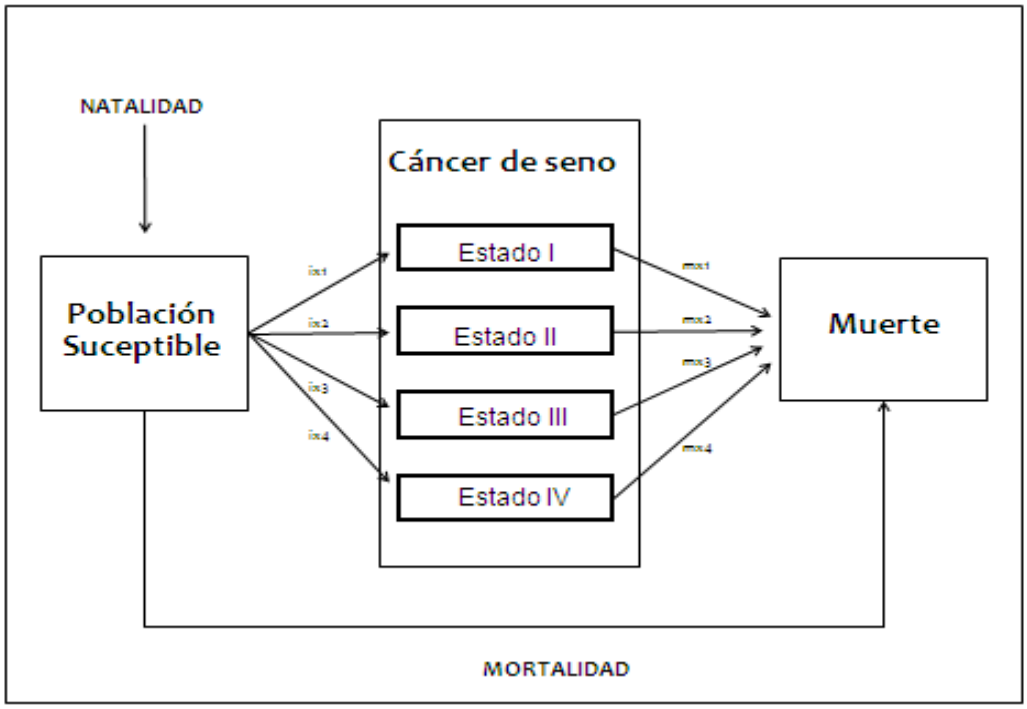
Este análisis se realizó siguiendo la metodología de evaluación económica de la Organización Mundial de la Salud, a la que se le denomina, metodología CHOICE, acrónimo en Inglés de "***CH***oosing***I***nterventionsthat are ***C***ost***E***ffective" y que traduce, selección de intervenciones costo efectivas (2). La metodología CHOICE es un enfoque analítico estandarizado para la realización de evaluaciones económicas en salud, que a diferencia de otras metodologías, no sólo es útil para dar respuesta a las preguntas técnicas de eficiencia, sino que adicionalmente, sus resultados pueden aplicarse a la planeación y priorización de los servicios de salud a nivel de un país, para informar el proceso de toma de decisiones y la formulación de políticas sanitarias.

Esta sección resume las características principales de la metodología CHOICE, y enfatiza los aspectos de enmarcación de evaluación económica (aparte 02 de este capítulo) que son particulares a este enfoque analítico.

Modelo

La modelación de la efectividad de las intervenciones se realizó mediante la elaboración de un modelo poblacional estocástico, basado en cohortes dinámicas, susceptibles de defunciones y nacimientos, lo cual permite una simulación más real del comportamiento epidemiológico de la enfermedad. El desarrollo de la patología, sigue la historia natural del cáncer de mama, representado en el modelo por los estadios I a IV del American Joint Committee on Cancer (AJCC), y basado en datos epidemiológicos de la enfermedad para Colombia. Además de los estados de progresión de cáncer de mama, el modelo incluye un estado de población susceptible ó sana, y un estado absorbente de muerte. La estructura e interrelaciones del modelo matemático se muestran en la figura 9.35.

Figura 9.35. Modelo matemático de cáncer de seno. ix1-ix4: tasas de incidencia, mx1-mx4: tasas de mortalidad específica por estadio.



Intervenciones

Para la modelación de las recomendaciones clínicas priorizadas para evaluación económica (aparte 01 de este capítulo), se construyeron 13 escenarios de intervención, en concordancia con los estadios definidos en el modelo matemático. El listado de los escenarios de intervención incluidos en el modelo y el resumen de su descripción, se encuentra en la tabla 9.68.

TABLA 9.68. Lista y breve descripción de los escenarios de intervención incluidos en el modelo.

#	Abreviación	Descripción
1	Tratamiento combinado – Escenario actual	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado I-IV. Incluye diagnóstico, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia endocrina, seguimiento, cuidado paliativo y rehabilitación. La cobertura y adherencia al tratamiento de acuerdo a porcentajes reportados en la actualidad
2	Trastuzumab Ca temprano – I	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado I, más tratamiento con trastuzumab, junto con un régimen de quimioterapia con antraciclina, ciclofosfamida y taxano, para pacientes HER2+ .
3	Trastuzumab Ca temprano -IIA	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IIA, más tratamiento con trastuzumab 12 ciclos por año, junto con un régimen de quimioterapia con antraciclina, ciclofosfamida y taxano, para pacientes HER2+.
4	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema inicial- I	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado I, más tratamiento con inhibidores de aromatasa, dosis diaria durante 5 años, para pacientes posmenopáusicas.
5	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema inicial- IIA	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IIA, más tratamiento con inhibidores de aromatasa, dosis diaria durante 5 años, para pacientes posmenopáusicas.
6	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema switch - I	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IIA, más tratamiento con tamoxifeno dosis diaria durante 2 años, seguido de inhibidores de aromatasa, dosis diaria por 3 años, para pacientes posmenopáusicas.
7	Hormonoterapia en Ca	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IIA, más tratamiento con

#	Abreviación	Descripción
	temprano – esquema switch - IIA	tamoxifeno dosis diaria durante 2 años, seguido de inhibidores de aromatasa, dosis diaria por 3 años, para pacientes posmenopáusicas.
8	Trastuzumab en Ca metastásico	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IV, más tratamiento con trastuzumab, junto con un régimen de quimioterapia con taxano, para pacientes HER2+ .
9	Lapatinib en Ca metastásico	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IV, más quimioterapia con capecitabine, para pacientes HER2+ .
10	Trastuzumab + Lapatinib en Ca metastásico	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IV, más tratamiento con trastuzumab + lapatinib, para pacientes HER2+ .
11	Hormonoterapia en Ca metastásico	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IV, más tratamiento con inhibidores de aromatasa, dosis diaria durante 5 años, para pacientes posmenopáusicas.
12	Bifosfonatos en Ca con metástasis óseas	Atención integral de pacientes con cáncer de mama estado IV, más tratamiento con bifosfonatos, dosis diaria durante 5 años.
13	Tamizaje de oportunidad	Mamografía bianual en mujeres asintomáticas de 50-70 años.

Los escenarios de intervención analizados, se modelaron teniendo en cuenta el esquema de cuidado integral del paciente con cáncer de mama, lo cual incluye el espectro de atención en salud que abarca desde el diagnóstico de la enfermedad hasta su rehabilitación y cuidado paliativo.

La evidencia acerca de la efectividad de las intervenciones se obtuvo de revisiones sistemáticas ó metanálisis. Para los escenarios de intervención terapéuticos se identificó el tamaño de efecto de las intervenciones en términos de la disminución del riesgo de mortalidad específica por cáncer de mama, y el impacto en la calidad de vida. Cuando no había evidencia de impacto de la efectividad de la intervención en la mortalidad específica, ó cuando éste impacto era no significativo, se asignó la misma tasa de mortalidad del escenario actual. La tabla 2 muestra la información de las tasas de mortalidad utilizadas en el modelo y las fuentes de obtención de la evidencia de efectividad, por estadio de la enfermedad.

La efectividad ó beneficio en salud de las intervenciones se modeló, de acuerdo a lo descrito anteriormente, mediante una simulación estocástica de grupos específicos de edad y sexo, de acuerdo con las características demográficas y epidemiológicas de la población colombiana.

Referentes de Comparación

A diferencia del análisis tradicional, en el análisis de costo efectividad CHOICE, los beneficios y costos de las intervenciones se evalúan con respecto a una situación contra fáctica (opuesta a los hechos), caracterizada por la ausencia de implementación de intervenciones. A dicha situación se le denomina escenario nulo. La comparación de las intervenciones con respecto a un escenario nulo, permite el análisis concurrente tanto de las intervenciones existentes como de las intervenciones propuestas, comparado contra un mismo parámetro objetivo (el escenario nulo). Esto permite la adecuada identificación de las intervenciones más costo-efectivas, así como de las intervenciones que no son eficientes en un sistema de salud. En el presente análisis las intervenciones existentes se modelaron en un escenario denominado actual, para el cual el referente comparador también fue el escenario nulo.

Desenlaces

Para medir la efectividad de las intervenciones se utilizaron como desenlaces, la supervivencia global, el impacto en calidad de vida y los cambios en la distribución (prevalencia) de los estadios del cáncer de mama. Estas medidas de impacto se expresaron en términos de reducción en la tasas de mortalidad (para los escenarios de intervención terapéuticos) y de incidencia (para el escenario de intervención de detección temprana). La unidad

de efectividad utilizada para traducir el beneficio en salud de las intervenciones, fueron los AVADS. Los AVADS son un estimado de efectividad agregado, que combina la información de mortalidad con la información acerca de la severidad y duración del tiempo transcurrido en una condición que reduce la salud y calidad de vida.

La severidad del tiempo transcurrido en una condición ó estado no fatal, cuantifica la percepción acerca de cómo se compara la calidad de vida en una condición determinada con la calidad de vida en un estado de salud total. Con el fin de cuantificar la severidad de los diferentes estados de salud del modelo, se utilizaron pesos de discapacidad, (ó en Inglés, disability weights), los cuales fueron derivados del Estudio de Carga de Enfermedad Global y son específicos para cada unidad etárea de la población (1).

TABLA 9.68. Impacto de las intervenciones en las tasas de mortalidad de los estadios de cáncer de seno

#	Escenario	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Referencia
1	Tratamiento combinado – Escenario actual	0,015	0,032	0,110	0,256	3
2	Trastuzumab Ca temprano – I	0,076	-	-	-	4
3	Trastuzumab Ca temprano -IIA	-	0,0166	-	-	4
4	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema inicial- I	0,0147	-	-	-	5
5	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema inicial- IIA	-	0,0322	-	-	5
6	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema switch - I	0,0095	-	-	-	5
7	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema switch - IIA	-	0,0210	-	-	5
8	Trastuzumab en Ca metastásico	-	-	-	0,2045	6
9	Lapatinib en Ca metastásico	-	-	-	0,1892	7
10	Trastuzumab + Lapatinib en Ca metastásico	-	-	-	0,1227*	8
11	Hormonoterapia en Ca metastásico	-	-	-	0,256	9
12	Bifosfonatos en Ca con metástasis óseas	-	-	-	0,256	10
13	Detección temprana	NA	NA	NA	NA	NA

Horizonte Temporal

De acuerdo con la metodología CHOICE, las intervenciones en el modelo se evaluaron asumiendo un periodo de implementación de 10 años, excepto las intervenciones de hormonoterapia, las cuales en concordancia con las recomendaciones clínicas, se evaluaron asumiendo un período de implementación de 5 años.

La simulación del modelo se proyectó durante 100 años, con el fin de evaluar el impacto de las intervenciones a largo plazo, incluyendo la experiencia de vida de la cohorte de nacidos (edad 0) al inicio de la primera iteración, ó tiempo cero del modelo.

El cálculo del beneficio en salud del modelo se realizó comparando la diferencia de los años de vida saludables experimentados por la población bajo cada uno de los escenarios de intervención, en contraste con los experimentados por la población bajo el escenario nulo.

Los beneficios en salud (diferencias en AVADs de cada escenario de intervención) proyectados en el modelo, más allá del período actual, se descontaron a una tasa del 3% anual.

Costos de las intervenciones

El análisis de costos de las intervenciones se realizó teniendo en cuenta el valor tarifario ó precio de mercado de los servicios y tecnologías de salud del país. Para la medición y valoración de los costos de las intervenciones se incluyó información detallada acerca del tipo de recurso implicado, frecuencia de uso, cantidad (incluyendo dosis y presentación, en el caso de medicamentos) y adherencia al servicio ó tecnología por parte del paciente. Esta información se basó en las prácticas multidisciplinarias actuales para la prevención y control del cáncer de mama en Colombia, ejercicio que incluyó una fase final de validación con expertos. Una descripción detallada acerca de las fuentes de información y metodología de costos se encuentra en el aparte 2 de este capítulo.

Los costos incluidos en este análisis se pueden categorizar en dos tipos principales: 1. Los costos a nivel individual ó del paciente, y 2. Los costos a nivel de programa. Los primeros se refieren a los costos acaecidos en el momento del suministro de la intervención al paciente. Los costos de programa, en cambio, se refieren a los costos administrativos, de entrenamiento, seguimiento y evaluación, entre otros, de un programa de salud. Dentro de los costos a nivel de paciente se incluyeron los siguientes tipos de costos: medicamentos, exámenes de laboratorio, de patología y otros exámenes especializados, consultas, insumos, hospitalización, derechos de sala, imágenes diagnósticas, procedimientos (cirugías, biopsias), radioterapia y atención domiciliaria. Los escenarios de intervención terapéuticos (escenarios No. 1-12) incluyeron costos a nivel de paciente exclusivamente. En el costeo del escenario de detección temprana (No. 13) se incluyeron costos a nivel de paciente y de programa.

Los costos a nivel de paciente se discriminaron por estadio, y en todos los casos incluyeron los siguientes componentes: diagnóstico, estudios de extensión, tratamiento quirúrgico, quimioterapia, tratamiento radioterápico, hormonoterapia, seguimiento, rehabilitación y cuidado paliativo.

Para la información de precios se utilizó como año base el 2005, coincidente con la base de información epidemiológica y demográfica del modelo de costo efectividad. Al igual que la medida de efectividad, los costos proyectados a futuro se descontaron a una tasa del 3% anual.

Resultados

La tabla 9.69 muestra los resultados de los costos (en pesos colombianos), efectividad (en AVADS) y costo-efectividad (costos por AVAD evitado) de los escenarios de intervención analizados.

TABLA9.69. Costos, efectividad y costo efectividad de las intervenciones analizadas

#	Escenario de Intervención	AVADs evitados por año	Costos por año $I*	Costos por año COP**	RCE*** promedio	RCE incremental
1	Tratamiento combinado – Escenario actual	1.863	143.016.551	114.747.184.805	76.780	Dominated
2	Trastuzumab Ca temprano – I	1.917	145.906.342	117.065.765.076	76.114	Dominated
3	Trastuzumab Ca temprano	2.191	153.569.238	123.213.974.203	70.102	Dominated

#	Escenario de Intervención	AVADs evitados por año	Costos por año $I*	Costos por año COP**	RCE*** promedio	RCE incremental
	-IIA					
4	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema inicial- I	1.863	143.061.813	114.783.499.614	76.805	Dominated
5	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema inicial- IIA	1.863	143.121.484	114.831.375.593	76.837	Dominated
6	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema switch - I	1.902	143.043.708	114.768.973.690	75.207	Dominated
7	Hormonoterapia en Ca temprano – esquema switch - IIA	2.100	143.080.760	114.798.701.287	68.134	Dominated
8	Trastuzumab en Ca metastásico	1.682	143.381.265	115.039.806.884	85.252	Dominated
9	Lapatinib en Ca metastásico	1.619	143.094.650	114.809.846.036	88.396	Dominated
10	Trastuzumab + Lapatinib en Ca metastásico	1.286	143.322.156	114.992.381.738	111.429	Dominated
11	Hormonoterapia en Ca metastásico	1.863	143.020.066	114.750.004.432	76.782	Dominated
12	Bifosfonatos en Ca con metástasis óseas	1.863	144.954.293	116.301.903.024	77.821	Dominated
13	Tamizaje con mamografía bianual (50-70 años)	9.498	1.878.097.682	1.506.863.503.782	19.773	19.773

*Dólares Internacionales. **Pesos colombianos. ***Razón de costo efectividad.

La intervención analizada de mayor efectividad fue la detección temprana de cáncer de seno mediante mamografía bianual en mujeres asintomáticas de 50-70 años, la cual evita 9,498 AVADs por año. El resto de las intervenciones se ubica en un rango de efectividad entre 1,286-2,191 AVADs evitados por año. El tamizaje de oportunidad es por lo tanto, más de un 80% más efectiva que el resto de las intervenciones.

El costo anual de las intervenciones para el control del cáncer de seno (No. 1-12), osciló entre 114 mil millones a 123 mil millones de pesos colombianos. La intervención más costosa resultó ser la del programa de detección temprana con un costo anual de 1.5 billones de pesos colombianos.

La Comisión de Macroeconomía y Salud define la costo efectividad de las intervenciones de acuerdo al producto interno bruto (PIB) per cápita del país correspondiente. En dólares internacionales, el PIB per cápita de Colombia es de $I 7,912.La Comisión considera que una intervención para Colombia es costo efectiva, si esta tiene un costo por AVAD igual ó inferior a 3 veces el PIB per cápita, es decir, si su razón de costo efectividad es igual ó menor a $I 23,736. De acuerdo a lo anterior, el programa de tamizaje de oportunidad es una intervención costo efectiva para el país con un costo de 19,773 dólares internacionales por AVAD evitado. Las intervenciones terapéuticas tienen un costo por AVAD entre 68 mil y 111 mil millones de dólares internacionales por AVAD evitado. Estas intervenciones por encontrarse por encima del umbral de costo efectividad definido por la Comisión, son consideras no costo efectivas, de acuerdo a este punto de corte. Vale la pena anotar que el cáncer es una intervención de alto costo, por lo que la aplicación de este punto de corte para el análisis de intervenciones en este campo, debe hacerse de manera cautelosa.

Conclusiones

El presente análisis, cuantifica la efectividad, costos y costo-efectividad de intervenciones seleccionadas para la prevención y tratamiento del cáncer de seno en Colombia. De acuerdo a los resultados presentados, la detección temprana mediante mamografía de tamizaje bianual en mujeres asintomáticas de 50-70 años, es una opción costo efectiva para la prevención del cáncer de seno en el país. De las intervenciones analizadas, ésta disminuiría la carga de enfermedad por cáncer de seno, evitando 9.948 AVADs por año en la población femenina del país.

De acuerdo a los resultados presentados, las intervenciones terapéuticas analizadas, son menos costo efectivas que la atención integral actual del cáncer de mama. Es importante anotar que en el presente análisis, incluso el tratamiento integral actual de los 4 estadios del cáncer en la población afectada, tiene un costo por AVAD por encima del umbral de costo efectividad (RCE=76.780). Como dicho anteriormente, en el área oncológica, el umbral de costo efectividad fijado por la Comisión de Macroeconomía y Salud, debe interpretarse de manera cuidadosa, al tratarse de patologías de alto costo.

El presente estudio demuestra que desde el punto de vista de la eficiencia, sigue siendo mejor opción el tratamiento hormonal actual con tamoxifeno en comparación con inhibidores de la aromatasa tanto para estadios tempranos (I y IIA) como para el estadio metastásico (IV). Las terapias anti-HER2, actualmente no son una opción eficiente para el sistema de salud del país.

Referencias

1. Ministerio de la Protección S, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de B, Escuela de Salud Pública de la Universidad de H. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá2010.
2. Edejer WHOWEbTT-T. Making Choices in Health: WHO Guide in Cost-Effectiveness Analysis: WHO.; 2003.
3. Acosta N, Rodríguez J, Peñaloloza E. Carga de Enfermedad Colombia 2005: Resultados Alcanzados. Bogotá: Cendex

Pontificia Universidad Javeriana, 2008.

4. Sachs JD. Macroeconomics and health investing in health for economic development. Geneva: World Health organization; 2001. 202 p. p.
5. Simpson KN, Strassburger A, Jones WJ, Dietz B, Rajagopalan R. Comparison of Markov model and discrete-event simulation techniques for HIV. Pharmacoeconomics. 2009;27(2):159-65.
6. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. Pharmacoeconomics. 2005;23(4):323-32.
7. Pineros M, Sanchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R. Patient delay among Colombian women with breast cancer. Salud Publica Mex. 2009;51(5):372-80.
8. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst. 2011;103(6):478-88.
9. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012;379(9814):432-44.
10. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión 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.
11. 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.
12. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making. 1994;14(1):52-8.
13. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD006243.
14. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med. 2003;18(11):937-47.
15. Gamboa O, Díaz S, Chicaíza L, García M. [Cost-benefit analysis of anastrazol and tamoxifen in adjuvant treatment of hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer]. Biomedica. 2010;30(1):46-55.
16. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2009;116(3):433-9.
17. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. Br J Surg. 2005;92(9):1068-80.
18. Wong M, Stockler M, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012:DOI: 10.1002/14651858.CD003474.

19. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, Speers C, Knowling M, Gelmon K. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. Breast Cancer Res Treat. 2010;120(3):753-9.
20. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol. 2007;18(5):859-67.
21. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378:1707-16.
22. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD003370.
23. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 62. United States2009. p. 1013-20.
24. Cochrane IMS. Revman 5. Available from: http://ims.cochrane.org/revman/download/.
25. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 26. United States2008. p. 4883-90.
26. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet. 377. England: A 2011 Elsevier Ltd; 2011. p. 321-31.
27. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol. 27. United States2009. p. 4530-5.
28. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2011;11(4):246-51.
29. Ministerio Protección Social C. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2009. Available from: http://www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOL%C3%93GICA%2023%2011%2009-1.pdf.
30. Marchetti M, Caruggi M, Colombo G. Cost utility and budget impact of third-generation aromatase inhibitors for advanced breast cancer: a literature-based model analysis of costs in the Italian National Health Service. Clin Ther. 26. United States2004. p. 1546-61.
31. Simons WR, Jones D, Buzdar A. Cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer. Clin Ther. 25. United States2003. p. 2972-87.
32. Karnon J, Jones T. A stochastic economic evaluation of letrozole versus tamoxifen as a first-line hormonal therapy: for advanced breast cancer in postmenopausal patients. Pharmacoeconomics. 21. New Zealand2003. p. 513-25.
33. Dranitsaris G, Verma S, Trudeau M. Cost utility analysis of first-line hormonal therapy in advanced breast cancer: comparison of two aromatase inhibitors to tamoxifen. Am J Clin Oncol. 2003;26(3):289-96.
34. Karnon J, Johnston SRD, Jones T, Glendenning A. A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer. Annals of Oncology. 2003;14(11):1629-33.
35. Karnon J, Johnston SR, Jones T, Glendenning A. A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer. Ann Oncol. 2003;14(11):1629-33.
36. Anuario estadístico. Instituto Nacional de Cancerología.: Ministerio de la Protección Social.; 2010 [julio 2012]. Available from: http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estaditico/2010/Anuario%20Impreso_2010.pdf.
37. WHO. Global Burden of disease 2004.Updated: Disability Weights for diseases and conditions. Geneva.
38. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. Colombia2010 Available from: http://consultorsalud.com/component/content/article/120-manual-soat-2010.
39. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256 2001 Colombia. Available from: http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf.
40. Tarifario SISMED 2011. Colombia. Available from: http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed.
41. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE) [10 august 2012]. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html.
42. Banco Mundial [10 August 2012]. Available from: http://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD.
43. Banco de la República [10 August 2012]. Available from: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_peso_colombiano.htm.
44. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer. 92. United States: 2001 American Cancer Society.; 2001. p. 2247-58.
45. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol. 1998;16(2):453-61.
46. DANE. Tablas mortalidad población Colombiana. 2009.
47. 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.
48. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. Am J Clin Oncol. 2003;26(3):317-22.

Capítulo 10

Implementación

- *10.1 Antecedentes*
- *10.2 Metodología para el desarrollo del plan de implementación*
- *10.3 Formulación del plan de implementación*
- *Análisis del contexto*
- *10.4 Construcción de estrategias para la implementación*
- *10.5 Indicadores de implementación*

10.6 Anexos

10. Implementación

10.1 Antecedentes generales y situación del cáncer de mama en Colombia

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres con una estimación de 1.38 millones de nuevos casos diagnosticados en 2008 (23% del total), y es el segundo con respecto al total de cánceres (10.9%). La incidencia varía desde 19.3 per 100,000 mujeres en África del este hasta o 89.7 per 100,000 mujeres en Europa occidental, siendo mayor en países desarrollados (excepción hecha del Japón) y menor en países en desarrollo. A su vez, el cáncer de mama se ubica como la quinta causa de muerte por cáncer en población general, pero sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en países desarrollados y en países en desarrollo (1).

Actualmente, en Colombia el cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia en el sexo femenino y tiene una mortalidad similar a la del cáncer de cuello uterino. Según estimaciones, durante el periodo 2002-2006, Colombia tuvo una tasa cruda de incidencia anual de 32.6 por 100.000 habitantes y una tasa cruda corregida de mortalidad anual de 9.5 por 100.000 muertes (2).

A pesar de que el riesgo es sustancialmente mayor en las mujeres post-menopáusicas, el incremento general del riesgo hace que exista un número importante de casos en mujeres jóvenes que se corresponde con las características de la pirámide poblacional de un país en desarrollo, llegando a un 25% a 30% de casos en menores de 50 años. Esta situación genera una falsa sensación de que la enfermedad se ha movido a edades más tempranas y conlleva una elevada demanda de intervenciones tanto por parte de las mujeres como de los profesionales de salud (3).

De otra parte, la mortalidad por cáncer de mama ha venido aumentando al tiempo que la de cáncer de cuello uterino está descendiendo. En Colombia, existe una mayor mortalidad en los grandes centros urbanos, lo cual coincide con mayores tasas de incidencia derivadas de las características epidemiológicas de la enfermedad (5). Tal condición difiere de lo observado en países desarrollados, en donde la mortalidad es baja a pesar de una elevada incidencia como resultado de un elevado acceso a programas de tamizaje y a nuevos y más eficaces tratamientos. En el mismo sentido, la mayor carga de la enfermedad se concentra en las mujeres del régimen contributivo, indicando deficiencias en los programas de detección temprana y el acceso a tratamiento como se anotó (4).

La última Encuesta Nacional de Demografía y Salud reporta una baja cobertura tanto del examen clínico como de la mamografía en el rango de edad de 50 a 69 años (46,6% y 48.9% respectivamente), y para esta última, solo el 53.8% de los que se la han realizado tiene antecedente en los últimos dos años, con una cobertura definitiva del 20,4%, situación aún mas grave para las mujeres del régimen subsidiado y de comunidades rurales(5).

Eficacia de las estrategias de implementación

Aunque comúnmente se evalúan intervenciones únicas como distribución de material educativo y auditoría y retroalimentación pero la mayoría de las intervenciones arrojaron modestos resultados en la práctica médica. A su vez, la mayoría de las comparaciones que reportan procesos dicotómicos muestran mejoramientos en la práctica; sin embargo se presenta una considerable variación en los efectos observados tanto al comparar una misma intervención como entre distintas intervenciones.

Una revisión de 235 estudios con 309 comparaciones muestra que 73% de las intervenciones fueron

multifacéticas sin encontrar relación entre el número de componentes y el efecto de las intervenciones Grimshaw y cols. (6); sugiere que las estrategias podrían ser eficientes bajo determinadas circunstancias, en este sentido los decisores de política necesitan considerar las áreas clínicas potenciales para impulsar actividades efectivas, así como valorar probables beneficios y costos requeridos para introducir guías de práctica clínica.Sobre este último tópico, solamente el 29,4% de las comparaciones reportan algún dato económico; la mayoría de los estudios sólo reportan costos de tratamiento y sólo 25 estudios reportan datos de costos del desarrollo de la guía o diseminación e implementación.

Sobre las estrategias específicas para diseminación se encuentra:
- R*ecordatorios:* son la intervención única evaluada con más frecuencia. Los resultados sugieren que es una intervención potencialmente efectiva y probablemente produce moderados cambios hacia la mejoría en los procesos de práctica clínica. Un metanálisis de 16 ensayos clínicos aleatorizados (7) encuentra que los recordatorios por computador son efectivos en el manejo de información clínica para mejorar los servicios de prevención en el cuidado ambulatorio, pero estos sistemas son propios de sistemas de salud unificados con información clínica unificada y computadorizada, condiciones que no se dan en nuestro país.

- Las visitas y encuentros directos para promover la aplicación de las recomendaciones de las guías fue la siguiente intervención más evaluada, a menudo, como parte de intervenciones múltiples o multifacéticas, pues suele ser inherente a estas. Muestra modestos efectos en la mayoría de los estudios.

- Las combinaciones de material educativo y encuentros directos se muestran relativamente inefectivas. Los resultados parecen mostrar que los encuentros educacionales pueden producir modestas mejorías en los procesos de atención médica, pero esto requiere ser evaluado contra los costos que conlleva su implementación.
Los efectos del material educativo como intervención única pueden ser mejorados con la práctica rutinaria, especialmente considerando su bajo costo; sin embargo, cuando se combina con otras estrategias no parece mejorar la efectividad.

A pesar de que como se expresó, la mayoría de las comparaciones evalúan intervenciones múltiples o multifacéticas, existen pocas replicaciones para medir su efectividad contra otra intervención o contra un grupo control y sus resultados no son consistentes, pues mientras algunas revisiones no muestran ventajas frente a las intervenciones únicas, otras muestran ciertas ventajas. En este último caso, se ha observado que las intervenciones multifacéticas serían útiles si parten del conocimiento de las barreras para el cambio y la elección de estrategias de difusión se basa en el conocimiento detales barreras y de los facilitadores de cambio.

De otra parte, la diseminación pasiva (por ejemplo correos electrónicos o material educativo enviado por correo a los clínicos blanco), es generalmente inefectiva e incapaz de modificar el comportamiento cuando se utiliza sola; sin embargo, esta aproximación puede ser útil para crear mayor conciencia sobre los cambios deseados. Por el contrario, la aproximación activa resulta más eficaz pero mucho más costosa.

Un esquema práctico, de cinco pasos para lograr cambios en la práctica incluye:
Análisis de los escenarios y grupos para identificar obstáculos para el cambio
Intervenciones dirigidas hacia necesidades, facilitadores y obstáculos para el cambio
Desarrollo de un plan de implementación
Monitoreo del progreso de la implementación

Davis y Taylor 1997(8)sugieren que las estrategias de implementación deben superar la falla en la comprensión de las fuerzas y variables que influyen sobre la práctica médica, más que pretender acciones didácticas. En el

mismo sentido Burgers (9) concluyen que a pesar de que los principios de la medicina basada en la evidencia dominan el desarrollo de guías actualmente, solo los programas recientes se benefician de la metodología creada por programas de larga trayectoria; las diferencias se encuentran en el énfasis en la difusión e implementación, probablemente debido a las diferencias en los sistemas de salud y los factores políticos y culturales.

En conclusión, algunas de las intervenciones para la diseminación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, en busca de modificar la conducta de los profesionales y las organizaciones en la prestación de servicios resultan efectivas, aunque en limitado grado (en general los cambios logrados por las diferentes intervenciones difícilmente superan el 10%), pero dependiendo siempre de unas condiciones determinantes. Curiosamente las intervenciones más efectivas(recordatorios, auditoría, retroalimentación) son las que tendrían mayor dificultad de implementación en nuestro medio.

Otras estrategias de eficacia moderada como la difusión pasiva de material educativo, o los encuentros educativos presenciales, o combinaciones de estos métodos, producen resultados totalmente diferentes dependiendo del contexto en que se desarrollen estas intervenciones, especialmente las características de las organizaciones de salud y del sistema mismo, como por ejemplo si es único o centralizado, si cuenta con instituciones y profesionales que tienen asegurado su ingreso o lo derivan de su comportamiento y actividad, es decir del grupo de estímulos que orientan el comportamiento. La evidencia descrita proviene de naciones industrializadas sin que exista suficiente información sobre las intervenciones de implementación en países en desarrollo.

Los estudios que más han profundizado sobre el problema concluyen que hay un gran vacío teórico que explique adecuadamente tanto el comportamiento de los profesionales y las organizaciones como las intervenciones que las puedan modificar. En general los procesos de implementación pretenden modificar el comportamiento de los médicos sin un marco de conocimiento que explique sus motivaciones, partiendo de una posición simplista (educar o hacer que se comporten debidamente)o de una posición superior “informada y científica” hacia unos profesionales de “abajo” supuestamente desinformados y alejados de la evidencia científica.

Esta posiciones “educativas” o “conductistas” para que profesionales e instituciones “aprendan” y se “comporten debidamente” es la que fracasa reiteradamente en los procesos de implementación de las guías de práctica clínica, y lo hacen en mayor medida cuando, además de partir de un marco teórico insuficiente, no se preocupan por entender el contexto que determina los estímulos y las motivaciones reales que determinan el comportamiento supuestamente “errado” de unos y otros.

Por todo lo señalado, el problema de implementación no depende tanto de escoger las intervenciones supuestamente más efectivas basadas en una evidencia que definitivamente no entrega resultados claros, sino de construir estrategias que consideren debidamente el contexto, es decir la realidad del entorno, del Sistema y las instituciones, con las barreras existentes para una práctica clínica más costo-efectiva en general y frente a las recomendaciones particulares de una guía.

Si bien la Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral del Ministerio de Protección Social (10) muestra una tabla con la efectividad de las estrategias de implementación basada en uno de los autores más citados en esta revisión(6), igualmente considera otros pasos fundamentales en el proceso de implementación que tienen que ver con el análisis del contexto, como el análisis del entorno, la identificación de los actores claves y la determinación de barreras y facilitadores.

Efectividad de las estrategias de implementación de una GPC

Estrategia	Desconocida	Poco efectiva	No efectiva
Variable demostrada			

Estrategia	Desconocida	Poco efectiva	No efectiva
Auditoría y retroalimentación			X
Diseminación de materiales educativos		X	
Disponibilidad on-line del material	X		
Educación a grupos por medio de conferencias de expertos			X
Encuentros educacionales didácticos		X	
Encuentros educacionales interactivos			X
Incentivos financieros	X		
Intervenciones administrativas	X		
Intervenciones mediadas por pacientes		X	
Intervenciones multiestratégicas			X
Intervenciones por medios masivos			X
Líderes de opinión local		X	
Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales			
Sistema de calidad continuada			X
Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación			X
Visitas educacionales individuales			X

10.2 Metodología para el desarrollo del plan de implementación

Adoptando las propuestas por el Instituto Aragonés (Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud 2009), para el SNS español, coherentes con la Guía de Guías, se proponen las siguientes fases del proceso de implementación:

- Planificación del proceso.
- Análisis del contexto en el que se va a implementar la GPC.
- Identificación de barreras y facilitadores.
- Diseño de estrategias de intervención.
- Puesta en marcha de las estrategias.
- Pilotaje de la intervención.
- Evaluación continua.
- Replanificación de la implementación

A su vez, los siguientes son los pasos desarrollados en la planeación del proceso de implementación

- Constitución del equipo implementador y descripción de la responsabilidad de cada uno de sus miembros.
- Identificación de la población diana de la GPC a implementar, el ámbito geográfico en el que se quiere implementar y los niveles asistenciales implicados.
- Búsqueda de apoyos necesarios entre las instituciones involucradas en la implementación.
- Diagnóstico de situación de la práctica relacionada con la GPC a implementar.
- Diseño del cronograma del plan de implementación.
- Estimación de un presupuesto para el plan de implementación.
- Diseño de la evaluación del plan de implementación.

En relación con el análisis del contexto, el proceso se desarrolla en dos etapas, la primera incluye el análisis del entorno en que se van a implementar las guías, la identificación de barreras externas para la adecuada atención del cáncer en el SGSSS y de los tres cánceres para los cuales se desarrollan las guías, y el diseño de estrategias generales para la implementación de las guías, partiendo de un análisis estratégico, pero aun desconociendo las recomendaciones específicas que producirá cada una de ellas.

La segunda, parte del análisis del entorno y las estrategias generales ya revisadas, para adaptarlas a las recomendaciones específicas producidas con base en el análisis de la evidencia y el consenso.

La segunda etapa incluye igualmente el análisis de consenso sobre la implementabilidad de las guías desarrolladas, análisis ex ante mediante la metodología GLIA, como también la construcción de indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de las principales recomendaciones.

El análisis del entorno, así como de las barreras externas para la adecuada atención del cáncer en el SGSSS y de los tres cánceres para los cuales se desarrollan las guías, y el diseño de estrategias para la implementación de las guías supone un trabajo con los principales actores institucionales, que definimos como lista corta, que participaran en el análisis de barreras y la formulación de estrategias, lo que fortalece el proceso de socialización y legitimación de las guías, los irá comprometiendo con el proceso ulterior de implementación de las mismas.

El proceso consensuado de análisis del entorno, la identificación de barreras y facilitadores y finalmente la formulación de estrategias, generales y particulares, se entiende como un análisis DOFA o proceso de planeación estratégica que revisa debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades para la implementación de las GPC, considerando factores sociales, económicas, políticos, normativos e institucionales y tecnológicos, considerando adicionalmente la interacción de factores y actores.

Para este proceso de planeación estratégica se propusieron dos talleres, uno en la primera etapa de desarrollo de las guías, que trabajó un consenso con los actores claves del Sistema (lista corta), para analizar el contexto, las barreras para la adecuada atención del cáncer en nuestro país y el cáncer de mama en particular, con el fin de formular las estrategias generales para la implementación de las guías, aun sin que se hayan producido por parte del equipo desarrollador las recomendaciones específicas de cada Guía.

El primer taller convocó a los representantes de los actores más relevantes del Sistema, junto a los desarrolladores de las GPC en una sesión en la ciudad de Bogotá de un día de duración, el 19 de Agosto de 2011, en el que se realizó el ejercicio con una metodología participativa en dos sesiones consecutivas. El taller se desarrolló en dos sesiones, en la primera de ellas, se realizó el análisis de barreras en la atención del Cáncer en el SGSSS y en la segunda la identificación de barreras específicas para el cáncer de mama, facilitadores y estrategias generales para implementación de Guías (específico para cada uno de los tres cánceres estudiados).

Además del análisis de contexto relatado, se aplicó un instrumento destinado a evaluar ex ante, la "implementabilidad" de una GPC, de manera que contribuyera a "corregir" aspectos de la guía que pudieran entorpecer su aplicación posterior, y a la identificación de "oportunidades de mejoramiento" que hicieran más eficaz su implementación. Estos esfuerzos son plenamente justificados, en la medida en que la literatura referida a la implementación de las GPC muestra resultados pobres de las experiencias de implementación en contextos relativamente abiertos a este tipo de propuestas. En el contexto colombiano hay resistencias adicionales derivadas de la percepción de los médicos, sin duda actores críticos de la implementación de las GPC, de unas relaciones con el estado y los aseguradores mal balanceadas, y de una utilización de instrumentos regulatorios y técnicos, incluyendo las propias guías destinada a restringir la elección y la autonomía médica.

El instrumento se conoce como GLIA por su sigla en inglés (Guideline implementability appraisal). El proceso de aplicación de la GLIA se trabajó en dos partes, la primera un proceso informal de selección de indicadores claves y la segunda la aplicación del Instrumento GLIA a dichas recomendaciones.

Para llevar a cabo la parte 1 de la dinámica de evaluación de las recomendaciones de la Guía de Practica Clínica de cáncer de mama, los asistentes recibieron un documento con todas las recomendaciones seccionadas por capítulos y debidamente codificadas con letras y números, y por otra parte, una tabla de priorización donde encontraron identificadas claramente las recomendaciones por capítulos, con la misma codificación del primer documento. Se utilizaron tres criterios que están ubicados en la columna posterior al código de la recomendación en la ficha de evaluación, estos criterios fueron:

- Impacto/desenlace
- Innovación
- Estudios económicos

En este mismo orden fueron evaluadas las recomendaciones, siendo el criterio principal la capacidad de incidir en el desenlace. El objetivo a alcanzar fue que el grupo revisara el primer documento donde están todas las recomendaciones de la guía por capítulos y luego de una discusión calificara dichas recomendaciones de 1 a 5, calificando con 5 la mayor capacidad de incidir en el desenlace, la de mayor innovación o la mejor relación costo beneficio si la pregunta tiene estudios económicos, luego se realizó la selección de indicadores claves tomando en cuenta la calificación obtenida por los expertos más la calificación previa de la evidencia en que se basa dicha recomendación.

Una vez revisados los resultados de la priorización (parte 1), el equipo orientador seleccionó 20 recomendaciones que bajo los criterios de impacto/desenlace, innovación y estudios económicos, fueron priorizadas para el proceso de implementación. Luego se entregaron cinco paquetes con el instrumento GLIA para calificar la implementabilidad de cada una de las recomendaciones.

No.	Instrumento	Dominios
1	Facilidad de decisión	Precisa bajo qué circunstancias hacer algo?
2	Facilidad de ejecución	Precisa qué hacer bajo una circunstancia definida
3	Efectos en el proceso de cuidado	El grado en el cual la recomendación impacta el flujograma usual de decisiones en un proceso terapéutico.
4	Presentación y formato	El grado en el cual la recomendación es fácilmente comprensible y sucinta.
5	Resultados medibles	El grado en el cual una recomendación identifica criterios de medición o resultados finales para evaluar los efectos de la implementación de dicha recomendación.
6	Validez aparente	El grado en el cual la recomendación expresa claramente el propósito del desarrollador y la fuerza de la evidencia
7	Novedad/Innovación	El grado en el cual la recomendación propone prácticas consideradas poco convencionales por los clínicos o los pacientes.
8	Flexibilidad	El grado en el cual la recomendación contemple diversas condiciones y alternativas para su ejecución.

9	Facilidad de Sistematización	La facilidad con la cual una recomendación puede ser operacionalizada en un manejo clínico sistematizado.

Opciones de respuesta	
S	La recomendación responde a este criterio plenamente.
N	La recomendación no se ajusta a este criterio.
?	El evaluador no está en condiciones de abordar esta pregunta debido a insuficiente conocimiento o experticia en el tema.
N/A	El criterio no aplica a esta recomendación.

Posteriormente se evaluaron los criterios ya mencionados de decidibilidad (preguntas 9 y 10), ejecutabilidad (pregunta 11y 12), efectos en el proceso de atención (23), presentación y formato (15 y 19), resultados medibles (21), validez aparente (22), novedad, innovación (preguntas 25, 28 y 36), flexibilidad (preguntas 37, 38 y 40) y computabilidad (preguntas 41).

10.3 Formulación del plan

10.3.1. Propósitos del Plan de Implementación

Son propósitos generales del Plan de Implementación:

- Alcanzar los objetivos de la GPC
- Promover su práctica y utilización
- Adaptar y Evaluar la GPC al contexto
- Identificar las necesidades del proceso de Implementación
- Elaborar el diagnóstico de la situación
- Identificación de barreras y facilitadores
- Diseño de Estrategias de Implementación
- Promoción de cultura de Implementación
- Vinculación de gestores institucionales
- Creación de soporte administrativo y de información
- Influencia Normativa
- Evaluación del proceso

10.3.2. Actores relacionados con el control del cáncer de mama

- Ministerio de Salud y Protección Social
- Instituto Nacional de Cancerología
- Instituto Nacional de Salud
- Secretarías Departamentales de Salud
- EPS
- IPS
- Médicos generales
- Médicos especialistas
- Profesionales de la salud, enfermeras

- Pacientes
- Familiares
- Academia
- Industria farmacéutica

10.4 Análisis del contexto

10.4.1 Identificación de barreras

Las barreras identificadas se agruparon en cinco grandes grupos causales de la problemática de la atención del cáncer:

Deficiencias normativas para aseguramiento de la calidad

- Inadecuado Modelo de Atención
- Fragmentación en la Prestación
- Fraccionamiento en la Atención
- Falta de Políticas Públicas para el Cáncer. Falta de Programas de Detección del Cáncer
- Integralidad, Oportunidad, Continuidad
- Control de Calidad
- Reglamentación
- Habilitación
- Normatividad Inaplicada
- Ausencia de Vigilancia y Control
- Ausencia de Políticas a Nivel Institucional
- Falta Gestión del Riesgo
- Diferentes Criterios de Práctica Clínica
- Falta Participación de Actores y Sectores
- Pago por Resultados en Salud

Respeto a los derechos del paciente y especialmente el derecho a estar informado

- Empoderamiento del Paciente
- Falta Educación a los Pacientes para Identificar oportunamente la sintomatología
- Creencias
- Humanización
- Atención Psicosocial
- Inequidad de Género
- Factores Psicosociales
- Desplazamiento Social

Desarrollo científico y tecnológico

- Falta de Evaluación de Tecnología
- Carencia de Estudios de Economía de la Salud para Definir Tecnología Media
- Limitada Investigación
- Poco Apoyo a la Investigación
- El Costo de la No Calidad

Infraestructura inadecuada, oferta insuficiente, barreras geográficas

- Oferta Insuficiente y de Baja Calidad
- Deficiente Formación en Recurso Humano
- Formación de Talento Humano
- Monopolios IPS/EPS en Regiones
- Concentración de Recurso Humano Calificado en Grandes Ciudades
- Barreras en Atención. Acceso a Servicio de Salud se Amplía si el Paciente es más Vulnerable (Zona Rural, Baja Escolaridad. Régimen Subsidiado)
- Idoneidad de los Servicios
- Limitado Acceso a Nuevas Tecnologías, no Disponibles en Todas las Regiones
- Sistema de Información Efectivo

Barreras económicas, desprotección social

- El Costo Vulnera Derecho
- Costos Indirectos Invisibles
- Inequidad de los Planes de Beneficios
- Cobertura del POS de la Atención Incluida en las Guías
- Alto Costo de Medicamentos
- Honorarios Excesivos de los Oncólogos

Sin duda la problemática más seria que debe enfrentar el plan para el control del cáncer de mama en Colombia es el hecho de que la mayor parte de diagnósticos se realizan en estados avanzados de la enfermedad (11) con lo que las medidas de detección temprana son críticas.

Tienen mayor probabilidad de enfrentar barreras económicas para acceder a la biopsia las afiliadas al régimen subsidiado y las mujeres pobres sin afiliación; no obstante, las diferencias entre el régimen contributivo y el subsidiado podrían aminorarse tras la actualización del POS vigente desde el 1 de enero de 2012 (15).

En el acceso a los tratamientos, el recurso de las tutelas elimina barreras, especialmente en lo relativo al acceso a medicamentos novedosos de alto costo. No obstante en este terreno, se registra una notable capacidad de

influencia de intereses de la industria sobre los médicos y sobre los pacientes y sus asociaciones (16), que no necesariamente representa un uso apropiado y racional de los recursos terapéuticos, y genera un incremento notable en el gasto pudiendo afectar la adherencia a las recomendaciones generadas de la guía (13).

En el mismo sentido se han identificado problemas serios con los mecanismos de habilitación del Sistema de Seguridad Social en Salud, pues se ha detectado una suerte de proliferación de instituciones especializadas en el tratamiento del cáncer, en lugares donde la demanda no parece ser capaz de sostenerlas, o en condiciones que hacen presumir defectos en la calidad de los servicios. (4) (13).

10.4.2 Matriz DOFA para la implementación de las GPC de cáncer de mama

Fortalezas

- Presencia Institucional Ministerio de la Protección Social e Instituto Nacional de Cancerología
- Evidencia científica, rigor metodológico, inclusión de evaluaciones económicas y GDC reconocido
- Orientación a la prevención
- Proceso de concertación, participación de pacientes
- Asociaciones de pacientes.
- La población ha sido sensibilizada por distintos medios en especial para cáncer de mama.
- Niveles de evidencia para clasificar tratamientos y procedimientos en las guías.
-

Debilidades

- Falta de conocimiento sobre el cáncer en el país
- Ausencia de estudios de impacto económico y costo beneficio
- Insuficiencia de mecanismos de consenso y participación, incluidas las sociedades científicas
- No inclusión de componente psicosocial para el manejo del cáncer
- Enfoque vertical en la implementación y divulgación insuficiente
- Los pacientes no tienen el autocuidado suficiente.
- Falta de adherencia a las guías.
- No hay seguimiento a las guías ni a sus resultados.
- Falta de normatividad para hacer regulación.
- Organización poblacional de servicios oncológicos, se concentra en grandes ciudades, desplazados de la salud.
- No inclusión de los elementos de las guías en el POS.
- Falta de educación para prevención y detección precoz en niveles de atención primaria.

Oportunidades

- Contexto político normativo
- Reglamentación de la ley 1438 y la Ley del Cancer 1384
- Existencia de una política nacional enfocada en la atención primaria en salud.
- Articulación de las GPC con actores tomadores de decisión del sistema
- Desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de las GPC
- Ley 1438.
- Redes integrales de la salud.
- Adopción de las guías por parte del MPS lo cual puede darle peso y empuje a las mismas.

Amenazas

- La presencia de las asociaciones de pacientes si son influenciadas por la industria

- La constante exposición de los profesionales de la salud a información diversa que los impulsa a decidir basados en evidencia no clasificada debidamente
- Resistencia de líderes de opinión y médicos por temor a la pérdida de autonomía. Resistencia la cambio por parte de los profesionales.
- Falta de claridad sobre papel de la GPC dentro del Sistema General de Seguridad Social en salud (SGSSS).
- Falta de políticas de educación médica continuada
- Déficit de recurso humano e infraestructura, para la atención del cáncer en regiones del país.
- Baja calidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer en Colombia.
- Existencia de un modelo de atención oncológica fraccionado.
- Acceso inequitativo a los servicios de salud. Inequidad en planes de beneficio y acceso a los servicios
- Falta de IPS integrales y especializadas que respondan a la demanda
- EPS imponen barreras en la atención. Contratación perversa con fines de supervivencia
- Debilidad en los procesos de acreditación de IPS especializadas en cáncer
- Débil rectoría del sistema que permite el uso de tecnologías con poco o ningún beneficio para la sociedad
- Inadecuada regulación y deficiente control de servicios oncológicos
- Desconocimiento de derechos por enfoque económico y no social en atención de salud
- Falta conocimiento de los derechos del paciente
- Falsas creencias sobre las alternativas terapéuticas
- Los líderes de opinión ven como una amenaza el hecho de no ser incluidos o tomados en cuenta para la realización de las guías.
- En algunos sectores se puede sentir como amenaza la presencia del Instituto Nacional de Cancerología.
- El monitoreo de la adherencia a las guías.
- La presencia de las asociaciones de pacientes si son influenciadas por la industria se convierten en amenaza.
- Privar el criterio médico por obligación de seguimiento estricto de la guía.

10.4.3. Tecnologías no POS en las recomendaciones de la GPC Cáncer de Mama

- Inhibidores de aromatasa (anastrazol, letrozol, exemestane): recomendación 19, 24. El estudio de la CRES concluye que en ningún caso las tecnologías evaluadas quedan dentro de la categoría de "muy costo efectivas". Para los esquemas de terapia de cambio (switch), el Examestano, el Anastrazol, y terapia extendida, el Letrozol, pueden ser categorizados como costo-efectivos. Además se presentan los precios por tratamiento anual y por tableta a los cuales las tecnologías Letrozol y Anastrazol pueden ser costo-efectivas en el esquema de terapia inicial .
- Anastrazol, letrozol: recomendación 19. Estos medicamentos hacen parte de la recomendación sobre terapia endocrina adyuvante, si bien estos dos no están, al igual que los inhibidores de aromatasa, se encuentra registrado Tamoxifeno (Citrato) en presentaciones de tabletas por 10 y 20 mg de base.

10.5 Construcción de estrategias generales para la implementación de la guía de cáncer de mama

10.5.1 Construcción de estrategias a partir de la matriz DOFA

Fortalezas – Oportunidades

- Adopción por el MPS para mayor soporte a las guías.
- Orientación a la Promoción y Prevención. Formular programas que logren los objetivos para mejorar autocuidado de los pacientes.

- Reforzar atención primaria en la ley 1438.
- Fortalezas – Amenazas
- Estandarizar puntos críticos en la guía con niveles de evidencia: IA lo que definitivamente sí se haría; IV definitivamente no se haría. Para los grupos intermedios de evidencia prevalecerá el criterio médico no estando obligado a seguir de manera estricta lo publicado en la guía.
- Debilidades – Oportunidades
- Formular un programa nacional basado en Atención Primaria.
- Socialización de las guías.
- Indicadores de gestión dirigidos a resultados de las guías.
- Incluir en el POS el contenido de las guías.
- Diseñar mecanismos de educación a niveles primarios de atención.
- Debilidades – Amenazas
- Participación en las guías de líderes de opinión de distintos sectores con una convocatoria amplia e inclusiva de las comunidades técnico científicas.
- Monitoreo de la adherencia a las guías.
- Presencia del Instituto Nacional de Cancerología como red en distintas regiones del país.

10.5.2 Estrategias seleccionadas

Comprometer a las distintas instancias en la Dirección del Sistema sobre la necesidad de:

- Desarrollo de modelo de atención en cáncer con responsabilidades de los actores en el SGSSS
- Fortalecer la reglamentación sobre habilitación de las IPS exigiendo mayor integralidad para la prestación de los servicios de cáncer. (reglamentación LEY 1348)
- Revisión de la normatividad en promoción y prevención y reglamentación en atención primaria (reglamentación Ley 1438 y normas de P y P)
- Garantizar inclusión en el POS de recomendaciones de las GPC.

De resorte propio del Plan de Implementación, con apoyo de la Dirección del Sistema

- Constitución de un Observatorio de Cáncer en el país que evalué la aplicación de las guías y las barreras de atención permanentemente.
- Fortalecer asociaciones de pacientes con la difusión de las Guías dirigidas a pacientes
- Divulgación de las guías a través de distintos medios con distintos blancos, especialmente privilegiando la utilización de medios virtuales.
- Vinculación de líderes de opinión en el proceso de divulgación que disminuyan el temor y la resistencia de los profesionales de la salud y facilite el cambio
- Buscar el relacionamiento con las facultades de medicina para mejorar la formación en cáncer a través de las guías y negociar posible inclusión de recomendaciones claves en los ECAES

10.5.3 Intervenciones reguladoras

Intervenciones que tienen como objetivo cambiar la prestación o el coste del servicio sanitario mediante una ley o norma.
Cambios en las responsabilidades de los profesionales.
Acreditación de profesionales e instituciones.

10.5.4 Estrategias EPOC intrínsecas

Intervenciones sobre los profesionales

- Distribución de materiales educativos: envío por correo de la GPC o entrega en mano en el lugar de trabajo; formatos reducidos de la GPC, como un manual de bolsillo.
- Sesiones educativas: conferencias, sesiones clínicas, talleres.
- Visitas de un facilitador: una persona con formación y entrenamiento específico visita al profesional para darle información con la intención de cambiar su práctica (la información dada puede incluir retroalimentación de la práctica clínica del profesional).
- Líderes locales de opinión: participación de profesionales en salud considerados por sus colegas "influyentes" desde el punto de vista educativo.
- Auditoría y retroalimentación: proporcionar a los profesionales cualquier resumen de sus actividades clínicas en un período de tiempo especificado (el resumen puede incluir recomendaciones de acción clínica).
- Recordatorios: información específica, provista verbalmente, por escrito, o en la pantalla de un computador, diseñada para llamar la atención del profesional y que recuerde cierta información que le permita realizar o evitar alguna acción para ayudar al paciente.
- Medios de comunicación de masas: televisión, radio, periódicos, pósteres y folletos, solos o junto con otras intervenciones, dirigidos a la población.

Estrategias de Socialización

- Presentación de Guía ante autoridades según niveles.
- Presentación ante academia y sociedades científicas.
- Distribución a profesionales. GPC en formatos de papel, manuales, resúmenes, folletos, boletines, materiales audiovisuales.
- Difusión electrónica o digital. Páginas de Internet, publicaciones electrónicas, recordatorios, boletines virtuales.
- Publicación en revistas científicas.
- Programas de Educación Continua. Conferencias, charlas, talleres.
- Mecanismos de auditoría y seguimiento, retroalimentación, asesoría y consultoría permanentes. Observatorios con seguimiento de indicadores.
- Asociar las GPC a procesos de acreditación profesional y certificación institucional.
- Incluir resultados particulares de la aplicación de GPC en el Sistema Obligatorio de la Calidad. Atención y resolución de quejas. Comités clínicos de revisión de casos.

10.5.5 Estrategia de Comunicaciones para la difusión de las Guías de Práctica Clínica en Cáncer

En la práctica en muy fácil confundir el marketing, la publicidad, la propaganda, la difusión y las relaciones públicas porque comparten objetivos similares, ya que todos buscan cambiar actitudes, influir en la opinión pública o privada y animar a la adquisición de conductas, bienes o servicios; sin embargo la diferencia está en las acciones que cada uno emprende para conseguirlos.

Para definir la mejor estrategia de difusión y teniendo en cuenta la experiencia internacional a la hora de socializar Guías de Práctica Clínica, se estableció el mejor deber ser a la hora de enfocar esfuerzos. Por ello, se definieron grupos de impacto para los cuales se establecerán estrategias diferentes.

Frentes de trabajo

El objetivo es informar a la comunidad ya sea médica o general la importancia de las recomendaciones que involucran tecnologías sanitarias, terapéuticas, diagnósticas, organizacionales e informativas de las Guías de

Práctica Clínica. Logrando que se apropien y apliquen a la práctica clínica, permitiendo así un reconocimiento continuo y actual por parte de todos los actores a los que va dirigido el plan de difusión.

Médicos Generales

Los integrantes de este frente, por ser una comunidad extensa, requieren de una estrategia estructurada en la recordación, es decir en la generación de marca, lo cual se logrará con el respaldo del Instituto Nacional de Cancerología como ente asesor en temas de cáncer. Cuando se hable de recomendaciones de GPCC se debe sobrentender la incidencia de ellas porque fueron avaladas y realizadas por el INC.

Producto: Reiterando nuevamente la importancia del despliegue, para llegar a todos los médicos del país, se establece la entrega de calendarios, reconociendo que este objeto es útil, necesario para todos y está presente los 365 días del año. El diseño permitirá no solo difundir nuestra marca, sino que cada mes, tendrá las recomendaciones dadas por las GPCC, generando recordación con información breve y especifica.

Estrategia por contemplar: Se considera la realización de un video clip en el que en corto tiempo se genere recordación, este se presentará en eventos médicos en todo el país y actividades de la comunidad científica. Se prevé así ampliar la difusión y llegar a escenarios académicos.

Especialistas

Es un hecho que esta comunidad es de un carácter más cerrado, lo que establece una estrategia persona a persona. Es decir, para producir un efecto se debe contar con entes reconocidos por los especialistas que sean cabeza de la información.

Producto: Se llegará por medio de mensajes de texto que pueden enviarse diarios o semanales en los que se darán recomendaciones cortas de las GPCC. Para esta estrategia es importante contar con las sociedades científicas para que asuman el papel de remitentes, delimitando el enfoque y el respaldo tanto de la sociedad como del INC.

Estrategias por contemplar: Distribución de tarjetas USB, con la imagen establecida de guías, podemos reproducir un instrumento que incluya toda la información competente y genere recordación y referencia cada vez que se utilice.

Líderes de opinión: Un personaje distinguido y reconocido en el ámbito médico se convertirá en vocero, imagen y abanderado del tema. No se trata de un experto en la elaboración y producción del producto GPCC sino el encargado de proyectar las recomendaciones de las guías basándose en la evidencia, que a través de lenguaje claro y sencillo pueda llegar a toda la comunidad.

Población en general

- En pro de acciones de salud publica, el grupo de recomendaciones que se entregará a la población colombiana, se difundirá a través de medios alternativos:
- Publicidad interior en transporte publico masivo (Transmilenio, Mio, taxis, etc.)
- Comunicación exterior efectiva (Eucoles) ubicada en los paraderos de las ciudades capitales.
- Material Promocional o Publicitario (POP - Point of Purchase) a través de esta categoría del marketing estamparemos la información que queremos generar en diversos objetos: cartillas de bolsillo, esferos, llaveros, etc.
- Actividades BTL (bellow the line): a través de esta técnica de Marketing, consistente en el empleo de formas de comunicación no masivas dirigidas a segmentos específicos desarrollada para el impulso o promoción de productos o servicios, desarrollaremos acciones enfocadas a universidades y centros médicos. De esta forma llevaremos de forma no convencional las recomendaciones de las GPCC. Ejemplos de actividades BTL: e-cards, exhibiciones (stand), correos electrónicos directos, obras de teatro callejero.

10.6Indicadores de implementación de recomendaciones de la GPC sobre cáncer de mama

Para la operacionalización de los indicadores de seguimiento de la aplicación de las GPC se requiere partir de la obligatoriedad de un registro de tratamiento de cada uno de los pacientes con cáncer de mama en las instituciones habilitadas para este efecto.

Según el manual metodológico "La GPC debe ofrecer criterios que deben ser tenidos en cuenta para evaluar su desempeño, derivados de las recomendaciones. Estos criterios deben ser listados por la GPC para ser monitoreados y auditados y supone que las instituciones en donde se implemente la GPC recogerán información en forma frecuente".
El registro, en tanto no esté automatizado, puede llevarse en una simple tabla de Excel, pero debe llenarse una fila por cada paciente y las columnas deben permitir registrar el estado del cáncer y cada una de las posibilidades terapéuticas existentes en la GPC a partir de los flujogramas construidos, simplemente para poder evaluar el conjunto de los tratamientos provistos en la institución y el resultado de los mismos. A partir de este registro es posible construir todos los indicadores de gestión y trazadores diseñados.

Tamización				
Indicador	**Definición**	**Medición**	**Fuente**	**Periodicidad**
Cobertura de mamografía	% de mujeres entre 50 y 69 años con mamografía de dos proyecciones.	# Mujeres, entre 50 y 69 años con mamografía de dos proyecciones/ total de mujeres entre 50 y 69 años que acudieron a consulta general en el año.	Reporte APB	Anual
Cobertura de examen clínico	% de mujeres a quienes se realizó examen clínico de la mama en el año. médicos	# Mujeres con 40 años o más, a quienes se practicó examen clínico / total de mujeres que acudieron a consulta general en el año.	Reporte APB	Anual
Seguimiento de resultados positivos	% de mujeres con resultado positivo al tamizaje con confirmación diagnóstica.	# de mujeres con confirmación diagnóstica / total de mujeres positivas en tamizaje.	Reporte APB	Anual

Diagnóstico				
Indicador	Definición	Medición	Fuente	Periodicidad
Proporción de pacientes con estadificación clínica	% de pacientes con estatificación	# de pacientes con estadificación/total de pacientes diagnosticadas	Reporte anual por IPS especializadas proveniente patología. (Biopsias)	Anual
Proporción de pacientes con estudio de receptores hormonales	% de pacientes a quienes se practicó estudio de receptores hormonales	# de pacientes con estudio de receptores hormonales/total de pacientes diagnosticadas	Reporte anual por IPS especializadas proveniente patología. (Biopsias)	Anual
Proporción de pacientes con estudio de HER2	% de pacientes a quienes se practicó estudio de HER2	# de pacientes con estudio HER2/ total de pacientes diagnosticadas .	Reporte anual por IPS especializadas proveniente patología. (Biopsías)	Anual

Tratamiento				
Proporción de pacientes con estudio de ganglio centinela	% de mujeres con estudio de ganglio centinela	# de mujeres con estudio de ganglio centinela/total pacientes llevadas a cirugía con diagnóstico de Ca temprano estadios I y IIA .	Reporte cuenta de alto costo	Anual
Proporción de pacientes con cirugía conservadora que recibieron radioterapia adyuvante	% de mujeres con cirugía conservadora que recibieron radioterapia	# de mujeres que recibieron radioterapia adyuvante/total de mujeres que fueron llevadas a cirugía conservadora.	Reporte cuenta de alto costo	Anual
Proporción de pacientes con quimioterapia neoadyuvante	% de mujeres con quimioterapia neoadyuvante	# de mujeres que recibieron quimioterapia neoadyuvante/total de mujeres en tratamiento según estado clínico.	Reporte cuenta de alto costo	Anual
Proporción de pacientes en tratamiento con hormonoterapia	% de pacientes con hormonoterapia	# de pacientes que recibieron hormonoterapia /total de mujeres en tratamiento según estado clínico	Reporte cuenta de alto costo	Anual
Proporción de pacientes con valoración por cuidado paliativo	% de pacientes con valoración por cuidado paliativo	# de pacientes con valoración por cuidado paliativo/Total de pacientes en tratamiento según estado clínico.	Reporte cuenta de alto costo	Anual

10.6 Anexos

Anexo 1. Cronograma plan de implementación

Actividad \ mes	mar -11	abr -11	may-11	jun -11	jul -11	ago -11	sep -11	oct -11	nov -11	dic -11	ene -12	feb -12	mar -12	abr -12	may-11	jun -12
Actividades de preparación para la elaboración del Plan																
Preparación del trabajo. Revisión de actividades a desarrollar																
Puesta en escena. Determinación de responsabilidades con grupo																

Revisión bibliográfica pertinente																
Abordaje general para la elaboración del Plan de Implementación																
Análisis del contexto local																
Identificación de actores claves lista corta																
Taller identificación de barreras externas y formulación estrategias generales																
Elaboración del Marco general del Plan																
Estrategias de comunicación y socialización																
Identificación de actores lista larga																
Definición de estrategias y medios																
Acciones y Actividades de socialización																
Abordaje específico Plan de Implementación sobre recomendaciones GPC																
Selección 20 recomendaciones claves																
Identificación de barreras específicas																
Formulación de estrategias de implementación específicas																
Definición de las intervenciones, actividades y responsables																
Definición de Indicadores de seguimiento																
Elaboración y socialización primera versión Plan de Implementación																
Preparación de la implementación																
Elaboración Propuesta de ajuste normativo																
Elaboración propuesta de ajustes organizacionales, estructurales y funcionales																
Elaboración estrategia de comunicación y difusión																
Determinación de recursos necesarios																
Elaboración de documento final Plan de Implementación																
Socialización y ajustes del Plan																

Anexo 2. Participantes Taller Análisis de Barreras y Formulación de Estrategias Generales para la Implementación de las Guías de Atención en Cáncer 19 de agosto de 2011 -FEDESALUD-

Nombre	Cargo	Entidad
Adriana Garzón	Directora	Fundación Simmon
Arleth Mercado Arias	Coordinadora de Investigación y Desarrollo.	Gestar Salud
Carolina Wiesner	Salubrista público	Instituto Nacional de Cancerología
Claudia Lucia Quintero Zuluaga	Jefe de Servicios Médicos y Sedes	Servicio Occidental de Salud SOS EPS
Edgar Cabal Quiceno	Presidente	Federación Medica Colombiana

Nombre	Cargo	Entidad
Elisa Monsalve	Dirección Medica	AMBUQ
Esperanza Peña Torres	Epidemiólogo Clínico	Instituto Nacional de Cancerología
Fabian Casas	Gerente Asegurados	Asmet salud
Felipe Zamora	Asesor Medico	Roche
Fernando Perry Perry	Cirujano mastólogo. Coordinador grupo de mastología	Instituto Nacional de Cancerología
Francy Licet Villamizar Gómez	Coordinador Metodológico	Instituto Nacional de Cancerología
Gina A. Vargas S.	Equipo de seguimiento GPC-Colciencias Min protección	Colciencias
Inés Elvira Ordoñez Lega	Directora Medica	AFIDRO
Isabella Rivas	Asesor medico Científico	Bristol Myers
Jackeline Mesa	Coordinadora Red Ramos	Simmon Cancer
Jaime Duarte Agudelo	Director Medico	Liga Colombiana Contra el Cancer
John Alberto Marulanda	Director de Salud	Liga Colombiana Contra el Cancer
Jorge Andrés Mesa	Patología	Sociedad Colombiana de Patología
Jorge Duarte Rueda	Coordinador Medico	ACEMI
Juan Camilo Fuentes	Profesional de la salud en atención primaria	Instituto Nacional de Cancerología
Juan Guillermo Cataño	Líder de la GPC	Instituto Nacional de Cancerología
Juan Sebastián Castillo	Coordinador metodológico	Instituto Nacional de Cancerología
Justo paz	Gerente de Servicios de Salud	Mutual Ser
Leonardo Arregocés	Asesor	MPS
María Clara Pinzón	Crónicas	MPS-OPS
María de Jesús Olivo	Profesional especializado	SDS
Mariela de Romero	Vicepresidenta	Asoc. Col. Pacientes Ostomizados
Mario Arturo González Mariño	Profesional especializado	SDS
Martha Liliana Papagayo	Enfermera oncóloga	ANEC

Nombre	Cargo	Entidad
Mery Barragán	Directora del Programa de Salud	Colciencias
Nancy Arias	Nutricionista	Fundación Simmon
Oscar Andrés Gamboa	Coordinador Modelamiento	Instituto Nacional de Cancerología
Patricia Tamayo	Enfermera oncóloga	Fundación Simmon Cáncer
Ricardo Borda	Paciente	
Said Cure Molina		Secretaria Salud de Medellín
Sandra Marcela Camacho Rojas	Directora Médica	ACEMI
Santiago Herrán	Asesor Medico	Bochering
José Miguel Abad	Director Científico	EPS SURA
María Claudia Ramírez	Vicepresidente	Asociación Colombiana Mastología
Magda Jeanette Alba	Epidemióloga	Instituto Nacional de Cancerología
Fabio Vargas	Medico Auditor	EPS ECOOPSOS
Miguel Uprimny	Asesor	Asocajas
Diana Cortes	MD Epidemiólogo	Sanitas
Martha Liliana Díaz	Directora de Gestión	Sanitas
María Isabel García	Directora Nacional Atención en Salud	Coomeva
Jacqueline Acosta	Directora Planeación	Famisanar
Shirly Torres	Trabajadora Social	Hospital Santa clara
José Ivo Mentaño	Coordinador Medico	Cuenta Alto Costo
Silvia Rodríguez	Enfermera	AEOC
Delma Lucia Zea	Oncóloga	Hospital San Ignacio
David Scott Jervis	Director de Calidad	COOSALUD
Beatriz Najar Sánchez	Auditora	Secretaria Salud de Boyacá
Iván Mauricio Muñoz Galindo	Profesional Salud Publica	Salud Total EPS

Anexo 3. Preguntas seleccionadas para la aplicación de la GLIA

Tamización

1. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización de cáncer de mama en la población general?
2. ¿A qué edad se debe iniciar tamización con mamografía para detección de cáncer de mama en la población general?
3. ¿Cuál es el intervalo de tiempo recomendado entre mamografías para mujeres asintomáticas y con examen clínico de la mama normal?
4. ¿Cuál es la efectividad del examen clínico de la mama en la detección temprana del cáncer de mama?

Carcinoma Ductal In Situ

9. ¿Cuáles son los márgenes quirurgicos óptimos en pacientes llevados a cirugía conservadora por carcinoma ductal in situ (CDIS)?
10. ¿Cuáles son las indicaciones de biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?
11. ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) después de la cirugía conservadora o mastectomía?

Cáncer de mama temprano y localmente avanzado

15. ¿Cuáles son las tasas de respuesta clínica y patológica obtenidas con el uso de esquemas con base en antraciclinas comparado con esquema con base en la combinación de antraciclinas y taxanos como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado?
19. Cuál es el beneficio de la adición de terapia anti HER2 a quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama temprano.
20. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano?
21. ¿Cuáles son las estrategias de manejo hormonal adyuvante de la paciente premenopáusica?
22. ¿Cuáles son las estrategias de terapia hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor homonal positivo?
23. ¿Cuál es el beneficio de trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo?
25. Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama temprano.
28.¿Cuál es la efectividad y seguridad de la combinación de antraciclinas más taxanos como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano?
32. ¿Cuál es el beneficio de terapia trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo?

Cáncer metastásico o recurrente

36. ¿Cuándo está indicada la reevaluación de receptores estrogénicos de progesterona y status HER2 en recurrencia y/o progresión de cáncer de mama?
37. ¿Cuál es la terapia de primera línea en manejo de cáncer de mama metastastásico (terapia hormonal o quimioterapia)?
38. En pacientes con cancer de mama metastasico y recurrente ¿cuál es la estrategia de tratamiento mas efectiva entre poliquimioterapia y monoquimioterapia?
40. ¿Cuál es la terapia antiHER2 más efectiva en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión?
41. ¿Cuál es el manejo de la enfermedad metástasica ósea?

Referencias

1. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010. Available from: http://globocan.iarc.fr.
2. Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 2002-2006. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología ESE. Bogotá, DC Colombia: 2010.
3. Social. MdSyP. Plan Nacional para el control del cáncer en Colombia, 2010-2019. 2010. Available from: www.cancer.gov.co/documentos/plannacionalparaelcontroldelcancer/PlanParaControlCancer.pdf.
4. Murillo R, Díaz S, Sánchez O, Perry F, Piñeros M. Pilot Implementation of Breast Cancer Early Detection Programs in Colombia. Breast Care. 2008;3:29-32 Published online: February 22, 2008.
5. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010. In: Social MdlP, editor. Bogotá, Colombia2011.
6. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess. 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
7. Shea S, DuMouchel W, Bahamonde L. A meta-analysis of 16 randomized controlled trials to evaluate computer-based clinical reminder systems for preventive care in the ambulatory setting UNITED STATES: Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, USA.; 1996 [cited 3 b92, 9430800]. 6:[399-409]. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=8930856.
8. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ. 1997;157(4):408-16.
9. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Mäkelä M, Zaat J, Collaboration A. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. Int J Qual Health Care. 2003;15(1):31-45.
10. Ministerio de la Protección S, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de B, Escuela de Salud Pública de la Universidad de H. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá2010.
11. Piñeros M, Sánchez R, Perry F, García OA, Ocampo R, Cendales R. Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia. Salud Pública de México. 2011;53:478-85.
12. Carrasquilla G, Charry L. La equidad en el acceso a la biopsia para el diagnóstico de cáncer de seno en Colombia. Salud Pública de México. 2011;53(6):S246-S53.
13. Cancerología INd. Palabras del director del INC durante el lanzamiento de la actualización del POS. Enero 11 de 2013. Available from: www.incancerología.gov.co/documentos/.
14. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. ENDS. 2010. Capítulo 15. Detección Temprana del Cáncer de Cuello Uterin y mama.
15. Colombia. Comisión de Regulación en Salud. CRES. Acuerdo 029 de 2011
16. Fundació Institu Catalá de Farmacología. Bulleti Groc. Prescripción saludable de medicamentos en tiempos de crisis. Vol. 24 Nos. 2 y 3 Sept 2011. Disponible en: http://www.icf.uab.es./es/pdf/informacio/bg/bg242-3.11e.pdf

Anexo 1

Aspectos metodológicos

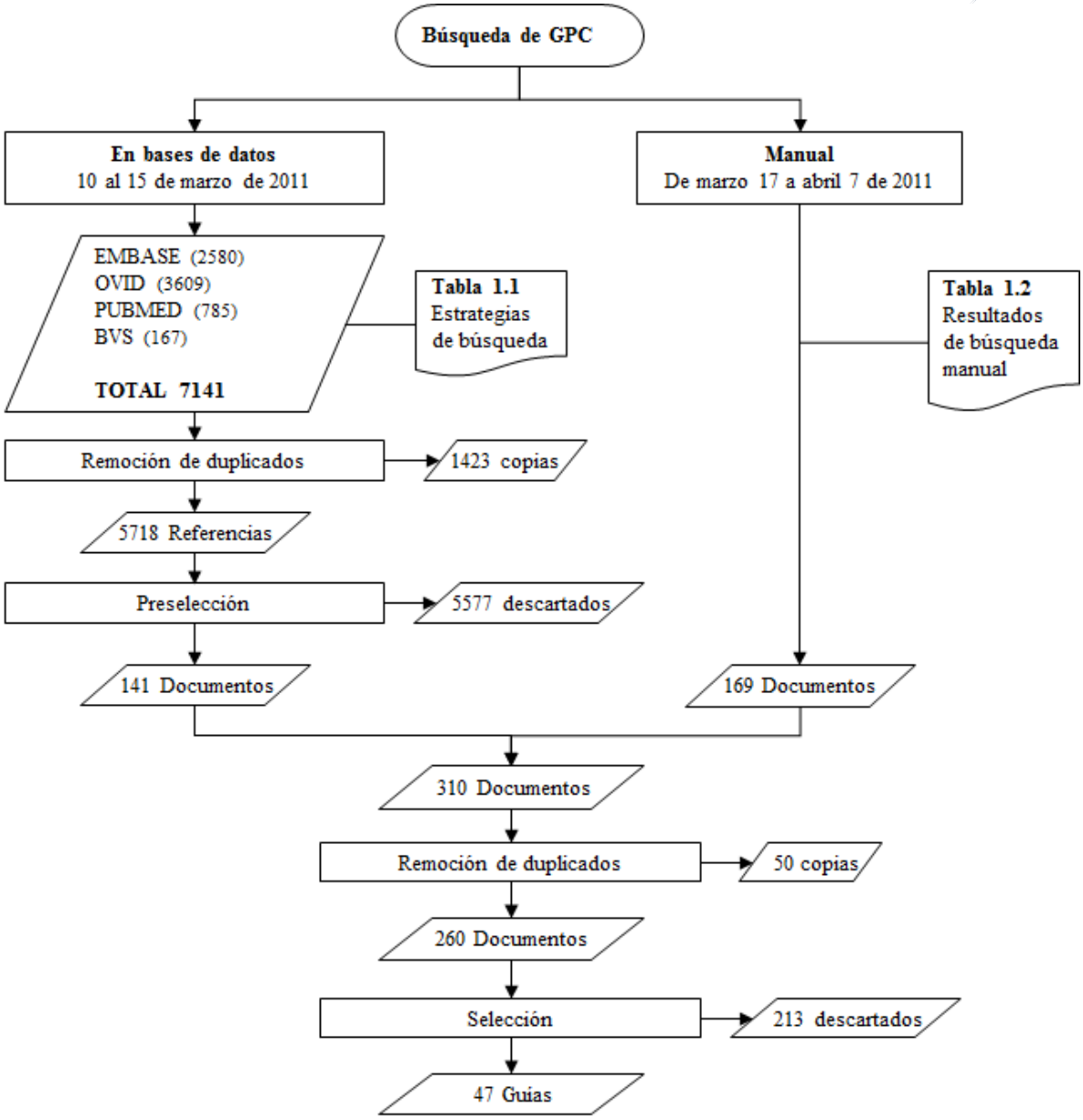
- *Resultados de la búsqueda de literatura*
- *Consenso de expertos*
- *Preguntas y resultados de la votación*

Anexo 1. Aspectos metodológicos

Resultados de la búsqueda de literatura

El proceso de búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) se representa en la figura 1.1.

Figura 1.1 Proceso de búsqueda de guías de práctica clínica



Guías de práctica clínica existentes encontradas en bases de datos

La siguiente es la estrategia de búsqueda de literatura en bases de datos:

TABLA 1.1. Estrategia de búsqueda de GPC en bases de datos

1.exp guideline/ OR exp practice guideline/ OR exp clinical protocol/ OR exp critical pathways/ OR "clinical pathway".ti,ab OR exp Practice Guidelines as Topic/ OR exp Consensus Development Conference/ OR exp Consensus/ OR guideline*.ti OR recommendation*.ti or "good clinical practice".ti,ab 2. exp breast neoplasms/ OR exp carcinoma, ductal, breast/ OR exp inflammatory breast neoplasms/ OR exp carcinoma, intraductal, noninfiltrating/ OR exp paget's disease, mammary/ OR exp phyllodes tumor/ OR (breast ADJ3 (cancer OR malignanc* OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplasm* OR tumo?r*)).ti,ab 3. 1 and 2 4. limit 3 to ((german or english or french or spanish) and yr="2006 -Current")

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Buscador	Fecha	Resultados
Embase.com	10/03/2011	2580
Ovid	14/03/2011	3609
Pubmed	14/03/2011	785
BVS	15/03/2011	167
TOTAL		7141
Tras remoción de duplicados		5718
Documentos preseleccionados		141

Guias de práctica clínica encontradas manualmente

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda manual, los organismos compiladores y desarrolladores:

TABLA 1.2. Resultados de búsqueda manual de GPC

Nombre	Mecanismo	Fecha	Resultados
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Lista de guías	17/03/2011	1
National Institute for Clinical Excellence	Lista de guías	17/03/2011	3
New Zealand Guidelines Group	Lista de guías	17/03/2011	1
Cancer Care Ontario	Lista de guías	17/03/2011	16
Institute for Clinical Systems Improvement	Lista de guías	17/03/2011	1
Association of Comprehensive Cancer Centres	Lista de guías	17/03/2011	0
American Society of Clinical Oncology	Lista de guías	18/03/2011	9
Guía Salud (España)	Lista de guías	18/03/2011	1
National Guideline Clearinghouse	Lista de guías	18/03/2011	21
L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques	Lista de guías	24/03/2011	0
AmericanCollege of Obstetricians and Gynecologists	Sin acceso	24/03/2011	-
AmericanCollege of Physicians	Lista de guías	24/03/2011	1
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía	Lista de guías	24/03/2011	9
German Agency for Quality in Medicine	Lista de guías	24/03/2011	3
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	Lista de guías	24/03/2011	0
Allied and Complementary Medicine Database	Sin acceso	24/03/2011	-
Asociación Colombiana de Facultades de Medicina	Buscador	24/03/2011	0
Arcispedale Santa Maria Nuova - Servizio sanitario Emilia-Romagna	Publicaciones	24/03/2011	0
Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie	Lista de guías	24/03/2011	5
Bibliothèque Médicale A.F.Lemanissier	Lista de guías	24/03/2011	7
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	Buscador	25/03/2011	0

Nombre	Mecanismo	Fecha	Resultados
Centre for Effective Practice	Publicaciones	25/03/2011	0
Catalogage et l'Indexation des Sites Médicaux Francophones	Buscador	25/03/2011	2
The Belgian Health Care Knowledge Centre	Lista de guías	28/03/2011	1
Canadian Medical Association	Lista de guías	28/03/2011	1
Toward Optimized Practice (Canadá)	Lista de guías	28/03/2011	1
Centre for Reviews and Dissemination Database	Publicaciones	28/03/2011	0
Canadian Task Force on Preventive Health Care	Lista de guías	28/03/2011	0
Evidence-Based Medicine Guidelines	Sin acceso	28/03/2011	-
European Organization for Research and Treatment of Cancer	Sin acceso	28/03/2011	-
European Society for Medical Oncology	Lista de guías	28/03/2011	3
European Society for Mastology	Lista de guías	28/03/2011	3
Fisterra	Lista de guías	28/03/2011	1
Guidelines Advisory Committee (Ontario)	Lista de guías	28/03/2011	0
National Health and Medical Research Council (Australia)	Lista de guías	28/03/2011	3
Geneva Foundation for Medical Education and Research	Lista de guías	28/03/2011	7
International Network of Agencies for Health Technology Assessment	Publicaciones	28/03/2011	0
Istituto Toscano Tumori	Publicaciones	28/03/2011	0
Joanna Briggs Institute	Buscador	28/03/2011	0
Primary Care Clinical Practice Guidelines	Lista de guías	28/03/2011	0
Ministerio de Salud Chile	Lista de guías	28/03/2011	1
National Comprehensive Cancer Network	Lista de guías	28/03/2011	4
National Cancer Institute	Publicaciones	28/03/2011	1
NHS National Library of Guidelines	Lista de guías	29/03/2011	18
RoyalCollege of Obstetricians and Gynaecologists	Lista de guías	30/03/2011	0
RoyalCollege of Physicians	Buscador	30/03/2011	0
Registered Nurses Association of Ontario	Lista de guías	30/03/2011	0
South African Department of Health	Lista de guías	30/03/2011	0
Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria	Lista de guías	30/03/2011	0
Society of Gynecology Oncologists	Sin acceso	30/03/2011	-
Singapore Ministry of Health	Lista de guías	30/03/2011	0
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	Lista de guías	30/03/2011	4
Standards Options and Recommendations	Sin acceso	30/03/2011	-
Ozatzen, Sociedad Vasca de Medicina Familiar y Comunitaria	Publicaciones	30/03/2011	0
The Guide to Community Preventive Services	Publicaciones	30/03/2011	0
Trip Database	Buscador	30/03/2011	15
Royal Pharmaceutical Society	Buscador	31/03/2011	0
U.S. Preventive Services Task Force	Lista de guías	01/04/2011	1
Veterans Health Administration	Publicaciones	01/04/2011	0
YaleSchool of Medicine	Publicaciones	01/04/2011	0
AmericanCollege of Radiology	Lista de guías	01/04/2011	4
Alberta Health Services	Lista de guías	04/04/2011	8
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Lista de guías	06/04/2011	2
Búsqueda por bola de nieve, referidos y otros	Múltiples	07/04/2011	11
TOTAL			169

Una vez realizadas las búsquedas en bases de datos y de forma manual se realizó el siguiente proceso de selección de guías de práctica clínica:

Paso del proceso	Resultados
Obtenidos por bases de datos	141
Obtenidos por búsqueda manual	169
Subtotal	310
Tras remoción de duplicados	260
Guías evaluadas con DELBI No recomendada Recomendada con modificaciones Muy recomendada	47 40 0 7

Los resultados de la evaluación de la calidad de las GPC muy recomendadas, de acuerdo con el sistema DELBI se presentan en la tabla 1.3

TABLA 1.3. Calificación de las GPC muy recomendadas de acuerdo con el sistema DELBI

Guía de Práctica Clínica	Dominio						
	1	2	3	4	5	6	7
Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (NICE)	86.11%	62.50%	76.19%	87.50%	61.11%	79.17%	80.56%
Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (NICE)	80.56%	68.75%	82.14%	81.25%	44.44%	66.67%	68.06%
Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (NICE)	91.67%	68.75%	60.02%	85.42%	72.22%	50.00%	77.78%
Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (USPSTF)	66.67%	22.22%	65.08%	75.00%	22.22%	61.11%	59.26%
Management of Breast Cancer (MINISTERIO DE SALUD DE MALASIA)	85.19%	55.56%	76.19%	86.11%	40.74%	50.00%	72.22%
Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA COLOMBIA)	75.00%	72.92%	83.33%	79.17%	8.33%	58.33%	56.94%
Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia (INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA COLOMBIA)	66.67%	25.00%	64.29%	70.83%	38.89%	66.67%	58.33%

Dominio 1: Alcance y objetivos
Dominio 2: Participación de los implicados
Dominio 3: Rigor en la elaboración
Dominio 4: Claridad y presentación
Dominio 5: Aplicabilidad
Dominio 6: Independencia editorial
Dominio 7: Aplicabilidad al sistema de salud colombiano

La tabla 1.4 muestra cuáles GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas; de acuerdo con esta tabla se adaptaron y actualizaron las recomendaciones de estas GPC.

TABLA 1.4. Matriz de preguntas clínicas y GPC que las responden

Pregunta clínica	GPC 1	GPC 2	GPC 3	GPC 4	GPC 5	GPC 6	GPC 7
1. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización de cáncer de mama en la población general?				XX	XX	XX	
2. ¿A qué edad se debe iniciar tamización con mamografía para detección de cáncer de mama en la población general?				XX	XX	XX	
3. ¿Cuál es el intervalo de tiempo recomendado entre mamografías para mujeres asintomáticas y con examen clínico de la mama normal?				XX	XX	XX	
4. ¿Cuál es la efectividad del examen clínico de la mama en la detección temprana del cáncer de mama?				XX		XX	
5. ¿Cuál es la efectividad del autoexamen en la detección temprana del cáncer de mama?				XX	XX	XX	
6. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización para cáncer de mama en población de alto riesgo?			XX		XX		
7. ¿Cuáles son las estrategias de manejo en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama?							
8. ¿Cuál es el papel de la resonancia magnética en la estadificación de pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?	XX						
9. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos óptimos en pacientes llevados a cirugía conservadora por carcinoma ductal in situ (CDIS)?	XX						
10. ¿Cuáles son las indicaciones de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?	XX						
11. ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) después de la cirugía conservadora o mastectomía?	XX						
12. ¿Cuáles son las indicaciones de terapia hormonal adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) receptor hormonal positivo?	XX				XX		
13. ¿Cuáles son las indicaciones y características operativas de la ecografía axilar más Biopsia por Aspiración Con Aguja Fina (BACAF) en la evaluación axilar en cáncer de mama temprano?	XX						
14. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos recomendados en cirugía conservadora de mama en cáncer de mama temprano para disminuir la tasa de recurrencia local?					XX		
15. ¿Cuáles son las indicaciones de vaciamiento axilar de acuerdo con el resultado patológico del ganglio centinela?	XX						
16. ¿Cuál es el beneficio de la reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama temprano tributarias de manejo con radioterapia?					XX		
17. ¿Cuál es el beneficio de la combinación de antraciclinas más taxanos como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano	XX						
18. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama temprano?	XX						

Pregunta clínica	GPC 1	GPC 2	GPC 3	GPC 4	GPC 5	GPC 6	GPC 7
19. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama temprano?							
20. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano?	XX				XX		
21. ¿Cuáles son las estrategias de manejo hormonal adyuvante de la paciente premenopáusica?	XX				XX		XX
22. ¿Cuáles son las estrategias de terapia hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo?	XX						XX
23. ¿Cuál es el beneficio del trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo?	XX				XX		
24. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama temprano?	XX				XX		
25. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama temprano?	XX						
26. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama temprano comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional?	XX						
27. ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia de refuerzo (boost) en pacientes con cáncer de mama temprano?	XX						
28. ¿Cuál es el beneficio de la combinación de antraciclinas más taxanos comparado con antraciclinas como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	XX						
29. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado?	XX						
30. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a la quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?							
31. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	XX						
32. ¿Cuál es el beneficio de trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo?	XX						
33. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	XX				XX		
34. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	XX						
35. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional?	XX						

Pregunta clínica	GPC 1	GPC 2	GPC 3	GPC 4	GPC 5	GPC 6	GPC 7
36. ¿Cuándo está indicada la reevaluación de receptores estrogénicos de progesterona y estatus HER2 en recurrencia y/o progresión de cáncer de mama?		XX					
37. ¿Cuál es la terapia de primera línea en manejo de cáncer de mama metastásico (terapia hormonal o quimioterapia)?		XX					
38. En pacientes con cáncer de mama metastásico y recurrente ¿cuál es la estrategia más efectiva entre poliquimioterapia y monoquimioterapia?		XX					
39. ¿Cuál es la terapia sistémica más efectiva en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo?							
40. ¿Cuál es la terapia antiHER2 más efectiva en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión?		XX					
41. ¿Cuál es el manejo de la enfermedad metástasica ósea?		XX					

GPC 1: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (NICE)
GPC 2: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (NICE)
GPC 3: Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (NICE)
GPC 4: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (USPSTF)
GPC 5: Management of Breast Cancer (MINISTERIO DE SALUD DE MALASIA)
GPC 6: Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA COLOMBIA)
GPC 7: Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia (INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA COLOMBIA)

Revisiones sistemáticas de la literatura y estudios primarios

Preguntas 1 a 5

1. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización de cáncer de mama en la población general?
2. ¿A qué edad se debe iniciar tamización con mamografía para detección de cáncer de mama en la población general?
3. ¿Cuál es el intervalo de tiempo recomendado entre mamografías para mujeres asintomáticas y con examen clínico de la mama normal?
4. ¿Cuál es la efectividad del examen clínico de la mama en la detección temprana del cáncer de mama?
5. ¿Cuál es la efectividad del autoexamen en la detección temprana del cáncer de mama?

Estrategias de búsqueda de la guía "Screening for breast cancer", apéndice B1, página 47, disponible enhttp://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/breastcancer/brcanes.pdf.Derechos reservados del United States Preventive Services Task Force.Los resultados fueron combinados y tamizados para cada una de las preguntas.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. ((Breast$ or mammary) adj3 (Neoplas$ or tumor$ or cancer$ or carcinom$)).mp.
2. (screen$ or (routine$ adj3 (test$ or check$ or diagnos$ or detect$))).mp.
3. ((clinical$ or physical$) adj3 (exam$ or detect$ or diagnos$)).mp.
4. 2 or 3
5. 1 and 4
6. ((Breast$ or mammary) adj3 (Neoplas$ or tumor$ or cancer$ or carcinom$)).kw.
7. 1 not 6

8. 4 and 6
1. exp Breast Neoplasms/ 2. exp neoplasms/di 3. exp breast/ 4. 2 and 3 5. 1 or 4 6. exp mass screening/ 7. (screen$ or (routine$ adj3 (test$ or check$ or diagnos$ or detect$))).mp. 8. 6 or 7 9. 5 and 8 10. exp Physical Examination/ 11. exp Breast/ 12. exp Breast Neoplasms/ 13. 11 or 12 14. 10 and 13 15. exp Mammography/ 16. 9 and 14 17. 9 and 15 18. exp Mortality/ 19. mo.fs. 20. 18 or 19 21. 16 and 20 22. 17 and 20 23. 21 or 22 24. limit 23 to (humans and english language) 25. limit 24 to (guideline or meta analysis or randomized controlled trial) 26. (random$ or rct).mp. 27. 24 and 26 28. (meta-analy$ or metaanaly$ or (systematic$ adj10 review$)).mp. 29. 24 and 28 30. 25 or 27 or 29 31. 24 not 30 32. 24 and 30
1. ((Breast$ or mammary) adj3 (Neoplas$ or tumor$ or cancer$ or carcinom$)).mp. 2. (screen$ or (routine$ adj3 (test$ or check$ or diagnos$ or detect$))).mp. 3. ((clinical$ or physical$) adj3 (exam$ or detect$ or diagnos$)).mp. 4. 2 or 3 5. 1 and 4
1. exp Breast Neoplasms/ 2. exp neoplasms/di 3. exp breast/ 4. 2 and 3 5. 1 or 4 6. exp mass screening/ 7. (screen$ or (routine$ adj3 (test$ or check$ or diagnos$ or detect$))).mp. 8. 6 or 7 9. 5 and 8 10. exp Physical Examination/ 11. exp Breast/ 12. exp Breast Neoplasms/ 13. 11 or 12 14. 10 and 13 15. exp Mammography/ 16. 9 and 14 17. 9 and 15 18. 16 or 17

19. (digital$ adj7 mammogra$).mp. 20. exp Image Processing, Computer-Assisted/ 21. exp Mammography/ 22. 20 and 21 23. 19 or 22 24. 8 and 23
1. exp Breast Neoplasms/ 2. exp neoplasms/di 3. exp breast/ 4. 2 and 3 5. 1 or 4 6. exp mass screening/ 7. (screen$ or (routine$ adj3 (test$ or check$ or diagnos$ or detect$))).mp. 8. 6 or 7 9. 5 and 8 10. exp Physical Examination/ 11. exp Breast/ 12. exp Breast Neoplasms/ 13. 11 or 12 14. 10 and 13 15. exp Mammography/ 16. 9 and 14 17. 9 and 15 18. 16 or 17 19. exp Magnetic Resonance Imaging/ 20. 5 and 19 21. 8 and 20
1. exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 2. exp Breast Neoplasms/ 3. 1 and 2 4. overdiagno$.mp. 5. over-diagno$.mp. 6. (overtreat$ or over-treat$).mp. 7. exp Diagnostic Errors/ 8. exp Mass Screening/ 9. exp mammography/ 10. 8 or 9 11. 3 and 7 and 10 12. 4 or 5 or 6 13. 3 and 12
1. exp mammography/ 2. exp physical examination/ 3. exp mass screening/ 4. 1 or 2 or 3 5. exp breast/ 6. exp breast diseases/di, ep 7. 5 or 6 8. 4 and 7 9. exp Mammography/ae, ct 10. exp Physical Examination/ae, ct 11. exp Mass Screening/ae, ct 12. 9 or 10 or 11 13. 7 and 12 14. exp Diagnostic Errors/ 15. (overtest$ or overdiagnos$ or over-test$ or over-diagnos$).mp. 16. misdiagnos$.mp.

17. (false$ adj (positiv$ or negativ$)).mp. 18. ((incorrect$ or false$ or wrong$ or bias$ or mistake$ or error$ or erroneous$) adj3 (result$ or finding$ or test$ or diagnos$)).mp. 19. ((inappropriat$ or unnecess$ or unneed$) adj3 (treat$ or surg$ or therap$ or regimen$)).mp. 20. (observ$ adj3 bias$).mp. 21. or/14-20 22. 8 and 21 23. exp "Wounds and Injuries"/ci, et 24. exp Stress, Psychological/ 25. exp Prejudice/ 26. exp Stereotyping/ 27. or/23-26 28. 8 and 27 29. 13 or 22 or 28 30. limit 29 to english language 31. limit 30 to (meta analysis or randomized controlled trial) 32. exp Evaluation Studies/ 33. Comparative Study.pt. 34. exp Epidemiologic Studies/ 35. or/32-34 36. 30 and 35 37. 31 or 36
1. exp mammography/ 2. mammogra$.mp. 3. exp physical examination/ 4. ((physical$ or clinical$ or manual$) adj3 exam$).mp. 5. exp mass screening/ 6. screen$.mp. 7. or/1-6 8. exp breast/ 9. exp breast diseases/di, ep 10. (breast$ or mammar$).mp. 11. or/8-10 12. 7 and 11 13. ((advers$ adj3 effect$) or harm$ or contraindicat$).mp. 14. ae.fs. 15. 13 or 14 16. 12 and 15 17. exp Mammography/ae, ct 18. exp Physical Examination/ae, ct 19. exp Mass Screening/ae, ct 20. or/17-19 21. 11 and 20 22. exp Diagnostic Errors/ 23. (overtest$ or overdiagnos$ or over-test$ or over-diagnos$).mp. 24. (false$ adj2 (result$ or positiv$ or negativ$)).mp. 25. (observer$ adj3 bias$).mp. 26. (diagnos$ adj3 (error$ or mistak$ or incorrect$)).mp. 27. or/22-26 28. 12 and 27 29. exp "Wounds and Injuries"/ci, et 30. exp Stress, Psychological/ 31. exp Prejudice/ 32. exp Stereotyping/ 33. (anxiet$ or anxious$ or fear$ or discriminat$ or unfair$ or prejudic$ or stigma$ or stereotyp$).mp. 34. or/29-33

35. 12 and 34 36. 16 or 21 or 28 or 35
Estrategias escritas usando la sintaxis de Ovid. Las estrategias son específicas para las distintas bases de datos, ver detalles en la guía original.Se usó el filtro intrínseco de las búsquedas que lo tenían.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	14/09/2011	SIGN RS y EC	52
MEDLINE	14/09/2011	Intrínseco	90
CDSR	14/09/2011	Revisiones	37
CENTRAL	14/09/2011	Ninguno	203
Total referencias			382
Estudios incluidos			3
Selección de revisiones sistemáticas (RSL) y ensayos clínicos.			

Pregunta 6

¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamizaciónpara cáncer de mama en población de alto riesgo?

Estrategia de la guía "Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care", apéndice 2, página 300, disponible enhttp://guidance.nice.org.uk/CG41/Guidance/Appendices/2/pdf/English.Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte. La estrategia fue creada a partir de los términos indicados en el documento.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp breast neoplasms/ 2. ((breast$ or mammar$) and (cancer$ or tumor$ or tumour$ or neoplasm$ or metasta$)).tw. 3. or/1-2 4. exp genetics/ 5. exp genetic predisposition to disease/ 6. exp genetic techniques/ 7. brca1.tw. 8. brca2.tw. 9. high risk.ti. 10. familial.tw. 11. family histor$.ti. 12. hereditary.ti. 13. inherit$.ti. 14. genetic$.ti. 15. gene?.ti. 16. exp breast neoplasms/ge 17. or/4-16 18. exp mammography/ 19. mammography$.tw. 20. (breast$ and screen$).ti. 21. exp ultrasonography/ 22. ultraso$.ti. 23. exp magnetic resonance imaging/ 24. magnetic resonance.ti. 25. ((non-invasive$ or non-invasive$) and (imag$ or diagnos$)).ti. 26. mri.ti. 27. mass screening/

28. genetic screening/ 29. genetic test$.ti. 30. or/18-29 31. and/3,17,30
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	27/02/2012	SIGN	62
EMBASE	27/02/2012	SIGN	61
CDSR	27/02/2012	Revisiones	5
HTA	27/02/2012	Ninguno	23
DARE	27/02/2012	Ninguno	12
Total referencias			163
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). Sin límite de fecha.			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	27/02/2012	SIGN EC	306
EMBASE	27/02/2012	SIGN EC	404
CENTRAL	27/02/2012	Ninguno	84
Total referencias			794
Estudios incluidos			2
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED). Sin límite de fecha.			

Pregunta 7

¿Cuáles son las estrategias de manejo en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama?

Estrategia tomada de la guía "Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care", apéndice 2, página 300, disponible en http://guidance.nice.org.uk/CG41/Guidance/Appendices/2/pdf/English. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte. La estrategia fue creada a partir de los términos indicados en el documento.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp breast neoplasms/ 2. ((breast$ or mammar$) and (cancer$ or tumor$ or tumour$ or neoplasm$ or metasta$)).tw. 3. or/1-2 4. exp genetics/ 5. exp genetic predisposition to disease/ 6. exp genetic techniques/ 7. brca1.tw. 8. brca2.tw. 9. high risk.ti. 10. familial.tw. 11. family histor$.ti. 12. hereditary.ti. 13. inherit$.ti. 14. genetic$.ti. 15. gene?.ti.

16. exp breast neoplasms/ge 17. or/4-16 18. 3 and 17 19. exp mastectomy/ 20. mastectomy$.tw. 21. mammectom$.ti. 22. ovariectomy/ 23. oophorectom$.tw. 24. prophyl$ surg$.tw. 25. *surgery/ 26. exp breast neoplasm/su 27. or/19-26 28. tamoxifen.mp. 29. tamoxifen/ 30. nolvadex.mp. 31. 10540-29-1.rn. 32. Raloxifene/ 33. Raloxifene.mp. 34. Keoxifene.mp. 35. Evista.tw. 36. LY?139481.mp. 37. LY?156758.mp. 38. Exemestane/ 39. Exemestane.mp. 40. Aromasil.mp. 41. Aromasin?.mp. 42. FCE?24304.mp. 43. or/28-42 44. 18 and (27 or 43)
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	16/02/2012	SIGN	58
EMBASE	16/02/2012	SIGN	94
CDSR	16/02/2012	Revisiones	7
HTA	16/02/2012	Ninguno	13
DARE	16/02/2012	Ninguno	5
Total referencias			177
Estudios incluidos			3
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	16/02/2012	SIGN EC	590
EMBASE	16/02/2012	HIRU EC	554
CENTRAL	16/02/2012	Ninguno	155
MEDLINE	17/04/2012	SIGN EO	819
CENTRAL	17/04/2012	SIGN EO	474
Total referencias			2592
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 8

¿Cuál es el papel de la resonancia magnética en la estadificación de pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2009, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 3. Carcinoma, Lobular/ 4. Carcinoma, Medullary/ 5. or/1-4 6. exp Breast/ 7. breast.tw. 8. 6 or 7 9. (breast adj milk).tw. 10. (breast adj tender$).tw. 11. 9 or 10 12. 8 not 11 13. exp Neoplasms/ 14. 12 and 13 15. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 16. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 17. Paget's Disease, Mammary/ 18. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 19. or/14-18 20. 5 or 19 21. exp Breast Diseases/ 22. 20 or 21 23. (magnet$ resonance adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).mp. 24. ((MRI or MRI$1) adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 25. (NMR$1 adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 26. (MRS$1 adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 27. (MRT adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 28. (MR imag$ adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 29. (MR scan$ adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 30. (MR spectroscop$ adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 31. (MR elastograph$ adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 32. (magnet$ adj3 (scan$ or imag$) adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 33. (diffus$ adj2 (scan$ or imag$) adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 34. (zeugmatogra$ adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 35. (MRE adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 36. (SPECT$1 adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 37. (functional adj2 (scan$ or imag$) adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 38. (planar$ imag$ adj10 (axill$ or breast$ or mammary)).tw. 39. or/23-38 40. 22 and 39
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados

MEDLINE	23/08/2011	SIGN RS	33
EMBASE	25/08/2011	SIGN RS	41
CDSR	25/08/2011	Revisiones	1
HTA	30/08/2011	Ninguno	8
DARE	30/08/2011	Ninguno	17
Total referencias			100
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). Límite: 2008 en adelante.			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	19/01/2012	SIGN EC	113
EMBASE	19/01/2012	SIGN EC	224
CENTRAL	19/01/2012	Ninguno	19
Total referencias			356
Estudios incluidos			4
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 9 y 14

9. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos óptimos en pacientes llevados a cirugía conservadora por carcinoma ductal in situ (CDIS)?
14. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos recomendados en cirugía conservadora de mama en cáncer de mama temprano para disminuir la tasa de recurrencia local?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2014, disponible enhttp://www.nice.org.uk/guidance/CG80/NICEGuidance. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/
2. exp Carcinoma, Ductal, Breast/
3. exp Carcinoma, Ductal/
4. exp Carcinoma, in Situ/
5. exp Breast Neoplasms/
6. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp.
7. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
8. carcinoma$ in situ.mp.
9. intraduct$ carcinoma.mp.
10. (duct$ carcinoma$ adj4 (breast$ or mammary)).ti,ab.
11. (duct$ carcinoma$-in-situ or duct$ carcinoma$ in-situ or duct$ carcinoma$ in situ or DCIS).mp.
12. (intraduct$ carcinoma$ adj4 (breast$ or mammary)).ti,ab.
13. extensive intraduct$ component$.mp.
14. exp Breast/
15. Breast Disease$.tw.
16. ((duct$ carcinoma$ in situ or duct$ carcinoma$-in-situ or duct$ carcinoma$ in-situ) adj4 (breast$ or mammary)).mp.
17. (carcinoma$ insitu or carcinoma$-in-situ or carcinoma$ in-situ or carcinoma$ in situ).mp.
18. (carcinoma$ adj3 (insitu or in-situ or in situ)).mp.
19. or/1-4
20. or/5-7

21. 14 or 15 22. 8 or 9 or 11 or 13 or 17 or 18 23. 10 or 12 or 16 24. 19 or 22 25. 20 or 21 26. 24 and 25 27. 23 or 26 28. (breast adj10 excision).mp. 29. wide local excision$.tw. 30. WLE$.tw. 31. or/28-30 32. exp Mastectomy, Segmental/ 33. breast conserv$ surg$.tw. 34. exp Breast Neoplasms/su 35. or/32-34 36. 31 or 35 37. 27 and 36 38. (tumo?r-free$ or tumo?r free$).tw. 39. margin$.tw. 40. 38 or 39 41. 37 and 40
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	23/08/2011	SIGN RS	9
EMBASE	25/08/2011	SIGN RS	12
CDSR	25/08/2011	Revisiones	4
HTA	30/08/2011	Ninguno	1
DARE	30/08/2011	Ninguno	1
Total referencias			27
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	20/01/2011	SIGN EC	46
EMBASE	20/01/2011	SIGN EC	44
CENTRAL	20/01/2011	Ninguno	10
Total referencias			100
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 10

¿Cuáles son las indicaciones de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2016, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating.kw. 2. Carcinoma, Ductal, Breast.kw. 3. Carcinoma, Ductal.kw. 4. Carcinoma in Situ.kw. 5. Breast Neoplasms.kw. 6. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 7. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 8. carcinoma$ in situ.mp. 9. intraduct$ carcinoma.mp. 10. (duct$ carcinoma$ adj4 (breast$ or mammary)).ti,ab. 11. (duct$ carcinoma$-in-situ or duct$ carcinoma$ in-situ or duct$ carcinoma$ in situ or DCIS).mp. 12. (intraduct$ carcinoma$ adj4 (breast$ or mammary)).ti,ab. 13. extensive intraduct$ component$.mp. 14. Breast.kw. 15. Breast Diseases.kw. 16. ((duct$ carcinoma$ in situ or duct$ carcinoma$-in-situ or duct$ carcinoma$ in-situ) adj4 (breast$ or mammary)).mp. 17. (carcinoma$ insitu or carcinoma$-in-situ or carcinoma$ in-situ or carcinoma$ in situ).mp. 18. (carcinoma$ adj3 (insitu or in-situ or in situ)).mp. 19. or/1-4 20. or/5-7 21. 14 or 15 22. 8 or 9 or 11 or 13 or 17 or 18 23. 10 or 12 or 16 24. 19 or 22 25. 20 or 21 26. 24 and 25 27. 23 or 26 28. Sentinel Lymph Node Biopsy.kw. 29. (sentinel adj2 (mapping or lymphadenectom$ or resection)).mp. 30. ((sentinel lymph node or sentinel node) adj2 biops$).mp. 31. (SN or SNB or SLN or SLNB or SLNP).mp. 32. (sentinel lymph node or sentinel node).mp. 33. or/28-32 34. 27 and 33
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	19/01/2012	SIGN RS	8
EMBASE	19/01/2012	SIGN RS	6
CDSR	19/01/2012	Revisiones	1
HTA	19/01/2012	Ninguno	2
DARE	19/01/2012	Ninguno	1
Total referencias			18
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). Límite: 2008 en adelante.			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	19/01/2012	SIGN EC	37
EMBASE	19/01/2012	SIGN EC	44
CENTRAL	19/01/2012	Ninguno	6
Total referencias			87
Estudios incluidos			5

Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).

Pregunta 11

¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) después de la cirugía conservadora o mastectomía?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2046, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 2. exp Carcinoma, Ductal, Breast/ 3. exp Carcinoma, Ductal/ 4. exp Carcinoma in Situ/ 5. exp Breast Neoplasms/ 6. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 7. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 8. carcinoma$ in situ.mp. 9. intraduct$ carcinoma.mp. 10. (duct$ carcinoma$ adj4 (breast$ or mammary)).ti,ab. 11. (duct$ carcinoma$-in-situ or duct$ carcinoma$ in-situ or duct$ carcinoma$ in situ or DCIS).mp. 12. (intraduct$ carcinoma$ adj4 (breast$ or mammary)).ti,ab. 13. extensive intraduct$ component$.mp. 14. exp Breast/ 15. exp Breast Diseases/ 16. ((duct$ carcinoma$ in situ or duct$ carcinoma$-in-situ or duct$ carcinoma$ in-situ) adj4 (breast$ or mammary)).mp. 17. (carcinoma$ insitu or carcinoma$-in-situ or carcinoma$ in-situ or carcinoma$ in situ).mp. 18. (carcinoma$ adj3 (insitu or in-situ or in situ)).mp. 19. or/1-4 20. or/5-7 21. 14 or 15 22. 8 or 9 or 11 or 13 or 17 or 18 23. 10 or 12 or 16 24. 19 or 22 25. 20 or 21 26. 24 and 25 27. 23 or 26 28. ((micro-invas$ or microinvas$) adj5 (breast$ or mammary)).mp. 29. 27 or 28 30. Tamoxifen/ 31. (Nolvadex or tamoxifen$).mp. 32. 10540-29-1.rn. 33. or/30-32 34. exp Radiotherapy/ 35. (radiotherap$ or radiation or irradiation).mp. 36. 34 or 35 37. 33 or 36 38. 29 and 37
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	20/01/2012	SIGN RS	23
EMBASE	20/01/2012	SIGN RS	29
CDSR	20/01/2012	Revisiones	3
HTA	20/01/2012	Ninguno	3
DARE	20/01/2012	Ninguno	4
Total referencias			62
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	20/01/2012	SIGN EC	150
EMBASE	20/01/2012	SIGN EC	243
CENTRAL	20/01/2012	Ninguno	24
Total referencias			417
Estudios incluidos			2
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 12

¿Cuáles son las indicaciones de terapia hormonal adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) receptor hormonal positivo?

Estrategia tomada de la guía "Recomendaciones para el manejo de la hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia, página 87, disponible en http://www.cancer.gov.co/documentos/RecomendacionesyGuias/GuíaN5.pdf. Derechos reservados del Instituto Nacional de Cancerología.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

((("breast neoplasms"[all fields]) OR ((("neoplasms"[all fields]) OR ("carcinoma"[all fields]) OR ("adenocarcinoma"[all fields]) OR (tumor* OR tumour*) OR (malignan*) OR (cancer*)) AND breast*)) AND and AND (("aromatase"[all fields]) OR ("aromatase inhibitors"[all fields]) OR (anastrazol[text word]) OR (anastrazol*[text word]) OR (arimidex[text word]) OR (letrozol*[text word]) OR (femara[text word]) OR (exemestan*[text word]) OR (aromasin[text word]) OR (tamoxifen*[all fields]) OR ("antineoplastic agents, hormonal"[all fields]) OR ("ovarian ablation"[all fields]) OR ("lhrh agonists"[all fields]))) AND and AND (clinical[tiab] OR trial[tiab] OR clinical trials[mesh terms] OR clinical trial[publication type] OR random*[tiab] OR random allocation[mesh terms] OR therapeutic use[mesh subheading]) ((("breast neoplasms"[all fields]) OR ((("neoplasms"[all fields]) OR ("carcinoma"[all fields]) OR ("adenocarcinoma"[all fields]) OR (tumor* OR tumour*) OR (malignan*) OR (cancer*)) AND breast*)) AND and AND (("aromatase"[all fields]) OR ("aromatase inhibitors"[all fields]) OR (anastrazol[text word]) OR (anastrazol*[text word]) OR (arimidex[text word]) OR (letrozol*[text word]) OR (femara[text word]) OR (exemestan*[text word]) OR (aromasin[text word]) OR (tamoxifen*[all fields]) OR ("antineoplastic agents, hormonal"[all fields]) OR ("ovarian ablation"[all fields]) OR ("lhrh agonists"[all fields]))) AND and AND (search*[tiab] OR meta analysis[publication type] OR meta analysis[tiab] OR meta analysis[mesh terms] OR review[publication type])
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de PubMed.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	23/01/2012	Intrínseco	781
Total referencias			781
Estudios incluidos			1

Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	23/01/2012	Intrínseco	2689
Total referencias			2689
Estudios incluidos			2
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 13

¿Cuáles son las indicaciones y características operativas de la ecografía axilar más Biopsia por Aspiración Con Aguja Fina (BACAF) en la evaluación axilar en cáncer de mama temprano?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2011, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/
2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/
3. Carcinoma, Lobular/
4. Carcinoma, Medullary/
5. or/1-4
6. exp Breast/
7. breast.tw.
8. 6 or 7
9. (breast adj milk).tw.
10. (breast adj tender$).tw.
11. 9 or 10
12. 8 not 11
13. exp Neoplasms/
14. 12 and 13
15. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
16. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
17. Paget's Disease, Mammary/
18. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw.
19. or/14-18
20. 5 or 19
21. exp Ultrasonography/
22. (ultrasound$ or ultrasonograph$ or sonograph$ or ultrasonic or ultrasound-guided or US-guided).mp.
23. 21 or 22
24. Lymphatic Metastasis/
25. Lymphatic Diseases/
26. (axill$ adj3 metast$).mp.
27. (lymph$ adj5 metast$).mp.
28. (node$ adj4 (malignan$ or abnormal or suspicious$)).mp.
29. Lymph Nodes/us
30. or/24-29
31. Axilla/
32. 20 and 23 and 30

33. 23 and 30 and 31 34. 32 or 33
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	6/02/2012	SIGN RS	5
EMBASE	6/02/2012	SIGN RS	8
CDSR	6/02/2012	Revisiones	2
HTA	6/02/2012	Ninguno	0
DARE	6/02/2012	Ninguno	2
Total referencias			17
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	6/02/2012	SIGN EC	19
EMBASE	6/02/2012	SIGN EC	34
CENTRAL	6/02/2012	Ninguno	2
Total referencias			55
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 15

¿Cuáles son las indicaciones de vaciamiento axilar de acuerdo con el resultado patológico del ganglio centinela?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2022, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj axill$ adj (clear$ or dissect$)).mp. 2. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj lymph$ adj (clear$ or dissect$)).mp. 3. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj nod$ adj (clear$ or dissect$)).mp. 4. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj lymph$ nod$ adj (clear$ or dissect$)).mp. 5. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj axill$ nod$ adj (clear$ or dissect$)).mp. 6. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj axill$ lymph$ nod$ adj (clear$ or dissect$)).mp. 7. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj (ALND or LND)).mp. 8. CALND.mp. 9. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj ALN adj (clear$ or dissect$)).mp. 10. ((complet$ or full or exten$ or total or level 3 or level III or radical) adj (dissect$ or clear$) adj4 (axill$ or lymph$ or nod$)).mp. 11. or/1-10 12. Lymph Nodes/ 13. Lymphatic Metastasis/ 14. Lymph Node Excision/ 15. or/12-14 16. ((axill$ or lymph$ or nod$ or ALND or ALN or LND) adj3 (clear$ or dissect$)).mp. 17. 15 and 16 18. 11 or 17

19. (complete or completion or full or extensive or extended or total or level 3 or level III or radical).mp. 20. (axill$ or lymph$ or nod$ or ALN or LND or ALND).mp. 21. (clearance or dissection).mp. 22. 19 and 20 and 21 23. 18 or 22 24. (positiv$ adj2 (nod$ or axill$ sentinel or SLN or SNB or lymph$)).mp. 25. node-positive.mp. 26. 24 or 25 27. 22 and 26 28. 23 or 27 29. Axilla/ 30. (radiotherap$ or irradiation or radiation).mp. 31. 21 and 29 and 30 32. 28 or 31 33. exp Breast Neoplasms/ 34. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/ 35. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 36. Carcinoma, Lobular/ 37. Carcinoma, Medullary/ 38. exp mammary neoplasms/ 39. or/33-38 40. exp Breast/ 41. breast.tw. 42. 40 or 41 43. (breast adj milk).tw. 44. (breast adj tender$).tw. 45. 43 or 44 46. 42 not 45 47. exp Neoplasms/ 48. 46 and 47 49. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 50. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 51. Paget's Disease, Mammary/ 52. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 53. or/48-52 54. 39 or 53 55. 32 and 54 56. comple$ axill$ dissect$.ti. 57. 54 and 56 58. 55 or 57
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	6/02/2012	SIGN RS	33
EMBASE	6/02/2012	SIGN RS	43
CDSR	6/02/2012	Revisiones	10
HTA	6/02/2012	Ninguno	2
DARE	6/02/2012	Ninguno	8
Total referencias			96
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	6/02/2012	SIGN EC	149
EMBASE	6/02/2012	SIGN EC	236
CENTRAL	6/02/2012	Ninguno	51
Total referencias			436
Estudios incluidos			1
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 16

16. ¿Cuáles es el beneficio de la reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama temprano tributarias de manejo con radioterapia?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2024, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/
2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/
3. Carcinoma, Lobular/
4. Carcinoma, Medullary/
5. or/1-4
6. exp Breast/
7. breast.tw.
8. 6 or 7
9. (breast adj milk).tw.
10. (breast adj tender$).tw.
11. 9 or 10
12. 8 not 11
13. exp Neoplasms/
14. 12 and 13
15. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
16. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
17. Paget's Disease, Mammary/
18. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw.
19. or/14-18
20. 5 or 19
21. Breast Implants/
22. Breast/su
23. "Prostheses and Implants"/
24. or/20-23
25. ((immediate or delay$ or late or breast$ or post?mastectom$ or post-mastectom$ or postmastectom$ or mastectom$) adj reconstruct$).mp.
26. (IBR or MIBR).mp.
27. 25 or 26
28. 24 and 27
29. exp Breast Neoplasms/su
30. exp Mastectomy/
31. (breast adj10 excision).mp.

32. lumpectomy.mp. 33. or/29-32 34. breast implant$.mp. 35. exp Mammaplasty/ 36. mammaplasty.mp. 37. (breast adj10 reconstruction).mp. 38. or/34-37 39. 33 and 38 40. 28 or 39
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	28/12/2011	SIGN RS	25
EMBASE	28/12/2011	SIGN RS	29
CDSR	28/12/2011	Revisiones	2
HTA	28/12/2011	Ninguno	2
DARE	28/12/2011	Ninguno	3
Total referencias			61
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	28/12/2011	SIGN EC	80
EMBASE	28/12/2011	SIGN EC	140
CENTRAL	28/12/2011	Ninguno	18
Total referencias			238
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 17 y 28

17. ¿Cuál es el beneficio de la combinación de antraciclinas más taxanos como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano?
28. ¿Cuál es el beneficio de la combinación de antraciclinas más taxanos como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 3. Carcinoma, Lobular/ 4. Carcinoma, Medullary/ 5. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 6. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 7. Paget's Disease, Mammary/ 8. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 9. or/1-8 10. exp Breast/ or breast.tw. 11. (breast adj (milk or tender$)).tw. 12. exp Neoplasms/ 13. (10 not 11) and 12 14. 9 or 13

15. exp Neoadjuvant Therapy/
16. neoadjuvant chemotherapy.mp.
17. induction$ chemotherap$.tw.
18. (primary$ adj3 chemotherap$).tw.
19. perioperative$ chemotherap$.tw.
20. preoperative$ chemotherap$.tw.
21. (systemic adj (therap$ or treatment$)).tw.
22. (primary adj (therap$ or treatment$)).tw.
23. or/15-22
24. exp Anthracyclines/
25. Anthracycline$.tw.
26. Doxorubicin?.mp.
27. Doxil.mp.
28. Doxotec.mp.
29. Farmiblastina.mp.
30. Myocet.mp.
31. Onkodox.mp.
32. Ribodoxo.mp.
33. Rubex.mp.
34. Adri?blastin?.mp.
35. Adriamycin.mp.
36. Adrimedac.mp.
37. Caelyx.mp.
38. dox#sl.mp.
39. doxo#cell.mp.
40. Doxolem.mp.
41. Epirubicin.mp.
42. EPIcell.mp.
43. Epidoxorubicin.mp.
44. Epilem.mp.
45. Farmorubicina.mp.
46. IMI?28.mp.
47. NSC?256942.mp.
48. Ellence.mp.
49. Pharmorubicin.mp.
50. Farmorubicin?.mp.
51. or/24-50
52. exp taxoids/
53. taxane$.tw.
54. taxoid$.tw.
55. Paclitaxel.mp.
56. Anzatax.mp.
57. NSC?125973.mp.
58. Taxol.mp.
59. Paxene.mp.
60. Praxel.mp.
61. Onxol.mp.
62. Abi?007.mp.
63. abraxane.mp.
64. bms?181339.mp.
65. coroxane.mp.
66. genexol.mp.
67. hunxol.mp.
68. intaxel.mp.
69. paxceed.mp.
70. yewtaxan.mp.

71. Docetax#l.mp. 72. Taxo?tere.mp. 73. RP?56976.mp. 74. NSC?628503.mp. 75. or/52-74 76. and/14,23,51,75
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	1/03/2012	SIGN RS	27
EMBASE	1/03/2012	SIGN RS	161
CDSR	1/03/2012	Revisiones	12
HTA	1/03/2012	Ninguno	0
DARE	1/03/2012	Ninguno	13
Total referencias			213
Estudios incluidos			3
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	1/03/2012	SIGN EC	393
EMBASE	1/03/2012	HIRU EC	830
CENTRAL	1/03/2012	Ninguno	139
Total referencias			1362
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED). Sin límite de fecha.			

Pregunta 18 y 29

18. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama temprano?
29. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama temprano localmente avanzado?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2055, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 3. Carcinoma, Lobular/ 4. Carcinoma, Medullary/ 5. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 6. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw. 7. Paget's Disease, Mammary/ 8. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 9. or/1-8 10. exp Breast/ or breast.tw.

11. (breast adj (milk or tender$)).tw. 12. exp Neoplasms/ 13. (10 not 11) and 12 14. 9 or 13 15. early breast.tw. 16. early invasiv$.tw. 17. early disease.tw. 18. locally advanced.tw. 19. locali#ed breast.tw. 20. (nonmetasta#ic or non-metasta#ic or non metasta#ic).tw. 21. or/15-20 22. exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ 23. exp Antineoplastic Agents, Hormonal/ 24. exp Antineoplastic Agents/ 25. cyto$ chemotherap$.tw. 26. Chemotherap$.tw. 27. polychemotherap$.tw. 28. exp Neoadjuvant Therapy/ 29. neoadjuvant chemotherapy.ti,ab,sh,kw. 30. induction$ chemotherap$.tw. 31. (primary$ adj3 chemotherap$).tw. 32. perioperative$ chemotherap$.tw. 33. preoperative$ chemotherap$.tw. 34. (hormone adj (therap$ or treatment$)).tw. 35. (systemic adj (therap$ or treatment$)).tw. 36. (endocrine adj (therap$ or treatment$)).tw. 37. (primary adj (therap$ or treatment$)).tw. 38. or/22-37 39. exp Recurrence/ or exp Neoplasm Recurrence, Local/ 40. recurren$.tw. 41. relapse$.tw. 42. or/39-41 43. and/14,21,38,42
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	2/03/2012	SIGN RS	34
EMBASE	2/03/2012	SIGN RS	68
CDSR	2/03/2012	Revisiones	17
HTA	2/03/2012	Ninguno	0
DARE	2/03/2012	Ninguno	7
Total referencias			126
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	2/03/2012	SIGN EC	168
EMBASE	2/03/2012	HIRU EC	417
CENTRAL	2/03/2012	Ninguno	51
Total referencias			636
Estudios incluidos			2
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 19, 23, 30 y 32

19. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia enpacientes con cáncer de mama temprano?
23. ¿Cuál es el beneficio del trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo?
30. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a la quimioterapia citotóxica comparada conquimioterapia sola como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?
32. ¿Cuál es el beneficio de trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer demama localmente avanzado HER2 positivo?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2038, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. (breast$ adj4 neoplasm$).tw. 3. (breast$ adj4 cancer$).tw. 4. (breast$ adj4 tumor$).tw. 5. (breast$ adj4 tumour$).tw. 6. (breast$ adj4 carcinoma$).tw. 7. (breast$ adj4 oncolog$).tw. 8. (breast$ adj4 malign$).tw. 9. or/1-8 10. trastuzumab.tw. 11. herceptin.tw. 12. haerceptin.tw. 13. or/10-12 14. 9 and 13
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	27/12/2011	SIGN RS	42
EMBASE	27/12/2011	SIGN RS	75
CDSR	27/12/2011	Revisiones	9
HTA	27/12/2011	Ninguno	8
DARE	27/12/2011	Ninguno	10
Total referencias			144
Estudios incluidos			3
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	27/12/2011	SIGN EC	451
EMBASE	27/12/2011	SIGN EC	1033
CENTRAL	27/12/2011	Ninguno	60
Total referencias			1544
Estudios incluidos			3
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 20 y 31

20. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano?
31. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?

Se tomaron dos estrategias de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2040 y página 2042, disponibles en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

Estrategia 1
1. exp Breast Neoplasms/
2. ((breast$ or mamma$) adj4 neoplasm$).tw.
3. ((breast$ or mamma$) adj4 cancer$).tw.
4. ((breast$ or mamma$) adj4 tumor$).tw.
5. ((breast$ or mamma$) adj4 tumour$).tw.
6. ((breast$ or mamma$) adj4 carcinoma$).tw.
7. ((breast$ or mamma$) adj4 oncolog$).tw.
8. ((breast$ or mamma$) adj4 malign$).tw.
9. or/1-8
10. Paclitaxel/
11. paclitaxel.tw.
12. taxol.tw.
13. anzatax.tw.
14. onxol.tw.
15. paxene.tw.
16. praxel.tw.
17. nsc-125973.tw.
18. nsc125973.tw.
19. "Abi 007".tw.
20. Abi007.tw.
21. abraxane.tw.
22. Bms 181339.tw.
23. Bms181339.tw.
24. coroxane.tw.
25. genexol.tw.
26. hunxol.tw.
27. intaxel.tw.
28. paxceed.tw.
29. yewtaxan.tw.
30. Toxoids/
31. taxoid$.tw.
32. taxane$.tw.
33. or/10-32
34. 9 and 33

Estrategia 2
1. exp Breast Neoplasms/
2. ((breast$ or mamma$) adj4 neoplasm$).tw.

3. ((breast$ or mamma$) adj4 cancer$).tw. 4. ((breast$ or mamma$) adj4 tumor$).tw. 5. ((breast$ or mamma$) adj4 tumour$).tw. 6. ((breast$ or mamma$) adj4 carcinoma$).tw. 7. ((breast$ or mamma$) adj4 oncolog$).tw. 8. ((breast$ or mamma$) adj4 malign$).tw. 9. or/1-8 10. (docetaxel$ or taxotere$).tw. 11. 9 and 10
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
Estrategia 1			
MEDLINE	19/12/2011	SIGN RS	53
EMBASE	19/12/2011	SIGN RS	162
CDSR	19/12/2011	Revisiones	17
HTA	19/12/2011	Ninguno	7
DARE	19/12/2011	Ninguno	16
Total referencias			255
Estrategia 2			
MEDLINE	20/12/2011	SIGN RS	21
EMBASE	20/12/2011	SIGN RS	37
CDSR	20/12/2011	Revisiones	6
HTA	20/12/2011	Ninguno	3
DARE	20/12/2011	Ninguno	12
Total referencias			79
Total referencias estrategia 1 y 2			334
Estudios incluidos			3
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). Límite: 2008 en adelante.			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
Estrategia 1			
MEDLINE	19/12/2011	Cochrane EC	399
EMBASE	19/12/2011	HIRU EC	1169
CENTRAL	19/12/2011	Ninguno	143
Total referencias			1711
Estrategia 2			
MEDLINE	20/12/2011	SIGN EC	299
EMBASE	20/12/2011	HIRU EC	393
CENTRAL	20/12/2011	Ninguno	132
Total referencias			824
Total Referencias Estrategia 1 y 2			2535
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED). Límite: 2008 en adelante.			

Pregunta 21

¿Cuáles son las estrategias de manejo hormonal adyuvante de la paciente premenopáusica?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2031, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos

reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Ovariectomy/ 2. (ovariectom$ or oophorectom$).mp. 3. (surgical removal adj3 ovar$).mp. 4. ((radiation or irradiation or radiotherap$) adj3 ovar$).mp. 5. exp Ovary/ 6. exp Radiation/ 7. (ovar$ adj3 (suppress$ or ablat$)).mp. 8. or/1-4 9. 5 and 6 10. or/7-9 11. exp Breast Neoplasms/ 12. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/ 13. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 14. Carcinoma, Lobular/ 15. Carcinoma, Medullary/ 16. exp mammary neoplasms/ 17. or/11-16 18. exp Breast/ 19. breast.tw. 20. 18 or 19 21. (breast adj milk).tw. 22. (breast adj tender$).tw. 23. 21 or 22 24. 20 not 23 25. exp Neoplasms/ 26. 24 and 25 27. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 28. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 29. Paget's Disease, Mammary/ 30. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 31. or/26-30 32. 17 or 31 33. 10 and 32 34. breast cancer.ti,ab. 35. lutein$ hormon$ releas$.ti,ab. 36. (LHRH or LH-RH or LHRH-agonist$ or LH-RH-agonist$).ti,ab. 37. gonadotrop$ releas$ hormon$.ti,ab. 38. (GnRH or GnRHA or GnRH-agonist$ or GnRH-analog$).ti,ab. 39. ((ovar$ or hormon$) adj3 (suppress$ or ablat$)).ti,ab. 40. (goserelin or zoladex or buserelin or suprefact or leuproli$ or lupron or nafarelin or synarel or triptorelin or De-Capeptyl).ti,ab. 41. or/35-40 42. 34 and 41 43. 33 or 42
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados

MEDLINE	9/03/2012	SIGN RS	24
EMBASE	9/03/2012	SIGN RS	37
CDSR	9/03/2012	Revisiones	13
HTA	9/03/2012	Ninguno	0
DARE	9/03/2012	Ninguno	4
Total referencias			78
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	9/03/2012	SIGN EC	146
EMBASE	9/03/2012	SIGN EC	270
CENTRAL	9/03/2012	Ninguno	34
Total referencias			450
Estudios incluidos			1
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 22

¿Cuáles son las estrategias de terapia hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2035, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/
2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/
3. Carcinoma, Lobular/
4. Carcinoma, Medullary/
5. or/1-4
6. exp Breast/
7. breast.tw.
8. 6 or 7
9. (breast adj milk).tw.
10. (breast adj tender$).tw.
11. 9 or 10
12. 8 not 11
13. exp Neoplasms/
14. 12 and 13
15. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
16. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
17. Paget's Disease, Mammary/
18. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw.
19. or/14-18
20. 5 or 19
21. hormone receptor$.tw.
22. exp Postmenopause/
23. exp Patient selection/

24. or/21-23 25. exp Aromatase Inhibitors/ 26. Aromatase Inhibitor$.tw. 27. anastrozole.mp. 28. arimidex.mp. 29. letrozole.mp. 30. femara.mp. 31. exemestane.mp. 32. aromasin.mp. 33. or/25-32 34. 24 and 33 35. 34 and 20
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	13/03/2012	SIGN RS	22
EMBASE	13/03/2012	SIGN RS	52
CDSR	13/03/2012	Revisiones	6
HTA	13/03/2012	Ninguno	1
DARE	13/03/2012	Ninguno	4
Total referencias			85
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	13/03/2012	SIGN EC	270
EMBASE	13/03/2012	HIRU EC	565
CENTRAL	13/03/2012	Ninguno	97
Total referencias			932
Estudios incluidos			5
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 24 y 33

24. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama temprano?
33. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mamalocalmente avanzado?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2049, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/ 3. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 4. Carcinoma, Lobular/ 5. Carcinoma, Medullary/ 6. exp mammary neoplasms/

7. or/1-6 8. exp Breast/ 9. breast.tw. 10. 8 or 9 11. (breast adj milk).tw. 12. (breast adj tender$).tw. 13. 11 or 12 14. 10 not 13 15. exp Neoplasms/ 16. 14 and 15 17. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 18. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 19. Paget's Disease, Mammary/ 20. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 21. or/17-20 22. 7 or 21 23. exp Mastectomy/ 24. (mastectom$ or post?mastectom$ or post-mastectom$).mp. 25. (segmentectom$ or post?segmentectom$).mp. 26. (lumpectom$ or post?lumpectom$).mp. 27. (quadrectom$ or post?quadrectom$).mp. 28. (breast conservation or breast?conserv$).mp. 29. or/23-28 30. 22 or 29 31. (radiotherap$ or radiation or irradiation or brachytherap$).mp. 32. 30 and 31
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	21/12/2011	SIGN RS	130
EMBASE	21/12/2011	SIGN RS	572
CDSR	21/12/2011	Revisiones	74
HTA	21/12/2011	Ninguno	16
DARE	21/12/2011	Ninguno	38
Total referencias			830
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	21/12/2011	Cochrane EC	534
EMBASE	21/12/2011	HIRU EC	3608
CENTRAL	21/12/2011	Ninguno	179
Total referencias			4321
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 25 y 34

25. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes concáncer de mama temprano?

34. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes

concáncer de mama localmente avanzado?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2052, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/ 3. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 4. Carcinoma, Lobular/ 5. Carcinoma, Medullary/ 6. exp mammary neoplasms/ 7. or/1-6 8. exp Breast/ 9. breast.tw. 10. 8 or 9 11. (breast adj milk).tw. 12. (breast adj tender$).tw. 13. 11 or 12 14. 10 not 13 15. exp Neoplasms/ 16. 14 and 15 17. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 18. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 19. Paget's Disease, Mammary/ 20. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 21. or/17-20 22. 7 or 21 23. exp Mastectomy/ 24. (mastectom$ or post?mastectom$ or post-mastectom$).mp. 25. (segmentectom$ or post?segmentectom$).mp. 26. (lumpectom$ or post?lumpectom$).mp. 27. (quadrectom$ or post?quadrectom$).mp. 28. (breast conservation or breast?conserv$).mp. 29. or/23-28 30. 22 or 29 31. (radiotherap$ or radiation or irradiation or brachytherap$).mp. 32. 30 and 31 33. Axilla 34. internal mammary.mp. 35. supraclavicular.mp. 36. axill$.mp. 37. or/33-36 38. 32 and 37
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	6/03/2012	SIGN RS	23

EMBASE	6/03/2012	SIGN RS	44
CDSR	6/03/2012	Revisiones	9
HTA	6/03/2012	Ninguno	3
DARE	6/03/2012	Ninguno	7
Total referencias			86
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	6/03/2012	SIGN EC	91
EMBASE	6/03/2012	SIGN EC	231
CENTRAL	6/03/2012	Ninguno	33
Total referencias			355
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 26 y 35

26. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama temprano comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional?
35. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2048, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/
2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/
3. Carcinoma, Lobular/
4. Carcinoma, Medullary/
5. or/1-4
6. exp Breast/
7. breast.tw.
8. 6 or 7
9. (breast adj milk).tw.
10. (breast adj tender$).tw.
11. 9 or 10
12. 8 not 11
13. exp Neoplasms/
14. 12 and 13
15. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
16. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis or duct$ or infiltrating or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).tw.
17. Paget's Disease, Mammary/
18. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw.
19. or/14-18
20. 5 or 19
21. exp dose fractionation/

22. exp Radiotherapy Dosage/ 23. exp Radiation Dosage/ 24. hypofraction$.mp. 25. ((irradiation or radiation or radiotherap$ or fractionation) adj3 (schedule$ or regimen$ or technique$)).mp. 26. (breast adj fractionation).mp. 27. Gy.mp. 28. (fraction$ adj5 (radio$ or radiat$ or Gy)).mp. [paso modificado] 29. or/21-28 30. 20 and 29
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	1/02/2012	SIGN RS	23
EMBASE	1/02/2012	SIGN RS	43
CDSR	1/02/2012	Revisiones	14
HTA	1/02/2012	Ninguno	1
DARE	1/02/2012	Ninguno	5
Total referencias			86
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	1/02/2012	SIGN EC	253
EMBASE	1/02/2012	SIGN EC	465
CENTRAL	1/02/2012	Ninguno	60
Total referencias			778
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 27

¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia de refuerzo (boost) en pacientes con cáncer de mama temprano?

Estrategia tomada de la guía "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment", apéndice A, página 2051, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/44049/44049.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Nort

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/ 3. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 4. Carcinoma, Lobular/ 5. Carcinoma, Medullary/ 6. exp mammary neoplasms/ 7. or/1-6 8. exp Breast/ 9. breast.tw. 10. 8 or 9 11. (breast adj milk).tw. 12. (breast adj tender$).tw.

13. 11 or 12 14. 10 not 13 15. exp Neoplasms/ 16. 14 and 15 17. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 18. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 19. Paget's Disease, Mammary/ 20. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 21. or/17-20 22. 7 or 21 23. (boost or boosts).mp. 24. ((supplementary or additional) adj3 (dose or fraction)).mp. 25. (local adj (irradiation or radiation or radiotherapy)).mp. 26. or/23-25 27. 22 and 26
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	8/03/2012	SIGN RS	4
EMBASE	8/03/2012	SIGN RS	13
CDSR	8/03/2012	Revisiones	13
HTA	8/03/2012	Ninguno	2
DARE	8/03/2012	Ninguno	5
Total referencias			37
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	8/03/2012	SIGN EC	71
EMBASE	8/03/2012	SIGN EC	120
CENTRAL	8/03/2012	Ninguno	22
Total referencias			213
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 36

¿Cuándo está indicada la revaluación de receptores estrogénicos de progesterona y estatus HER2 en recurrencia y/o progresión de cáncer de mama?

Estrategia tomada de la guía "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment", apéndice A, página 503, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/44046/44046.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/ 3. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/

4. Carcinoma, Lobular/ 5. Carcinoma, Medullary/ 6. exp mammary neoplasms/ 7. or/1-6 8. exp Breast/ 9. breast.tw. 10. 8 or 9 11. (breast adj milk).tw. 12. (breast adj tender$).tw. 13. 11 or 12 14. 10 not 13 15. exp Neoplasms/ 16. 14 and 15 17. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 18. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp. 19. Paget's Disease, Mammary/ 20. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 21. or/16-20 22. 7 or 21 23. Receptor, erbB-2/ 24. Genes, erbB-2/ 25. (HER2 or HER-2 or c-erbB2 or human epidermal growth factor receptor$).mp. 26. Receptors, Estrogen/ 27. ((oestrogen$ or estrogen or EgR or ER) adj3 (status or test$ or level$ or receptor$ or expression)).mp. 28. ((ER adj2 positiv$) or (ER adj2 negativ$) or (EgR adj2 positiv$) or (EgR adj2 negativ$) or (oestrogen$ adj2 positiv$) or (oestrogen$ adj2 negativ$) or (estrogen adj2 negativ$) or (estrogen adj2 positiv$)).mp. 29. Receptors, Progesterone/ 30. ((progesteron$ or progestin or PgR or PR) adj3 (status or test$ or level$ or receptor$ or expression)).mp. 31. ((PR adj2 positiv$) or (PR adj2 negativ$) or (PgR adj2 positiv$) or (PgR adj2 negativ$) or (progesteron$ adj2 positiv$) or (progesteron$ adj2 negativ$) or (progestin adj2 negativ$) or (progestin adj2 positiv$)).mp. 32. or/23-31 33. 22 and 32 34. ((change or alter or acquire$ or alter$ or conserve$ or lost or unchange$ or revert$) adj2 (status or express$)).mp. 35. ((concordan$ or discordan$) adj5 (status or express$)).mp. 36. 34 or 35 37. 33 and 36 38. ((primary or primitive) adj (tumo?r or disease or breast cancer or invasive breast cancer or focuses or diagnosis or lesion$)).mp. 39. 33 and 38 40. Disease Progression/ 41. (tumo?r progress$ or cancer progress$ or disease progress$ or breast cancer progress$).mp. 42. 40 or 41 43. 33 and 42 44. (distant metastases or local recurren$ or minimal residual disease).mp. 45. ((metastatic or recurrent) adj (disease$ or focuses or site$ or lesion$ or breast cancer or tissue$ or disease$ or tumo?r)).mp. 46. 44 or 45 47. 33 and 46 48. 37 or 39 or 43 or 47
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	SIGN RS	SIGN RS	41

EMBASE	SIGN RS	SIGN RS	70
CDSR	14/03/2012	Revisiones	6
HTA	14/03/2012	Ninguno	9
DARE	14/03/2012	Ninguno	12
Total referencias			138
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	14/03/2012	SIGN EC	528
EMBASE	14/03/2012	HIRU EC	670
CENTRAL	14/03/2012	Ninguno	138
Total referencias			1336
Estudios incluidos			5
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 37

¿Cuál es la terapia de primera línea en manejo de cáncer de mama metastásico (terapia hormonal o quimioterapia)?

Estrategia tomada de la guía "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment", apéndice A, página 509, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/44046/44046.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. ((advanced or recurrent or metastatic or disseminated) adj2 breast cancer).ti,ab. 2. ((advanced cancer or recurrent cancer or metastatic cancer or disseminated cancer or advanced carcinoma or recurrent carcinoma or metastatic carcinoma or disseminated carcinoma) adj3 breast).ti,ab. 3. ((endocrin$ or cytotox$ or antiestrogen$ or hormon$ or antimetabolit$) adj3 (treatment or therap$ or agent$ or chemotherap$)).ti,ab. 4. (combined modality adj (therap$ or treatment)).ti,ab. 5. systemic therap$.ti,ab. 6. chemotherap$.ti,ab. 7. chemo-endocrine.ti,ab. 8. megestrol acetate.ti. 9. medroxyprogesterone acetate.ti. 10. mitoxantron$.ti. 11. mitozantron$.ti. 12. adriamycin.ti. 13. doxorubicin.ti. 14. cyclophosphamid$.ti. 15. fluorourac$.ti. 16. methotrexat$.ti. 17. 1 or 2 18. or/3-16 19. 17 and 18
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados

MEDLINE	21/03/2012	SIGN RS	62
EMBASE	21/03/2012	SIGN RS	95
CDSR	21/03/2012	Revisiones	7
HTA	21/03/2012	Ninguno	0
DARE	21/03/2012	Ninguno	10
Total referencias			174
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	21/03/2012	Cochrane EC	427
EMBASE	21/03/2012	HIRU EC	615
CENTRAL	21/03/2012	Ninguno	144
Total referencias			1186
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 38

En pacientes con cáncer de mama metastásico y recurrente, ¿cuál es la estrategia más efectiva entre poliquimioterapia y monoquimioteraparia?

Se tomaron dos estrategiasde la guía "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment", apéndice A, página 517, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/44046/44046.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

Estrategia 1
1. exp Breast Neoplasms/
2. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/
3. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/
4. Carcinoma, Lobular/
5. Carcinoma, Medullary/
6. exp mammary neoplasms/
7. or/1-6
8. exp Breast/
9. breast.tw.
10. 8 or 9
11. (breast adj milk).tw.
12. (breast adj tender$).tw.
13. 11 or 12
14. 10 not 13
15. exp Neoplasms/
16. 14 and 15
17. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp.
18. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp.
19. Paget's Disease, Mammary/
20. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw.
21. or/17-20
22. 7 or 21

23. exp Neoplasm Metastasis/
24. ((breast$ or mammar$) adj5 (metastat$ or advance$ or second$ or recurren$ or inoperab$ or disseminat$ or incur$)).mp.
25. (breast$ or mammar$).mp.
26. ((stage or grade or type) adj3 ("3" or "4" or c or d or iii$ or iv$)).mp.
27. (N1 or N2$ or N3$ or pN1$ or pN2$ or pN3$).mp.
28. 26 or 27
29. 25 and 28
30. 23 or 24 or 29
31. 22 and 30
32. (multiple-agent$ or multiple agent$ or multiple-drug$ or multiple drug$ or combination$ or combined with or concomitant or polychemotherap$ or concurrent).mp.
33. (separate or sequential$ or consecutive or successive or following).mp.
34. and/31-33
35. (single-agent or single agent or single-drug or single drug or monotherap$ or monochemotherap$).mp.
36. 31 and 32 and 35
37. 34 or 36

Estrategia 2
1. exp Breast Neoplasms/
2. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/
3. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/
4. Carcinoma, Lobular/
5. Carcinoma, Medullary/
6. exp mammary neoplasms/
7. or/1-6
8. exp Breast/
9. breast.tw.
10. 8 or 9
11. (breast adj milk).tw.
12. (breast adj tender$).tw.
13. 11 or 12
14. 10 not 13
15. exp Neoplasms/
16. 14 and 15
17. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp.
18. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or dcis or duct$ or infiltrat$ or intraduct$ or lobul$ or medullary or tubular)).mp.
19. Paget's Disease, Mammary/
20. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw.
21. or/17-20
22. 7 or 21
23. exp Neoplasm Metastasis/
24. ((breast$ or mammar$) adj5 (metastat$ or advance$ or second$ or recurren$ or inoperab$ or disseminat$ or incur$)).mp.
25. (breast$ or mammar$).mp.
26. ((stage or grade or type) adj3 ("3" or "4" or c or d or iii$ or iv$)).mp.
27. (N1 or N2$ or N3$ or pN1$ or pN2$ or pN3$).mp.
28. 26 or 27
29. 25 and 28
30. 23 or 24 or 29
31. 22 and 30
32. (docetaxel$ or taxotere$).mp.
33. Paclitaxel/
34. (paclitaxel$ or taxol$ or onxol$).mp.
35. (vinorelbin$ or navelbin$).mp.
36. (capecitabin$ or xeloda).mp.

37. (gemcitabin$ or gemzar$).mp. 38. exp Epirubicin/ 39. (epirubicin$ or ellence).mp. 40. exp Doxorubicin/ 41. (adriamycin$ or doxorubicin$ or doxil or rubex).mp. 42. exp Carboplatin/ 43. (carboplatin$ or paraplatin$).mp. 44. (114977-28-5 or 33069-62-4 or 71486-22-1 or 154361-50-9 or 103882-84-4 or 56420-45-2 or 23214-92-8 or 41575-94-4).rn. 45. ixabepilone/ 46. exp epothilones/ 47. (epothilon? or ixabepilone or BMS247550).mp. 48. 219989-84-1.rn. 49. or/32-48 50. 31 and 49
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
Estrategia 1			
MEDLINE	22/03/2012	SIGN RS	29
EMBASE	22/03/2012	SIGN RS	59
CDSR	22/03/2012	Revisiones	53
HTA	22/03/2012	Ninguno	3
DARE	22/03/2012	Ninguno	20
Total referencias			164
Estrategia 2			
MEDLINE	22/03/2012	SIGN RS	32
EMBASE	22/03/2012	SIGN RS	126
CDSR	22/03/2012	Revisiones	22
HTA	22/03/2012	Ninguno	6
DARE	22/03/2012	Ninguno	18
Total referencias			204
Total referencias Estrategia 1 y 2			368
Estudios incluidos			5
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
Estrategia 1			
MEDLINE	22/03/2012	SIGN EC	244
EMBASE	22/03/2012	HIRU EC	493
CENTRAL	22/03/2012	Ninguno	62
Total referencias			799
Estrategia 2			
MEDLINE	22/03/2012	SIGN EC	754
EMBASE	22/03/2012	HIRU EC	731
CENTRAL	22/03/2012	Ninguno	241
Total referencias			1726
Total referencias Estrategias 1 y 2			2525
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 39

¿Cuál es la terapia sistémica más efectiva en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo?

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 3. Carcinoma, Lobular/ 4. Carcinoma, Medullary/ and breast.ti. 5. Carcinoma, Ductal, Breast/ 6. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis)).tw. 7. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis)).tw. 8. Paget's Disease, Mammary/ 9. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 10. or/1-9 11. exp Breast/ or breast.tw. 12. (breast adj (milk or tender$)).tw. 13. exp Neoplasms/ 14. (11 not 12) and 13 15. 10 or 14 16. exp Neoplasm Metastasis/ 17. metast$.ti,kw. 18. stage IV?.tw. 19. (micrometast$ or micro-metast$).tw. 20. (((advanced not locally advanced) or recurrent or metastatic or disseminated) adj2 breast cancer).tw. 21. or/16-20 22. triple negative.tw,kw. 23. ((hormone adj3 negative) and ((her2 or neu) adj3 negative)).tw. 24. "ER-PR-HER2-".tw. 25. ((estrogen adj3 negative) and (progesterone adj3 negative) and ((her2 or neu) adj3 negative)).tw. 26. "basal like".tw. 27. or/22-26 28. and/15,21,27
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	31/03/2012	SIGN RS	2
EMBASE	31/03/2012	SIGN RS	10
CDSR	31/03/2012	Revisiones	5
HTA	31/03/2012	Ninguno	1
DARE	31/03/2012	Ninguno	1
Total referencias			19
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	31/03/2012	SIGN EC	52
EMBASE	31/03/2012	SIGN EC	127
CENTRAL	31/03/2012	Ninguno	18
Total referencias			197
Estudios incluidos			7
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 40

¿Cuál es la terapia antiHER2 más efectiva en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión?

Estrategia tomada de la guía "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment", apéndice A, página 524, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/44046/44046.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/ 2. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 3. Carcinoma, Lobular/ 4. Carcinoma, Medullary/ and breast.ti. 5. Carcinoma, Ductal, Breast/ 6. (breast adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis)).tw. 7. (mammary adj3 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or leiomyosarcoma$ or malignanc$ or dcis)).tw. 8. Paget's Disease, Mammary/ 9. (paget$ and (breast$ or mammary or nipple$)).tw. 10. or/1-9 11. exp Breast/ or breast.tw. 12. (breast adj (milk or tender$)).tw. 13. exp Neoplasms/ 14. (11 not 12) and 13 15. 10 or 14 16. exp Neoplasm Metastasis/ 17. metast$.ti,kw. 18. stage IV?.tw. 19. (micrometast$ or micro-metast$).tw. 20. (((advanced not locally advanced) or recurrent or metastatic or disseminated) adj2 breast cancer).tw. 21. or/16-20 22. ((HER-2 or HER2) adj3 (neu or positiv$ or +ive or overexpress$ or over-express$ or over express$ or amplified or amplification)).mp. 23. ((bB2 or erb-B2 or erbB-2) adj3 (neu or positiv$ or +ive or overexpress$ or over-express$ or over express$ or amplified or amplification)).mp. 24. ((c-erbB2 or c-erb-B2 or c-erbB-2) adj3 (neu or positiv$ or +ive or overexpress$ or over-express$ or overexpress$ or amplified or amplification)).mp. 25. (neu adj3 (positiv$ or +ive or overexpress$ or over-express$ or over express$ or amplified or amplification)).mp. 26. (human epidermal growth factor adj3 (neu or positiv$ or +ive or overexpress$ or over-express$ or over express$ or amplified or amplification)).mp. 27. (epidermal growth factor adj3 (neu or positiv$ or +ive or overexpress$ or over-express$ or over express$ or amplified or amplification)).mp. 28. or/22-27 29. and/15,21,28
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	30/03/2012	SIGN RS	17
EMBASE	30/03/2012	SIGN RS	37
CDSR	30/03/2012	Revisiones	5

HTA	30/03/2012	Ninguno	5
DARE	30/03/2012	Ninguno	8
Total referencias			72
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	30/03/2012	SIGN EC	281
EMBASE	30/03/2012	HIRU EC	307
CENTRAL	30/03/2012	Ninguno	49
Total referencias			637
Estudios incluidos			8
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Pregunta 41

¿Cuál es el manejo de la enfermedad metástasica ósea?

Estrategia tomada de la guía "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment", apéndice A, página 540, disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/44046/44046.pdf. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte.

A continuación se presenta la estrategia de búsqueda:

1. exp Breast Neoplasms/
2. exp "Neoplasms, Ductal, Lobular, and Medullary"/
3. exp breast/
4. exp neoplasms/
5. 3 and 4
6. (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).mp.
7. exp mammary neoplasms/
8. (mammar$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).mp.
9. or/1-2,5-8
10. exp bone neoplasms/sc
11. exp neoplasm metastasis/
12. exp "bone and bones"/
13. 11 and 12
14. ((bone$ or skelet$ or osseous or osteo$) adj5 (second$ or metast$ or spread$ or advanc$ or termina$)).mp.
15. 10 or 13 or 14
16. exp hypercalcemia/
17. exp Fractures, Bone/
18. exp spinal cord compression/
19. (hypercalc$ or fractur$ or break$ or compress$).mp.
20. or/16-19
21. exp neoplasms/
22. 20 and 21
23. 15 or 22
24. 9 and 23
25. exp radiotherapy/
26. ((radiotherap$ or radiat$) adj (therapy or treat$)).tw.
27. exp Diphosphonates/

28. (bisphosphonat$ or disphosphonat$).mp. 29. (etidron$ or didron$ or difosfen$ or osteodidronel or osteum).mp. 30. "disodium dihydrogen(1-hydroxyethylidene)diphosphonate".mp. 31. (pamidronate or APD or aredia).mp. 32. "disodium 3-amino-1-hydroxypropylidenebisphosphonate".tw. 33. (clodronate or bonefos or loron or ascredar or lodronat$ or lytos or ostac or clastoban or clasteon or difosonal).tw. 34. (ossiten or mebonat$ or tiludron$ or skelid or risedron$ or actonel).tw. 35. (alendron$ or fosemax or adronat$ or alendros or dronal or neridron$ or AHDP).tw. 36. (zoledron$ or zometa or ibandron$ or bondronat$ or incadron or olpadron$ or OPD or YM175 or YM529 or minodron$).tw. 37. exp drug therapy/ 38. exp Antineoplastic Agents/ 39. ((chemotherapy or antineoplastic or anticancer) adj3 (agent$ or protocol$ or regimen$)).tw. 40. exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ 41. (endocrin$ adj3 (treatment$ or therap$)).mp. 42. exp Surgery/ 43. exp Surgical Procedures, Operative/ 44. exp Rehabilitation/ 45. exp Exercise Therapy/ 46. Acupuncture Therapy/ or Acupuncture Analgesia/ or Acupuncture/ 47. exp Relaxation/ 48. exp Massage/ 49. exp Analgesia/ 50. or/25-49 51. 24 and 50
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Los siguientes son los resultados obtenidos:

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	23/03/2012	SIGN RS	31
EMBASE	23/03/2012	SIGN RS	106
CDSR	23/03/2012	Revisiones	22
HTA	23/03/2012	Ninguno	2
DARE	23/03/2012	Ninguno	11
Total referencias			172
Estudios incluidos			3
Selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL).			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	23/03/2012	SIGN EC	385
EMBASE	23/03/2012	HIRU EC	484
CENTRAL	23/03/2012	Ninguno	79
Total referencias			948
Estudios incluidos			0
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED).			

Consenso de expertos

En el contexto de una guía basada en la evidencia un consenso formal de expertos se hace necesario cuando la evidencia existente para responder las preguntas clínicas planteadas es contradictoria, inexistente o genera inquietudes respecto a su aplicación específica en el Sistema de Salud Colombiano.

El primer consenso nacional de expertos en la atención del cáncer de mamafue realizado el24 y 25de mayo en el Hotel Tequendama de la ciudad de Bogotá. Se realizó un consenso formal con la metodología de grupo nominal

(Ver Capítulo 1). La evidencia encontrada sobre las preguntas sometidas a consenso fue enviada a los expertos participantes para su revisión.

Composición del panel

La Tabla 1.5 contiene el listado, en orden alfabético del primer nombre, de expertos que votaron en el consenso. Adicionalmente, el consenso contó con miembros del grupo elaborador que participaron en la logística del evento y que se mencionan en la Tabla 1.6. Otros asistentes al evento que no hicieron parte del grupo de votantes se mencionan en la portada de la guía.

TABLA 1.5. Listado de participantes del consenso

Nombre	Especialidad / Institución
Alba Lucia Rubio	Asociación colombiana de radiología
Álvaro Enrique Niño Rodríguez	Mastólogo, Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario Santander.
Álvaro Guerrero Villota	Asociación colombiana de oncología
Ana María Mejía	Residente, Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología
Ana Milena Antolinez Portillo	Clínica manejo del dolory cuidados paliativos
Andrés Duarte	Médico familiar, Pontificia Universidad Javeriana
Angélica María Gutiérrez Álvarez	Residente, Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología
Bernarda Jineet Acosta Forero	Patóloga, Universidad Nacional de Colombia
Bibiana Ponce	Radioterapeuta, Asociación colombiana de Radioterapia Oncológica
Carlos Bonilla	Oncólogo clínico
Carlos Duarte	Instituto Nacional de Cancerología
Carlos Lehmann Mosquera	Mastólogo, Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología
Cesar Poveda	Instituto Nacional de Cancerología
Clara Inés Posada	Radióloga, Asociación colombiana de radiología
Diana Rocío Arias Osorio	Médica familiar, IPS especializada
Diego Moran	Instituto Nacional de Cancerología
Fernando Perry Perry	Cirujano Mastólogo, líder de la guía, Asociación Colombiana de Mastología
Francisco Rossi	Epidemiólogo, Fedesalud, Ifarma
Gustavo Matute Turizo	Patólogo, Sociedad colombiana de patología
Héctor López Moncayo	Residente Cirugía oncológica
Herman Esguerra	Oncólogo clínico, Clínica de Marly
Jaime Ortega	Asociación Radiología e Imágenes Diagnósticas de Bogotá
Javier Ángel Aristizabal	Coordinador Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología
Javier Cuello López	Asociación colombiana de oncología
Jhon Cárdenas	Clínica manejo del dolory cuidados paliativos
Jhon Lidemberto Cárdenas Cárdenas	Clínica manejo del dolory cuidados paliativos
José Joaquín Caicedo Mallarino	Presidente Asociación Colombiana de Mastología
Juan David Figueroa Cuesta	Cirujano de mama y tumores de tejidos blandos. Hospital Pablo Tobón Uribe.Universidad de Antioquia
Justo German Olaya	CirujanoMastólogo. HospitaluniversitariodeNeiva - UniversidadSurcolombiana
Leonardo Arregoces	Ministerio de Salud y Protección Social
Lilian Torregrosa Almonacid	Mastóloga, Hospital San Ignacio
Luis Guzman Abi-Saab	Ginecólogo obstetra- Mastólogo, Asociación Colombiana de Mastología
Margarita Maldonado	Radióloga, Asociación colombiana de radiología
María Helena Restrepo Restrepo	Clínica manejo del dolory cuidados paliativos
Mariano González	Instituto Nacional de Cancerología
Marion Piñeros	Salubrista Pública, Instituto Nacional de Cancerología
Martha Cabarcas	Patóloga, Universidad Nacional de Colombia
Mauricio Tawil	Asociación colombiana de mastología
Miguel Maurcio Moreno Capacho	Instituto Nacional de Cancerología
Misael Alberto Botero Uribe	Asociación colombiana de radiología

Nombre	Especialidad / Institución
Óscar García Angulo	Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología
ÓscarÁlvarez Fernández	Asociación colombiana de medicina física y rehabilitación
Oswaldo Sánchez	Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología
Paola Andrea Recalde Losada	Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología
Rafael Mestre	Instituto Nacional de Cancerología
Raúl HernandoMurillo	Salubrista, Director General Instituto Nacional de Cancerología
Ricardo Bruges	Instituto Nacional de Cancerología
Rosalba Ospino Peña	Instituto Nacional de Cancerología, Asociación colombiana de Radioterapia Oncológica
Sandra Esperanza Díaz Casas	Clínica de seno y tejidos blandos Instituto Nacional de Cancerología

TABLA1.6. Listado de colaboradores

Nombre	Rol
Ricardo Sánchez Pedraza	Médico, Psiquiatra, Magíster en Epidemiología Clínica, Especialista en Estadística Moderador principal, gran experiencia en metodología de consensos formales.
Fabio Sierra Matamoros	Psicólogo, Candidato a Magíster en Epidemiología Clínica. Moderador, experiencia en metodología de consensos formales, manejo del sistema de votación electrónica.
Esperanza Peña Torres	Magíster en Epidemiología Clínica. Moderadora.
Magda Jeannette Alba	Médica Epidemióloga. Moderadora.
David López Daza	Nutricionista, Especialista en Epidemiología. Logística, soporte en sistema de votación electrónica.
Milady García Astrid González Bonilla	Logística

Preguntas y resultados de la votación

Detalles del proceso

- Cada pregunta tuvo al menos dos opciones de intervención sobre las cuales decidir.
- Cada opción fue votada de manera anónima e independiente por los expertos usando una escala Likert de 9 valores, siendo 9 una opción “extremadamente apropiada” y 1 una opción “extremadamente inapropiada”.
- La escala se dividió en tres zonas de acuerdo a sus valores: 1 a 3 como zona de contraindicación, 4 a 6 como zona de indecisión y 7 a 9 como zona de recomendación hacia la opción considerada.
- Al principio de cada sesión el moderador principal explicó a los participantes la metodología del consenso seguido por un ejemplo de votación para calibrar el sistema electrónico.
- Para cada pregunta se realizó el siguiente procedimiento: exposición de la evidencia, evaluación y correcciones de las opciones a votar, discusión por parte de los asistentes, rondas de votación y conclusiones.
- Hubo un máximo de tres rondas de votación. Si finalizada la tercera aún no existía acuerdo se declaraba falta de consenso.

Se muestran las preguntas en el orden que fueron votadas, pero manteniendo la numeración de la guía.

Pregunta 18

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo no elegibles para cirugía por mala relación seno/tumor con contraindicación para recibir quimioterapia citotóxica se recomiendaofrecer terapia neoadyuvante con:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
Tamoxifeno	5 (1-9)	
Inhibidores de aromatasa	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_1 = 12.796$, p = 0.00035		

Pregunta 29a

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo no elegibles para cirugía con contraindicación para recibir quimioterapia citotóxica se recomienda ofrecer terapia neoadyuvante con:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
Tamoxifeno	3.5 (1-9)	
Inhibidores de aromatasa	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_1 = 16.407$, p = 0.00010		

Pregunta 29b

En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo no elegibles para cirugía con contraindicación para recibir quimioterapia citotóxica se recomienda ofrecer terapia neoadyuvante con:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]			Conclusión
Tamoxifeno	6 (1-9)	6.5 (1-9)	8 (1-9)	Opción recomendada por consenso
Agonistas LHRH más Inhibidores de aromatasa	5 (1-9)	5.5 (1-9)	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Tamoxifeno y agonistas LHRH	2 (1-9)	2 (1-9)	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para cada ronda de votación	$\chi^2_2 = 3.026$ p = 0.22020	$\chi^2_2 = 7.367$ p = 0.025	$\chi^2_2 = 14.007$ p = 0.00091	
En segunda ronda la opción 2 no se diferenció estadísticamente de las otras dos pese a existir una diferencia global entre las medianas, por eso se procedió a una tercera ronda.				

Pregunta 21a

En pacientes premenopáusicas menores de 40 años con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo se recomienda adyuvancia hormonal con:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
Agonistas LHRH más Tamoxifeno	5 (1-9)	Opción recomendada por consenso (segunda línea)
Ooforectomía más Tamoxifeno	2 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Agonistas LHRH más Inhibidores de aromatasa	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Ooforectomía más Inhibidores de aromatasa	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Ooforectomía sola	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Tamoxifeno solo	7 (1-9)	Opción recomendada por consenso (primera línea)
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_5 = 31.557$, p = 0.00010. Las opciones 1 y 6 fueron estadísticamente diferente del resto.		

Pregunta 21b

En pacientes premenopáusicas mayores de 40 años con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo se

recomienda adyuvancia hormonal con:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
Agonistas LHRH más Tamoxifeno	1 (1-7)	Opción contraindicada por consenso
Ooforectomía más Tamoxifeno	2 (1-7)	Opción contraindicada por consenso
Agonistas LHRH más Inhibidores de aromatasa	1 (1-5)	Opción contraindicada por consenso
Ooforectomía más Inhibidores de aromatasa	1 (1-8)	Opción contraindicada por consenso
Ooforectomía sola	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Tamoxifeno solo	9 (7-9)	Opción recomendada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_5 = 51.289$, p = 0.00010. Las opción 6 fue estadísticamente diferente del resto.		

Pregunta 37

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo la terapia hormonal de primera línea debe ser:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]			Conclusión
Tamoxifeno	5 (1-9)	3.5 (1-9)	2.5 (1-9)	Se declaró falta de consenso luego de la tercera ronda.
Inhibidores de aromatasa	9 (1-9)	9 (1-9)	9 (1-9)	
Resultado del test de Kruskal Wallis para cada ronda de votación	$\chi^2_1 = 0.656$ p = 0.41812	$\chi^2_1 = 1.504$ p = 0.22	$\chi^2_1 = 1.466$ p = 0.22606	

Pregunta 2a

La mamografía, empleada dentro de un programa de detección temprana del cáncer de mama se debe realizar:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
A partir de los 40 años	3 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
A partir de los 50 años	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_1 = 12.021$, p = 0.00053		

Pregunta 2b

El empleo del examen clínico de la mama como parte de un programa de detección temprana del cáncer de mama se debe realizar:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
A partir de los 40 años	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
A partir de los 50 años	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_1 = 18.917$, p = 0.0001		

Pregunta 2c

La mamografía empleada dentro de un programa de detección temprana del cáncer de mama se debe realizar:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]		Conclusión
Hasta los 69 años	8 (1-9)	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
Hasta los 74 años	3 (1-9)	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para cada ronda de votación	$\chi^2_1 = 1.440$ p = 0.230	$\chi^2_1 = 12.485$ p = 0.00041	

Pregunta 2d

El examen clínico de la mama empleado dentro de un programa de detección temprana del cáncer de mama se debe realizar:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]			Conclusión
Hasta los 69 años	3 (1-9)	2 (1-9)	1.5 (1-9)	Se declaró falta de consenso luego de la tercera ronda.
Hasta los 74 años	8 (1-9)	9 (1-9)	9 (1-9)	
Resultado del test de Kruskal Wallis para cada ronda de votación	$\chi^2_1 = 0.809$ p = 0.3685	$\chi^2_1 = 0.876$ p = 0.3493	$\chi^2_1 = 0.882$ p = 0.3476	

Pregunta 3a

El intervalo de tiempo recomendado entre mamografías para detección temprana de cáncer de mama en población general debe ser:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
Cada año	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Cada dos años	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_1 = 13.114$, p = 0.00029		

Pregunta 3b

El examen clínico de la mama, como parte de un programa de detección temprana del cáncer de mama, debe realizarse:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
Cada año	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
Cada dos años	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_1 = 30.083$, p = 0.00010		

Pregunta 5

En relación con el autoexamen de la mama los profesionales de la salud deben:

Opciones	Puntaje [mediana (rango)]	Conclusión
Enseñarlo como estrategia de concientización y autoconocimiento	9 (1-9)	Opción recomendada por consenso
No enseñarlo porque no tiene importancia en el desenlace mortalidad	1 (1-9)	Opción contraindicada por consenso
Resultado del test de Kruskal Wallis para diferencia de medianas: $\chi^2_1 = 129.395$, p = 0.00010		

Anexo 2

Preguntas clínicas

ANEXO 2. Preguntas clínicas

1. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización de cáncer de mama en la población general?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Mamografía y/o examen clínico	Nada y/o examen clínico	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (9)

2. ¿A qué edad se debe iniciar tamización con mamografía para detección de cáncer de mama en la población general?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Mamografía a los 40 años	Mamografía a los 50 años	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (9) Características operativas (7) Número de biopsias (6) Tasa de cáncer de intervalo(6) Tasa de rellamado (5)

3. ¿Cuál es el intervalo de tiempo recomendado entre mamografías para mujeres asintomáticas y con examen clínico de la mama normal?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población asintomática con examen clínico normal	Mamografia anual	Mamografia bianual	Diagnóstico temprano (9) Tasa de cáncer de intervalo (9) Mortalidad (7) Tasa de rellamado (6) Número de biopsias (6)

4. ¿Cuál es la efectividad del examen clínico de la mama en la detección temprana del cáncer de mama?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Examen clínico de la mama	Mamografía No hacer nada	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (8) Características operativas (8)

5. ¿Cuál es la efectividad del autoexamen en la detección temprana del cáncer de mama?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Autoexamen	Nada	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (8) Características operativas (8)

6. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamizaciónpara cáncer de mama en población de alto riesgo?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Mujeres con riesgo de presentar cáncer de mama	Mamografía, resonancia magnética, examen clínico,	Comparación entre pruebas	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (9) Características operativas de

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
	autoexamen		las pruebas (7) Número de biopsias (6) Tasa de cáncer de intervalo (6) Tasa de rellamado (5)

7. ¿Cuáles son las estrategias de manejo enmujeres de alto riesgo para cáncer de mama?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población con alto riesgo para cáncer de mama	Mastectomía profiláctica Ooforectomía Tamoxifén Raloxifen Exemestane	No intervención	Reducción del riesgo (9) Morbilidad del procedimiento (6) Mortalidad (9)

8. ¿Cuáles son las características operativas de la resonancia magnética en la estadificación de pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)	Resonanacia magnética de la mama	Mamografía Ecografía	Sensibilidad (9) Especificidad (9) Cambios en el tratamiento basados en la información de la resonancia (9) Tasas de mastectomía (7) Tasas de reintervención (7) Compromiso de márgenes de resección (7)

9. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos óptimos en pacientes llevados a cirugía conservadora por carcinoma ductal in situ (CDIS)?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)	Resección local cirugía conservadora de mama	Diferentes margenes de resección : <2mm 2-5mm 5-10mm >10mm	Tasa de recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (7) Supervivencia global (7)

10. ¿Cuáles son las indicaciones de biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma microinvasivo(definido como carcinoma invasivo<1mm)	Biopsia de ganglio centinela	No cirugía axilar, muestra de ganglio axilar	Sensibilidad (9) Especificidad (9) Detección de metástasis (9)

11. ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) después de la cirugía conservadora o mastectomía?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) tratadas con cirugia conservadora de la mama	Radioterapia	No radioterapia	Recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (7)

12. ¿Cuáles son las indicaciones de terapia hormonal adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) receptor hormonal positivo?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) receptor hormonal positivo	Tamoxifen Inhibidores de aromatasa	No tamoxifen No inhibidores de aromatasa Radioterapia	Recurrencia local Invasiva oCarcinoma Ductal in situ (9) Cáncer de mama contralateral (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia global (9)

13. ¿Cuáles son las indicaciones y características operativas de la ecografía axilar más Biopsia por Aspiración Con Aguja Fina (BACAF) en la evaluación axilar en cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano con ganglios clínicamente negativos	Evaluación ecográfica de la axila más biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) de ganglios sospechosos	Biopsia de ganglio centinela en ganglios clínicamente negativos	Certeza diagnóstica del compromiso ganglionar (9) Utilidad (intervenciones evitadas) (9) Cambios en la estrategia de tratamiento (6)

14. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos recomendados en cirugía conservadora de mama en cáncer de mama temprano para disminuir la tasa de recurrencia local?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano llevadas a cirugía conservadora de mama	Diferentes anchos de borde: Menor de 1 mm Menor de 2 mm Menor de 5 mm Menor de 10 mm	Diferentes anchos de borde: Mayor de 1 mm Mayor de 2 mm Mayor de 5 mm Mayor de 10 mm	Tasa de recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (8) Cosmesis (7) Supervivencia global (6) Morbilidad psicológica (5) Economía de la Salud (4)

15. ¿Cuáles son las indicaciones de vaciamiento axilar de acuerdo con el resultado patológico del ganglio centinela?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano llevadas a biopsia de ganglio centinela	Resultado patológico ganglio centinela con micrometástasis o células tumorales aisladas	Resultado patológico ganglio centinela negativo	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de enfermedad (7) Número de ganglios positivos en el vaciamiento definitivo (9)

16. ¿Cuál es la efectividad de la reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama temprano tributarias de manejo con radioterapia?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos mastectomizadas tributarias de manejo con radioterapia	Reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama quienes requieren tratamiento con radioterapia	Reconstrucción diferida en pacientes con cáncer de mama quienes requieren tratamiento con radioterapia	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de progresión (9) Recurrencia local (9) Efectos secundarios (9) Calidad de vida (7)

17. ¿Cuál esla efectividady seguridad de la combinación de antraciclinas más taxanos como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama tempranollevadas a quimioterapia neoadyuvante.	Antraciclinas más taxanos	Antraciclinas	Tasa de cirugia conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica completa (8) Tasa de respuesta clínica completa (8) Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Calidad de vida (6) Cosmesis (6)

18. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama no candidatas a cirugía conservadora de mama	Terapia sistémica primaria: Terapia hormonal Quimioterapia	No terapia sistémica primaria hormonal Mastectomía	Tasa de cirugía conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica (8) Tasa de respuesta clínica (8) Supervivencia global (7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Cosmesis (6) Calidad de vida (6)

19. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama HER2 +++ o Fish + en terapia neoadyuvante	Quimioterapia más Trastuzumab Quimioterapia más Lapatinib Quimioterapia más Lapatiniby trastuzumab	Quimioterapia	Tasa de cirugia conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica completa (8) Tasa de respuesta clínica completa (8)

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
			Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Calidad de vida (7) Eventos adversos grado 3 y 4 (8) Eventos adversos grado 1 y 2 (6) Cosmesis (6)

20. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano	Quimioterapia adyuvante, antraciclinas y taxanos	Otros regímenes de quimioterapia adyuvante	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Eventos adversos (7)

21. ¿Cuáles son las estrategias de manejo hormonal adyuvante de la paciente premenopáusica?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes premenopáusicascon cáncer de mama receptor hormonal positivo	Tamoxifeno Tamoxifeno más ooforectomía Inhibidores de la aromatasa más ooferectomía Terapia hormonal mas agonistas LHRH	Combinaciones entre ellos	Supervivencia gobal (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Cáncer de mama contralateral (7) Efectos secundarios (7) Calidad de vida (7)

22. ¿Cuáles son las estrategias de terapia hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano que han tenido exsición quirúrgica completa	Tamoxifeno	Inhibidores de aromatasa	Supervivencia gobal (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Cáncer de mama contralateral (7) Efectos secundarios (7) Calidad de vida (7)

23. ¿Cuál es el beneficio del trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama tempranoHER2 positivo operadas	Trastuzumab combinado con quimioterapia	Quimioterapia sola	Supervivencia gobal (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Cáncer de mama contralateral (7) Efectos secundarios (7) Calidad de vida (7)

24. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano	Radioterapia local luego de cirugía conservadora de la mama	Cirugía conservadora de la mama	Recurrencia (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia global (9) Calidad de vida (9)

25. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, quienes han recibido cirugía	Radioterapia en la fosa supraclavicular y/o en la cadena mamaria interna	Sólo cirugía (mastectomía o cirugía conservadora de la mama) sin radioterapia en la fosa supraclavicular y cadena mamaria interna	Recurrencia locoregional (9) Supervivencia libre de progresión (9) Supervivencia global (9) Efectos secundarios (9)

26. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama temprano comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos	Radioterapia externa hipofraccionada: Usando fracciones mayores que 2Gy -Dosis total más baja que 50 Gy -Número de fracciones menor a 25(para radioterapia de la mama o para radioterapia sobre la pared torácica)	Radioterapia externa con fraccionamento convencional: 50 Gy en 25 fracciones	Supervivencia libre de progresión (9) Supervivencia global (9) Efectos secundarios (9)

27. ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia de refuerzo (boost) en pacientes con cáncer de mama temprano?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano	Boost	Radioterapia convencional	Tasa de recurrencia local (9)

28. ¿Cuál es el beneficio de la combinación de antraciclinas más taxanos comparado con antraciclinas como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado llevadas a quimioterapia neoadyuvante.	Antraciclinas más taxanos	Antraciclinas	Tasa de cirugia conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica completa (8) Tasa de respuesta clínica

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
			completa (8) Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Calidad de vida (6) Cosmesis (6)

29. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama no candidatas a cirugía conservadora de mama	Terapia sistémica primaria: Terapia hormonal Quimioterapia	No terapia sistémica primaria hormonal Mastectomía	Tasa de cirugía conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica (8) Tasa de respuesta clínica (8) Supervivencia global (7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Cosmesis (6) Calidad de vida (6)

30. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a la quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama HER2 +++ o Fish + en terapia neoadyuvante	Quimioterapia más Trastuzumab Quimioterapia más Lapatinib Quimioterapia más Lapatiniby trastuzumab	Quimioterapia	Tasa de cirugia conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica completa (8) Tasa de respuesta clínica completa (8) Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Calidad de vida (7) Eventos adversos grado 3 y 4 (8) Eventos adversos grado 1 y 2 (6) Cosmesis (6)

31. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado	Quimioterapia adyuvante, antraciclinas y taxanos	Otros regímenes de quimioterapia adyuvante	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Eventos adversos (7)

32. ¿Cuál es el beneficio de trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo operadas	Trastuzumab combinado con quimioterapia	Quimioterapia sola	Supervivencia gobal (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Cáncer de mama contralateral (7) Efectos secundarios (7) Calidad de vida (7)

33. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que han sido sometidos a cirugía conservadora con o sin radioterapia adyuvante complementaria	Radioterapia posoperatoria	No radioterapia No reconstrucción inmediata	Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia global (9) Recurrencia local (9) Efectos tardíos (9) Calidad de vida (8)

34. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que reciben o no radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales	Radioterapia sobre cadenas ganglionares	No radioterapia	Recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia global (9) Efectos tardíos (6) Calidad de vida (6)

35. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tributarias de manejo con radioterapia hipofraccionada	Radioterapia hipofraccionada	Radioterapia estándar	Recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia gobal (9) Efectos tardíos (9) Calidad de vida (6)

36. ¿Cuándo está indicada la reevaluación de receptores estrogénicos de progesterona y estatus HER2 en recurrencia y/o progresión de cáncer de mama?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico y/o recurrente con receptores estrogénicos de progresterona y	Reevaluación del estado de los receptores estrogénicos de progesterona y HER2en biopsia de la recurrencia	Estado previo de receptores versus estado actual de receptores	Cambios en la expresion del receptor entre las 2 muestras (8) Cambio en la conducta (8) Supervivencia libre de

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
HER2conocidos en el tumor primario			progresión (8) Supervivencia global (8) Calidad de vida (8)

37. ¿Cuál es la terapia de primera línea en manejo de cáncer de mamametastásico (terapia hormonal o quimioterapia)?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico	Cualquier quimioterapia	Cualquier terapia hormonal	Supervivencia libre deprogresion (8) Supervivencia global (8) Calidad de Vida (7) Toxicidad (7) Tasa de respuesta (6) Beneficio clinico (6)

38. En pacientes con cáncer de mama metastásico y recurrente ¿cuál es la estrategia más efectiva entre poliquimioterapia y monoquimioterapia?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico en quimioterapia	Poliquimioterapia	Monoquimioterapia	Supervivencia Global (8) Supervivencia libre de progresion (8) Calidad de vida (7) Toxicidad Grado 3 y 4 (7) Toxicidad Grado 2 y 3 (6) Tasa de respuesta (6)

39. ¿Cuál es la terapia sistémica más efectiva en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo?

Población	Intervención	Comparador	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico y/o recurrente triple negativo	Manejo hormonal y quimioterapia: Fluorenados Bevacizumab Platinos Antraciclinas Taxanos Medicamentos antrimicrotúbulos (epotilones-ixabepilone, vinorelbine)	Comparación entre terapias	Supervivencia libre de progresion (8) Calidad de Vida (8) Toxicidad (7) Supervivencia global (6) Tasa de respuesta (6)

40. ¿Cuál es la terapia antiHER2 más efectiva en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión	Trastuzumab solo Lapatinib solo Trastuzumab más quimioterapia (citotóxica u	Quimioterapia (citotóxica, hormonal)	Supervivencia Global (8) Supervivencia libre de progresion (8) Calidad de vida (7)

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
	hormonal) Lapatinib más quimioterapia (citotóxica u hormonal) Trastuzumab más lapatinib (citotóxica u hormonal)		Toxicidad Grado 3 y 4 (7) Toxicidad Grado 2 y 3 (6) Tasa de respuesta (6)

41. ¿Cuál es el manejo de la enfermedad metástasicaósea?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
1. Pacientes con cáncer de mama y metastásis ósea solitaria 2. Pacientes con cáncer de mama y múltiples lesiones óseas metastásicas	1. Radioterapia, rehabilitación, bifosfonatos, cirugía 2. Bifosfonatos, rehabilitación, radioterapia, cirugía, quimioterapia, terapia endocrina	No radioterapia No quimioterapia No rehabilitación No bifosfonatos No cirugía	Supervivencia libre de progresión (8) Reducción de eventos esqueléticos (8) Reducción de dolor (8) Calidad de vida (8) Supervivencia global (6)

Anexo 3

Tablas de evidencia de tamización en población general

- *Tamización en la población general*
- *Edad de inicio de tamización en población general*
- *Intervalo de tiempo entre estrategias de tamización*
- *Examen clínico de la mama*
- *Autoexamen de la mama*

Anexo 3. Tablas de evidencia tamización

Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
1. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización de cáncer de mama en la población general?	Adaptación y actualización	• Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (1) • Management of Breast Cancer (2)	• Gøtzche y Nielsen, 2011 (12)	
2. ¿A qué edad se debe iniciar tamización con mamografía para detección de cáncer de mama en la población general?	Adaptación y actualización	• Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)	• Gøtzche y Nielsen, 2011 (12)	
3. ¿Cuál es el intervalo de tiempo recomendado entre mamografías para mujeres asintomáticas y con examen clínico de la mama normal?	Adaptación	• Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (1) • Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)		
4. ¿Cuál es la efectividad del examen clínico de la mama en la detección temprana del cáncer de mama?	Adaptación y actualización	• Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (1) • Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)		• Sankaranarayanan y cols., 2011 (74)

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
5. ¿Cuál es la efectividad del autoexamen en la detección temprana del cáncer de mama?	Adaptación y actualización	• Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (1) • Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)	• Gøtzche y Köster, 2008 (79)	

Tamización en la población general

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Mamografía y/o examen clínico	Nada y/o examen clínico	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (9)

TABLA 3.1. Perfil de evidencia para tamización en población genera , GPC: "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia "

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica del Instituto Nacional de Cancerología ESE (1) y del Ministerio de Salud de Malaysia (2).

Guía: Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (1)
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2006
Fecha de búsqueda: Mayo de 2006
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama	Mamografía	1.Mortalidad por cáncer de mama 2.Características operativas de las pruebas	Se recomienda realizar tamización de oportunidad (no organizada: en cualquier momento en el que una mujer mayor de 50 años acuda al sistema de salud), mediante mamografía de dos proyecciones, cada dos años en mujeresasintomáticas de 50 a 69 años de edad, siempre incluido dentro de un programa de detección, diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer de mama. No se recomienda la implementación de un programa de tamización organizado con mamografía a nivel nacional; sin embargo, organizaciones o entes territoriales que dispongan de los recursos y la infraestructura requerida podrían implementarlo siempre y cuando se incluya dentro de un programa de detección, diagnóstico y tratamiento oportunos de cáncer de mama.	**Mortalidad por cáncer de mama**	
				El RR para la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en la revisión de Gøtzche y Olsen en el 2001 fue 0.97, IC 95% 0.82-1.14 a 13 años (3).	1+
				En la revisión de la International Agency for Research on Cancer (IARC por su sigla en inglés) se encontró un RR de 0.75, IC 95% 0.67-0.85 en la mortalidad por cáncer de mama con el uso de tamización con mamografía en mujeresde 50 a 69 años pero no hubo reducción significativa de la mortalidad en mujeres de 40 a 49 años, siendo el RR igual a 0.81, IC 95% 0.65-1.01 (4).	1+
				La U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF por su sigla en inglés) en su revisión del 2002 encontró, para la reducción de la mortalidad para todos los grupos de edad un RR de 0.84, IC 95% 0.77-0.91 (5).	1+
				Características operativas	
				La sensibilidad ajustada fluctúa entre 63% en mujeres con mamas extremadamente densas a 87% en mamas casi completamente grasas y entre 69% en mujeres entre los 40 y 49 años y 83% en mujeres entre los 80 y 89 años. Después de 10 mamografías el riesgo acumulado de un falso positivo es 49%. La especificidad ajustada fluctúa entre 89% en mujeres con mamas extremadamente densas y 97% en mujeres con mamas casi completamente grasas (6). Los datos correspondientes a las características operativas, reportados en el metanálisis de la IARC(4) se reportan en la tabla 3. 1.	No reportado

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 3.2. Características operativas de estrategias de tamización para cáncer de mamaen población general

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mamografía de una proyección (Verbeek y cols., 1988)				
Mujeres de 35 a 64 años	89%	NR	NR	NR
Mamografía de una proyección (Fletcher y cols., 1993)				
Mujeres de 40 a 75 años	76%	95%[1]98%[2]	12%	NR
Mamografía de una proyección (Fletcher y cols., 1993)				
Mujeres de 40 a 64 años	88%[1]84%[2]	88%[1]84%[2]	8%	NR
Mamografía de una proyección (Fletcher y cols., 1993)				
Mujeres de 40 a 49 años	88%[1]84%[2]	NR	NR	NR
Mamografía de dos proyecciones (Fletcher y cols., 1993)				
Mujeres de 43 a 70 años	79%	96%[1] 97%[2]	10%[1] 22%[2]	NR
Mamografía de dos proyecciones y examen clínico de la mama (Fletcher y cols., 1963, Shapiro 1997)				
Mujeres de 40 a 64 años	74%	98,5%	12%	NR
Mamografía de dos proyecciones y examen cínico de la mama (De Waard y cols., 1984a)				
Mujeres de 50 a 67 años	91%	NR	NR	NR
Mamografía de dos proyecciones y examen clínico de la mama (Chamberlain y cols., 1991)				
Mujeres de 45 a 64 años	88%[1]84%[2]	88%[1]84%[2]	96%	NR
Mamografía de dos proyecciones y examen clínico de la mama (Fletcher y cols., 1993)				
Mujeres de 45 a 64 años	88%	96%[1]97%[2]	15%[1] 4%[2]	NR
Mamografía de dos proyecciones y examen clínico de la mama (Fletcher y cols., 1993)				
Mujeres de 40 a 49 años	88%[1]84%[2]	88%[1]84%[2]	2%	NR
Mamografía de dos proyecciones y examen clínico de la mama (Fletcher y cols., 1993)				
Mujeres de 50 a 59 años	88%[1]84%[2]	88%[1]84%[2]	4%	NR
Mamografía de dos proyecciones y examen clínico de la mama (Chamberlain y cols., 1993)				
Mujeres de 45 a 64 años	88%[1]84%[2]	88%[1]84%[2]	6%	NR
Mamografía de dos proyecciones, examen clínico de la mama y termografía (Siedman y cols., 1987)				
Mujeres de 40 a 59 años	88%[1]84%[2]	NR	NR	NR

[1]Primera Ronda.
[2]Segunda Ronda. NR: no reportado.

TABLA 3.3. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC: "Management of Breast Cancer"

Guía	Management of Breast Cancer (2)
Autor y fecha de publicación:	Ministerio de Salud de Malasia, 2010
Fecha de búsqueda:	Febrero de 2010

Lugar en el que se realizó: Malasia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama	Mamografía	1.Mortalidad 2.Características operativas	La mamografía puede ser desempeñada bienalmente en mujeres de 50 a 74 años de edad. (Nivel de recomendación Grado A). La tamización de cáncer de mama usando mamografía en mujeres con riesgo bajo e intermedio, de 40 a 49 años de edad, no debería ser ofrecida rutinariamente. (Nivel de recomendación Grado A). A mujeres de 40 a 49 años de edad no debería negárseles la tamización con mamografía si ellas desean hacérsela. (Nivel de recomendación Grado C).	**Mortalidad**	
				En la revisión sistemática de la literatura de Cochrane de ocho ensayos clínicos aleatorizados (n=600000) comparando los efectos de la tamización con mamografía se encontró que en tres ensayos clínicos, con adecuada aleatorización, no se observó una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama a 13 años de seguimiento (RR 0.90, IC 95% 0.79-1.02); mientras 4 ensayos con inadecuada aleatorización mostraron una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama (RR 0.75, IC 95% 0.67-0.83). El RR agrupado para los siete ensayos fue 0.81, IC 95% 0.74-0.87. Los ensayos con adecuada aleatorización no encontraron un efecto de la tamización en la mortalidad por cáncer, incluyendo el cáncer de mama, después de 10 años de seguimiento (RR 1.02, IC 95% 0.95-1.10) o en la mortalidad por todas las causas después de 13 años de seguimiento (RR 0.99, IC 95% 0.95-1.03). La revisión sistemática concluyó que la tamización probablemente reduce la mortalidad por cáncer de mama. Como el efecto fue bajo en los ensayos adecuadamente aleatorizados un estimado razonable es una reducción del 15% correspondiente a una reducción del riesgo de 0.05%. La tamización llevó a 30% de sobrediagnóstico y sobretratamiento o a un incremento en el riesgo absoluto del 0.5%de la mortalidad. No es claro si la tamización hace más bien que daño (7).	Nivel I
				Los resultados del Ontario Health Technology Assessment incluyeron cinco evaluaciones de tecnología sanitaria, dos reportes de laU.S. Preventive Services Task Force (USPSTF por su sigla en inglés), una revisión sistemática de la literatura de Cochrane y ocho ensayos clínicos aleatorizados y mostró que la tamización por mamografía en mujeres de 40 a 49 años en riesgo promedio de cáncer de mama no es efectiva al reducir la mortalidad (8).	Nivel I

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
				Elmore y cols., 2005(9) revisaron la tamización para cáncer de mama en la comunidad y nuevas modalidades de tamización. Los resultados de su revisión sistemática demostraron reducciones significativas del 20% al 35% en mortalidad de cáncer de mama para mujeres de edades de 50 a 69 años y ligeramente menos en mujeres de 40 a 49 años en 14 años de seguimiento.	Nivel I
				Características operativas	
				Resultados de siete programas de tamización basados en la población, en los Estados Unidos en 463372 tamizaciones por mamografía, revelaron una sensibilidad global de 75% y especificidad de 92.3%. La resonancia magnética no ha sido estudiada en la población general como herramienta de tamización. Este estudio concluyó que en la comunidad, la mamografía permanece como la principal herramienta de tamización y el examen clínico de la mama y el autoexamen de la mama son menos efectivos.	
				Otros	
				Una revisión sistemática reciente de la USPSTF (10) recomendó la tamización con mamografía para mujeres de 50 a 74 años. La decisión de iniciar tamización con mamografía bienal de manera regular antes de la edad de 50 años debería ser individual y tener en cuenta el contexto del paciente, incluyendo sus valores en relación con los beneficios y daños específicos. La evidencia fue insuficiente para evaluar los beneficios y daños adicionales de la tamización con mamografía en mujeres de 75 años de edad, así como los beneficios y daños adicionales de la mamografía digital o la resonancia magnética en lugar de la mamografía de film como modalidades de tamización para el cáncer de mama.	Nivel I
				Los resultados de la evaluación del papel de varias modalidades de imagen usadas en la tamización y diagnóstico de cáncer de mama revelaron que la mamografía es la única técnica de imagen que ha tenido un impacto significativo en la tamización de individuos	Nivel III

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
				asintomáticos para cáncer de mama. El ultrasonido y la resonancia magnética de la mama son frecuentemente usados junto con la mamografía en la planeación del tratamiento y en la estadificación pero no para la tamización (11).	

1. Grados de recomendación modificados del sistema de la Red intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés).
2. Niveles de evidencia propuestos de acuerdo con en US/Canadian Preventive Services Task Force.

TABLA 3.4. Perfil de evidencia para tamización en población general,estudio: "Screening for breast cancer with mammography (Review)"

Estudio: Screening for breast cancer with mammography (Review) (12)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura
Autor y fecha de publicación: Gøtzche y Nielsen,2011
Fecha de búsqueda: Noviembre de 2008

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama	Tamización con mamografía comparada contra no tamización	1.Mortalidad por cáncerde mama 2.Mortalidad por cáncer 3.Mortalidad por todas las causas.	Se identificaron 8 ensayos elegibles: Canada 1980 (13-17), Edinburgh 1978 (18-20), Göteborg 1982 (21, 22), Malmö 1976 (23), New York 1963 (24-28), Stockholm 1981(29-32), Two County 1977 (33-36) y UK age trial 1991(37, 38). Se incluyeron 600.000 mujeres en el análisis. Tres ensayos con adecuada aleatorización no mostraron una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama en 13 años de seguimiento (RR 0.90, IC 95% 0.79-1.02). Cuatro ensayos con aleatorización inadecuada mostraron una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama con un RR de 0.75, IC 95% 0.67-0.83, después de 13 años. El RR para todos los ensayos fue 0.81, IC 95% 0.72-0.90, después de 7 años y 0.81, IC 95% 0.74-0.87, después de 13 años. Se encontró que la mortalidad por cáncer de mama no fue un desenlace confiable el cual estuvo sesgado a favor de la tamización debido a la mala clasificación diferencial de la causa de muerte. Los ensayos con aleatorización adecuada no mostraron un efecto de la tamización en la mortalidad por cáncer, incluyendo el cáncer de mama después de 10 años (RR 1.02, IC 95% 0.95-1.10) o en la mortalidad por todas las causas después de 13 años (RR 0.99, IC 95% 0.95-1.03). El número de tumorectomías y mastectomías fue significativamente mayor en los grupos tamizados (RR 1.31, IC 95% 1.22-1.42) en dos ensayos adecuadamente aleatorizados que midieron este desenlace. Así mismo incrementó el uso de la radioterapia. Los autores concluyen que la tamización probablemente reduce la mortalidad por cáncer de mama. Como el efecto fue más bajo en ensayos adecuadamente aleatorizados una estimación razonable es una reducción del 15% correspondiente a una reducción del riesgo absoluto de 0.05%. La tamización llevó a un 30% de	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			sobrediagnóstico y sobretratamiento o a un incremento del riesgo absoluto de 0.5%. Es decir, por cada 2000 mujeres tamizadas en 10 años, una prolongará su vida,10 mujeres saludables serán tratadas inecesariamente y 200 mujeres experimentarán importante malestar psicológico por muchos meses debido a los falsos positivos.	

TABLA 3.5. Perfil de evidencia GRADE comparando el grupo de tamización con mamografía y el grupo control (sin mamografía) en mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Gøtzche y Nielsen, 2011)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad por cáncer de mama, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976, UK age trial 1991) (seguimiento 7 años)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	244/119897 (0.2%)	384/173061 (0.22%)	RR 0.93 (0.79 - 1.09)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982a, Göteborg 1982b, Kopparberg 1977, Malmö II 1978, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 7 años)												
7	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	314/177915 (0.18%)	363/145454 (0.25%)	RR 0.71 (0.61 - 0.83)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama, todos los ensayos (seguimiento 7 años)												
11	Ensayos aleatorizados	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	558/297812 (0.19%)	747/318515 (0.23%)	RR 0.81 (0.72 - 0.9)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976, UK age trial 1991) (seguimiento 13 años)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	404/119504 (0.34%)	572/172649 (0.33%)	RR 0.90 (0.79 - 1.02)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982, Kopparberg 1977, New York 1963, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 13 años)												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	633/170048 (0.37%)	746/136889 (0.54%)	RR 0.75 (0.67 - 0.83)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama, todos los ensayos (seguimiento 13 años)												
9	Ensayos aleatorizados	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1037/289552 (0.36%)	1318/309538 (0.43%)	RR 0.81 (0.74 - 0.87)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier cáncer, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1451/66013 (2.2%)	1427/66105 (2.2%)	RR 1.02 (0.95 - 1.1)	0 más per 1000 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier cáncer, ensayos con aleatorización inadecuada (Kopparberg 1977, New York 1963, Östergötland 1978)												
3	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1967/108324 (1.8%)	1640/87547 (1.9%)	RR 0.99 (0.93 - 1.06)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global, ensayos adecuadamente aleatorizados, (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976, UK age trial 1991) (seguimiento 7 años)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3149/119897 (2.6%)	4190/173061 (2.4%)	RR 0.98 (0.94 - 1.06)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad global, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982a, Göteborg 1982b, Kopparberg 1977, Malmö II 1978, New York 1963, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 7 años)												
7	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	serious[3]	No serias	No seria	Ninguna	8433/178805 (4.7%)	6472/146172 (4.4%)	RR 0.99 (0.96 - 1.02)	0 menos por 1000 (de 2 menos a 1 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global, ensayos adecuadamente aleatorizados, (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976, UK age trial 1991) (seguimiento 13 años)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4644/119897 (3.9%)	5671/173061 (3.3%)	RR 0.99 (0.95 - 1.03)	0 menos por 1000 (de 2 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad global, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982a, Kopparberg 1977, New York 1963, Östergötland 1978) (seguimiento 13 años)												
4	Ensayos	Muy	serious[4]	No serias	No seria	Ninguna	14355/128749	11839/116119	RR 0.99	1 menos por	⊕OOO	CRÍTICO

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados	serio[1]					(11.1%)	(10.2%)	(0.97 - 1.01)	1000 (de 3 menos a 1 más)	MUY BAJA	
Número de mastectomías y tumorectomías, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1424/66167 (2.2%)	1083/66154 (1.6%)	RR 1.31 (1.22 - 1.42)	5 más por 1000 (de 4 más a 7 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Número de mastectomías y tumorectomías, ensayos con aleatorización inadecuada (Kopparberg 1977, Stockholm 1981)												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	981/79369 (1.2%)	336/38789 (0.87%)	RR 1.42 (1.26 - 1.61)	4 más por 1000 (de 2 más a 5 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de mastectomías y tumorectomías, todos los ensayos												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2405/145536 (1.7%)	1419/104943 (1.4%)	RR 1.35 (1.26 - 1.44)	5 más por 1000 (de 4 más a 6 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de mastectomías, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	804/66167 (1.2%)	672/66154 (1%)	RR 1.20 (1.08 - 1.32)	2 más por 1000 (de 1 más a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Número de mastectomías, ensayos con aleatorización inadecuada (Kopparberg 1977, Stockholm 1981)												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	738/79369 (0.93%)	297/38789 (0.77%)	RR 1.21 (1.06 - 1.38)	2 más por 1000 (de 0 más a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de mastectomías, todos los ensayos												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1542/145536 (1.1%)	969/104943 (0.92%)	RR 1.20 (1.11 - 1.3)	2 más por 1000 (de 1 más a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con radioterapia, ensayos adecuadamente aleatorizados (Malmö 1976)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria[5]	Ninguna	260/21242 (1.2%)	209/21244 (0.98%)	RR 1.24 (1.04 - 1.49)	2 más por 1000 (de 0 más a 5 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con radioterapia, ensayos con aleatorización inadecuada (Kopparberg 1977)												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria[5]	Ninguna	433/39051 (1.1%)	149/18846 (0.79%)	RR 1.40 (1.17 - 1.69)	3 más por 1000 (de 1 más a 5 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con radioterapia, todos los ensayos												
2	Ensayo aleatorizado	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	693/60293 (1.1%)	358/40090 (0.89%)	RR 1.32 (1.16 - 1.5)	3 más por 1000 (de 1 más a 4 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con quimioterapia, ensayos adecuadamente aleatorizados (Malmö 1976)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	serious[6]	Ninguna	26/21242 (0.12%)	41/21244 (0.19%)	RR 0.63 (0.39 - 1.04)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con quimioterapia, ensayos con aleatorización inadecuada (Kopparberg 1977)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	serious[7]	Ninguna	226/39051 (0.58%)	103/18846 (0.55%)	RR 1.06 (0.84 - 1.34)	0 más por 1000 (de 1 menos a 2 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con quimioterapia, todos los ensayos												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio[2]	No seria	No serias	serious[8]	Ninguna	252/60293 (0.42%)	144/40090 (0.36%)	RR 0.96 (0.78 - 1.19)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con hormonoterapia, ensayos adecuadamente aleatorizados (Malmö 1976)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	serious[9]	Ninguna	80/21242 (0.38%)	99/21244 (0.47%)	RR 0.81 (0.6 - 1.08)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con hormonoterapia, ensayos con aleatorización inadecuada (Kopparberg 1977)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	serious[8]	Ninguna	8/39051 (0.02%)	13/18846 (0.07%)	RR 0.30 (0.12 - 0.72)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Número de mujeres tratadas con hormonoterapia, todos los ensayos												
2	Ensayos	Muy	No seria	No serias	serious[8]	Ninguna	88/60293	112/40090	RR 0.73	1 menos por	⊕OOO	CRÍTICO

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados	serio[2]					(0.15%)	(0.28%)	(0.55 - 0.96)	1000 (de 0 menos a 1 menos)	MUY BAJA	
Número de cánceres, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Canada 1980b, Malmö 1976, UK age trial 1991)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1956/119903 (1.6%)	1960/173076 (1.1%)	RR 1.25 (1.18 - 1.34)	3 más por 1000 (de 2 más a 4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Número de cánceres, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982a, Stockholm 1981, Two County 1977)												
3	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1950/129122 (1.5%)	1049/90145 (1.2%)	RR 1.33 (1.24 - 1.44)	4 más por 1000 (de 3 más a 5 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de cánceres, todos los ensayos												
7	Ensayos aleatorizados	Muy serio[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	3906/249025 (1.6%)	3009/263221 (1.1%)	RR 1.29 (1.23 - 1.35)	3 más por 1000 (de 3 más a 4 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1] Los autores de esta revisión consideran que estos ensayos tienen una aleatorización inadecuada y sesgo de mala clasificación diferencial.
[2] El riesgo de sesgo se debe a la inclusión de ensayos con aleatorización inadecuada.
[3] Hay heterogeneidad entre los estudios: χ^2=13.75, gl=6, p=0.03. I^2=56%.
[4] Hay heterogeneidad entre los estudios: χ^2=15.66, gl=3, p=0.001. I^2=81%.
[5] Como se reporta un solo estudio no se presenta prueba de heterogeneidad.
[6] El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[7] El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable. El número de eventos es menor a 300.
[8] El número de eventos es menor a 300.
[9] El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable. El número de eventos es menor a 300.

Edad de inicio de tamización en la población general

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Mamografía a los 40 años	Mamografía a los 50 años	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (9) Características operativas (7)

			Número de biopsias (6) Tasa de cáncer de intervalo(6) Tasa de recall [rellamado] (5)

Tabla 3.6. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC: "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement"

Guía: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)
Autor y fecha de publicación: U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF), 2009
Fecha de búsqueda: Diciembre de 2008
Lugar en el que se realizó: Estados Unidos

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Mujeres sin cáncer de mama pre-existente, consideradas de no alto riesgo (con base en una extensa pesquisa sobre historia familiar de cáncer y otros antecedentes personales y alteraciones genéticas)	Mamografía	1.Mortalidad por cancer de mama 2.Daños asociados a la tamización con mamografía 3.Dolor durante los procedimientos 4.Respuestas Psicológicas 5.Falsos positivos 6.Falsos Negativos, Imágenes adicionales, biopsias 7.Sobrediagnóstico	No se recomienda la tamización de rutina con mamografía en mujeres de 40-49 años de edad. La decisión de iniciar tamización regular con mamografía cada dos años antes de los 50 años debe ser individual y debe tener en cuenta el contexto del paciente incluyendo sus valores en relación con beneficios y daños. (Grado C). Se recomienda la tamización de rutina con mamografía cada dos años para mujeres entre los 50 y los 74 años de edad. (Grado C). La evidencia actual es insuficiente para evaluar los beneficios y daños adicionales de la tamización con mamografía en en mujeres de 75 o más años. (Declaración I). La evidencia actual es insuficiente para evaluar los beneficios y daños adicionales de la mamografía digital o resonancia magnética en lugar de la mamografía	**Mortalidad por cáncer de mama:**	
				El metananálisis llevado a cabo por la USPSTF, basado en 8 ensayos clínicos aleatorizados, mostró en mujeres de 39 a 49 años un RR de 0.85, IC 95% 0.75-0.96(16, 28, 40-42). El número de mujeres a las que se les realizaría mamografía de tamización para evitar una muerte por cáncer de mama (NNI) es de 1904 a lo largo de varias rondas de tamización que variaron por estudio, de 2 a 9 y de 11 a 20 años,con un intervalo de credibilidad (Icr) al 95% de 929-6378. En mujeres mayores de 70 años de edad el RR fue 1.12, IC 95% 0.73-1.72, mientras que para mujeres de 50 a 59 años de edad fue 0.86, IC 95% 0.75 a 0.99(16, 41, 43) con un NNI de 1339,ICr 95% 322 -7455. Para mujeres de 60 a 69 años de edad, el RR agrupado fue 0.68, IC 95% 0.54-0.87 (41) con un NNI de 377, ICr 95% 230-1050.	Adecuada
				Daños asociados a la tamización con mamografía	
				Una revisión sistemática de la literatura incluyó estudios sobre terapia de radiación, radiación diagnóstica y radiación de bomba atómica para predecir riesgo de cáncer de mama;se encontraron resultados inconsistentes en la radiación de bajas dosis. El RR en estudios de altas dosis asumió valores entre 1.33 y 11.39 para exposiciones de 0.3 a 43.4 Gy (44).	Pobre calidada buena calidad

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
			análoga como modalidades de tamización para cáncer de mama (37). (Declaración I).	**Dolor durante los procedimientos**	
				Una revisión sistemática de la literatura de 22 estudios sobre dolor y malestar asociado con la mamografía indicó que las mujeres experimentan dolor durante el procedimiento (1% a 77%) pero pocas lo consideran un disuasivo de futura tamización (44).	Pobre calidada buena calidad
				Respuestas psicológicas	
				Una revisión sistemática de 54 estudios, en su mayoría de cohorte, encontró que en varios estudios las mujeres tuvieron ansiedad a pesar de eventuales resultados negativos, mientras que algunas solo mostraron ansiedad transitoria. Algunos estudios no encontraron diferencias en los niveles de ansiedad de mujeres con mamografía inicial negativa y mujeres con resultados falsos positivos (45). Una revisión sistemática sobre el efecto de resultados falsos positivos en mujeres de 40 o más años encontró que dichos resultados no tuvieron un efecto consistente en ansiedad y depresión general en la mayoría de las mujeres, pero sí incrementó el malestar, la aprehensión y la ansiedad específica de cáncer de mama (46).	Pobre calidada buena calidad
				Falsos positivos, falsos negativos, Imágenes adicionales, biopsias	
				Las probabilidad de un falso positivo en la tamización fue estimada entre 0.9% y 6.5% en un meta-análisis (47). El riesgo acumulado para resultados falsos positivos fue estimado entre 21% y 49% después de 10 mamografías para mujeres en general (48-50)yhasta 56% para mujeres de 40-49 años (50). Datos del Breast Cancer Surveillance Consortium indican que los resultados falsos positivos son más comunes en mujeres de 40-49 años (97.8 por 1000 mujeres por ronda de tamización). Los falsos negativos ocurren menos en mujeres entre los 40 y 49 años (1.0 por 1000 mujeres por ronda de tamización). Tasas de imágenes adicionales son más comunes en mujeres entre los 40 a 49 años (84.3 por 1000 mujeres por ronda de tamización) y disminuyen con la edad, mientras que las tasas de biopsias son más bajas entre mujeres entre 40 y 49 años (9.3 por	Pobre calidada buena calidad

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
				1000 mujerespor ronda de tamización) y aumentan con la edad. Por cada caso de cáncer invasivo detectado por mamografía de tamización en mujeres entre los 40 y 49 años, 556 tienen mamografía, 47 tienen imágenes adicionales y 5 tienen biopsias (51, 52).	
				Sobrediagnóstico	
				En cinco ensayos clínicos aleatorizados en los que el grupo control no recibió tamización, el exceso absoluto de incidencia acumulada de cáncer de mama invasivo e in situ atribuido a un sobrediagnóstico en las mujeres asignadas aleatoriamente a la tamización con mamografía estuvo entre 0.07 y 0.73 por 1000 mujeres año (53). Datos obtenidos de estudios sobre programas de tamización en Italia, Dinamarca, Noruega y Suecia indican que las tasas de sobrediagnóstico varían desde menos del 1% (54-56) hasta el 30% (57) estando la mayoría entre 1% y 10%.	Pobre calidada buena calidad

[1]Gradación de las recomendaciones de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (58, 59).
[2]Niveles de evidencia de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (60).

TABLA 3.7. Perfil de evidencia GRADE comparando tamización con el grupo de tamización con mamografía y el grupo control (sin mamografía) por grupos de edad de inicio en mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis incluido en la guías de práctica clínica de la USPSTF)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 39 a 49 años (HIP 1986, Köpparberg 1977, CNBSS-1 2002, Malmö 2002, Stockholm 2002, Östergötland 2002, Gothenberg 2003, Age 2006)												
8	Ensayos aleatorizados	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	448/152300 (0.29%)	625/195919 (0.32%)	RR 0.85 (0.75 - 0.96)[2]	0 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 50 a 59 años (CNBSS-1 2002, Stockholm 2002, Malmö 2002, Swedish Two -County Trial (dos ensayos), Gothenberg 2003)												
6	Ensayos aleatorizados	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.86 (0.75 -	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
									0.99)[2]			
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 60 a 69 años (Malmö 2002, Östergötland 2002)												
2	Ensayos aleatorizados	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.68 (0.54 - 0.87)[2]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 70 a 74 años (Östergötland 2002)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio[1]	No seria	No serias	serious3	Ninguna	NR	NR	RR 1.12 (0.73 - 1.72)[2]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICO

[1] Los autores de la revisión consideran que la calidad de los estudios es buena y que son consistentes (aunque no reportan pruebas de heterogeneidad).
[2] Se reporta un Intervalo de Credibilidad (ICr)
[3] El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

Tabla 3.8. Perfil de evidencia GRADE comparando tamización con mamografía y el grupo control (sin mamografía) en mujeres 50 años o más y mujeres menores de 50 años sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Gøtzche y Nielsen,2011)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Malmö 1976, UK age trial 1991) (seguimiento 7 años)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	171/87079 (0.2%)	301/140254 (0.2%)	RR 0.94 (0.78 - 1.14)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982, Kopparberg 1977, Malmö II 1978, New York 1963, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 7 años)												
6	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	serious[2]	Ninguna	117/70030 (0.17%)	121/59005 (0.21%)	RR 0.81 (0.63 - 1.05)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 0 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, todos los ensayos (seguimiento 7 años)												
9	Ensayos	Muy	No seria	No serias	No seria	Ninguna	288/157109	422/199259	RR 0.89	0 menos por	⊕⊕OO	CRÍTICO

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados	serio[3]					(0.18%)	(0.21%)	(0.77 - 1.04)	1000 (de 0 menos a 0 más)	BAJA	
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Malmö 1976, UK age trial 1991) (seguimiento 13 años)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	serious[4]	Ninguna	218/82756 (0.26%)	375/135941 (0.28%)	RR 0.87 (0.73 - 1.03)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982, Kopparberg 1977, New York 1963, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 13 años)												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	167/60150 (0.28%)	192/50664 (0.38%)	RR 0.80 (0.64 - 0.98)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, todos los ensayos (seguimiento 13 años)												
8	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	385/142906 (0.27%)	567/186605 (0.3%)	RR 0.84 (0.73 - 0.96)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres con al menos 50 años, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Malmö 1976) (seguimiento 7 años)												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	serious[4]	Ninguna	73/32818 (0.22%)	83/32807 (0.25%)	RR 0.88 (0.64 - 1.2)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres con al menos 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982, Kopparberg 1977, New York 1963, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 7 años)												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	207/109678 (0.19%)	246/85741 (0.29%)	RR 0.67 (0.56 - 0.81)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres con al menos 50 años, todos los ensayos (seguimiento 7 años)												
7	Ensayos aleatorizados	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	280/142496 (0.2%)	329/118548 (0.28%)	RR 0.72 (0.62 - 0.85)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 1	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
										menos)		
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres con al menos 50 años, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Malmö 1976) (seguimiento 13 años)												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	186/37141 (0.5%)	197/37120 (0.53%)	RR 0.94 (0.77 - 1.15)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres con al menos 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982, Kopparberg 1977, New York 1963, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 13 años)												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	413/109143 (0.38%)	504/85470 (0.59%)	RR 0.70 (0.62 - 0.8)	2 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama en mujeres con al menos 50 años, todos los ensayos (seguimiento 13 años)												
7	Ensayos aleatorizados	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	599/146284 (0.41%)	701/122590 (0.57%)	RR 0.77 (0.69 - 0.86)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres menores de 50 años, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, UK age trial 1991) (seguimiento 7 años)												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1119/79098 (1.4%)	2131/132172 (1.6%)	RR 0.97 (0.9 - 1.04)	0 menos por 1000 (de 2 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres menores de 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982a, Kopparberg 1977, Malmö II 1978, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 7 años)												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	serious[5]	No serias	No seria	Ninguna	1246/54616 (2.3%)	958/45040 (2.1%)	RR 1.07 (0.98 - 1.16)	1 más por 1000 (de 0 menos a 3 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres menores de 50 años, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980a, Malmö 1976, UK age trial 1991) (seguimiento 13 años)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1549/83085 (1.9%)	2558/136239 (1.9%)	RR 0.98 (0.92 - 1.04)	0 menos por 1000 (de 2 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres menores de 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982a, Kopparberg 1977, Östergötland 1978) (seguimiento 13 años)												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamización con mamografía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
3	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	983/31659 (3.1%)	931/29685 (3.1%)	RR 1 (0.92 - 1.1)	0 menos por 1000 (de 3 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres con al menos 50 años, ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980b) (seguimiento 7 años)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	253/19711 (1.3%)	250/19694 (1.3%)	RR 1.01 (0.85 - 1.2)	0 más por 1000 (de 2 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres con al menos 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Göteborg 1982b, Kopparberg 1977, Stockholm 1981, Östergötland 1978) (seguimiento 7 años)												
4	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8713/92184 (9.5%)	6406/69335 (9.2%)	RR 0.97 (0.94 - 1)	3 menos por 1000 (de 6 menos a 0 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres con al menos 50 años , ensayos adecuadamente aleatorizados (Canada 1980b, Malmö 1976) (seguimiento 13 años)												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3085/36812 (8.4%)	3113/36822 (8.5%)	RR 1 (0.95 - 1.04)	0 menos por 1000 (de 4 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad global en mujeres con al menos 50 años, ensayos con aleatorización inadecuada (Kopparberg 1977, Östergötland 1978) (seguimiento 13 años)												
2	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	10289/57575 (17.9%)	7057/40686 (17.3%)	RR 0.99 (0.97 - 1.02)	2 menos por 1000 (de 5 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Estos ensayos tienen una aleatorización inadecuada.
[2] El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable. El número de eventos es menor a 300.
[3] El riesgo de sesgo se debe a la inclusión de ensayos con aleatorización inadecuada.
[4] El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[5] Hay heterogeneidad entre los estudios: χ^2=10, gl=4, p=0.04. I^2=60%.

Intervalo de tiempo entre estrategias de tamización

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace

Población asintomática con examen clínico normal	Mamografia anual	Mamografia bianual	Diagnóstico temprano (9) Tasa de cáncer de intervalo (9) Mortalidad (7) Tasa de rellamado (6) Número de biopsias (6)

TABLA 3.9. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia"

Guía: Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (1)
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2006
Fecha de búsqueda: Mayo de2006
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Mujeres sin diagnóstico de cáncer de mama	Mamografía anual	Mortalidad por cáncer de mama	Se recomienda realizar tamización de oportunidad (no organizada) mediante mamografía de dos proyecciones,cada dos años en mujeresasintomáticas de 50 a 69 años de edad, siempre incluido dentro de un programa de detección, diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer de mama.	Hay discrepancia respecto a la periodicidad de la mamografía. El consenso de Brasilrecomienda la mamografía con una periodicidad máxima de 2 años para las mujeres entre 50 y 69 años y anual para las de alto riesgo clínico a partir de los 35 años (61).La Asociación Norteamericana de Cáncer en ausencia de evidencia, muestra que es posible que las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama se beneficien con la iniciación temprana de la tamización y a intervalos cortos de tiempo (62).	4

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 3.10. Perfil de evidencia para tamización en población general , GPC "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement"

Guía: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)
Autor y fecha de publicación: U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF), 2009
Fecha de búsqueda: Diciembre de 2008
Lugar en el que se realizó: Estasos Unidos

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Mujeres sin cáncer de mama pre-existente, consideradas de no alto riesgo (con base en una extensa pesquisa sobre historia familiar de cáncer y otros antecendentes personales y alteraciones genéticas)	Mamografía anual	Mortalidad por cáncer de mama.	La decisión de iniciar mamografía de tamización en forma regular y bienal antes de los 50 años de edad debe ser individual y tener en cuenta el contexto del paciente incluyendo sus valores en relación con beneficios y daños. (Grado C). Se recomienda la mamografía de tamización bienal para mujeres entre 50 y 74 años de edad. (Grado C).	En 2003 la Sociedad Americana de Cáncer (ACS por su sigla en inglés) recomendó realizar anualmente mamografía a partir de los 40 años(63). La Asociación Médica Americana y el NCCN realizaron una recomendación en el mismo sentido en 2009(64, 65). En 2001 el Canadian Task Force on Preventive Health Carerecomendó mamografía entre 1 y 2 años a partir de los 40 años e incluyó el examen clínico entre 1 y 3 años para mujeres entre 50 y 69 años(66). En 2003 el American College of Obstetrics and Gynecology recomendó mamografía entre 1 y 2 años para mujeres entre 40 y 49 años y anualmente para mujeres a partir de los 50 años(67). En 2009 la Organización Mundial de la Salud recomendó mamografía entre 1 y 2 años para mujeres entre 50 y 69 años(68).	No reportado

[1]Gradación de las recomendaciones de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (58, 59).
[2]Niveles de evidencia de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (60).

Examen clínico de la mama

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Examen clínico de la mama	Mamografía No hacer nada	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (8) Características operativas (8)

TABLA 3.11. Perfil de evidencia para examen clínico de la mama, GPC "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia"

Guía: Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia(69)
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2006

Fecha de búsqueda: Mayo de 2006
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama	Examen clínico de la mama	1.Mortalidad 2.Características operativas	Se recomienda la realización del examen clínico de la mama como parte del examen clínico general de la mujer, por lo menos una vez al año con un método estandarizado y por parte de médicos debidamente entrenados, asegurando la referencia inmediata y oportuna a un sistema de diagnóstico adecuado, en el evento de haber detectado lesiones sospechosas. Se recomienda la implementación de escenarios para la enseñanza del examen clínico de la mama, con el fin de generalizar y estandarizar la técnica.	**Mortalidad**	
				El estudio canadiense (17) , realizado en mujeres de 50 a 59 años no encontró diferencias en mortalidad, y detección de carcinoma invasivo, entre examen clínico estandarizado anual con duración de 10 a 15 minutos más mamografía cada dos años frente a examen clínico anual solamente.	1+
				Un análisis secundario del ensayo clínico controlado suecoDe los Condados (Weiss, 2003) (70), encontró que el examen clínico podría conferir una reducción del 11% en la mortalidad, equivalente a la mitad de la observada con mamografía, además una reducción significativa en el número de ganglios positivos.	3
				Características operativas	
				Un metanálisis de ensayos clínicos mostró sensibilidad del 54% (IC 95% 48-60) y una especificidad del 94% (IC 95% 90 - 97%). Estos datos son provenientes de evidencia indirecta (71).	1-
				En un ensayo clínico (Pisani y cols., 2006)(72) , se encontró una sensibilidad 53.2% en el examen clínico anual y 39.8% en el examen bienal y se documentó una frecuencia mayor de estadios tempranos en mujeres examinadas.	1-

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés).

TABLA 3.12. Perfil de evidencia para examen clínico de la mama , GPC "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement"

Guía: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)
Autor y fecha de publicación: U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF), 2009
Fecha de búsqueda: Diciembre de 2008
Lugar en el que se realizó: Estados Unidos

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Mujeres sin cáncer de mama pre-existente, consideradas de no alto riesgo (con base en una extensa pesquisa sobre historia familiar de cáncer y otros antecendentes personales y alteraciones genéticas)	Examen clínico de la mama	1.Mortalidad por cancer de mama 2.Mortalidad global	La evidencia actual es insuficiente para evaluar los beneficios y daños adicionales delexamen clínico de la mama independientemente de la tamización con mamografía en mujeres de 40 años de edad o mayores. (Declaración I).	El ensayo Canadian Breast National Screening Study-2 (CBNSS-2) comparó la mamografía y examen clínico de la mama con el examen clínico de la mama solo pero no encontró diferencias en la mortalidad entre esas dos aproximaciones (17). Un ensayo conducido en Filipinas con el fin de comparar el examen clínico de la mama con no tamización fue descontinuado después de una ronda de tamización debido a la pobre aceptación de la comunidad por lo que sus resultados no son concluyentes (72). Existen dos ensayos en curso en Egipto (73) y en la India (74). En el estudio piloto de El Cairo 1.2% de las mujeres que tuvieron examen clínico de la mama tuvieron subsecuentes procedimientos con resultados benignos (73).	Pobre

[1]Gradación de las recomendaciones de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (58, 59).
[2]Niveles de evidencia de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (60).

TABLA 3.13. Perfil de evidencia para examen clínico de la mama, estudio "Clinical Breast Examination: Preliminary Results from a Cluster Randomized Controlled Trial in India"

Estudio: Clinical Breast Examination: Preliminary Results from a Cluster Randomized Controlled Trial in India(74).
Tipo de estudio: Ensayo por conglomerados
Autor y fecha de publicación: Sankaranarayanan y cols., 2011
Lugar en el que se realizó: India

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres entre 30 y 69 años con mamas intactas y sin antecedentes de cáncer	Examen clínico de la mama	Mortalidad por cáncer de mama	Se completó la primera ronda trianual de examen clínico de la mama en 275 conglomerados que incluyeron 115652 mujeres de 39 a 69 años. La intervención fue asignada aleatoriamente, así: 133 conglomerados, 55.844 mujeres, en el grupo examen clínico y 142 conglomerados, 59808 mujeres en el grupo control. Sensibilidad del examen clínico: 51.7% (IC 95% 38.2-65)	No determinado porque es un reporte de resultados preliminares.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
mamario			Especificidad: 94.3% (IC 95% 94.1-94.5). Falsos positivos: 5.7% (IC 95% 5.5-5.9). Valor Predictivo Positivo (VPP): 1.% (IC 95% 0.7-1.5)	

TABLA 3.14. Perfil de evidencia GRADE comparando tamización el grupo examen clínico de la mamay el grupo control en mujeres entre 30 y 69 años sin diagnóstico previo de cáncer de mama (Ensayo por conglomerados – resultados preliminares; Sankaranarayanan y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparacionesindirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Examen clínico	Control	Valor P	Absoluto		
Cáncer de mama												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	80	63	NR	NC	NC	CRÍTICO
Tamaño del tumor ≤2cm												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	15 (18.8%)	4 (6.3%)	0.030	NC	NC	CRÍTICO
Ganglio patológico negativo												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	40 (50%)	22 (34.9%)	0.071	NC	NC	CRÍTICO
Cáncer de mama en estado temprano												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	35 (43.8%)	16 (25.4%)	0.023	NC	NC	CRÍTICO
Cáncer de mama en estado avanzado												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	36 (45%)	43 (68.3%)	0.005	NC	NC	CRÍTICO
Receptor de estrógeno positivo												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	28 (35%)	23 (36.5%)	0.85	NC	NC	CRÍTICO
Tratamiento recibido (Cirugía)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	61 (76.3%)	50 (79.4%)	0.66	NC	NC	CRÍTICO
Tratamiento recibido (Radioterapia)												
1	Ensayo	NR	NR	NR	NR	Ninguna	39 (48.8%)	27 (42.9%)	0.48	NC	NC	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparacionesindirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Examen clínico	Control	Valor P	Absoluto		
	aleatorizado[1]											
Tratamiento recibido (Quimioterapia)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	61 (76.3%)	46 (73%)	0.66	NC	NC	CRÍTICO
Tratamiento recibido (Terapia hormonal)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	24 (30%)	20 (31.7%)	0.82	NC	NC	CRÍTICO
Tratamiento (Cirugía conservadora)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	14 (17.5%)	3 (4.8%)	0.019	NC	NC	CRÍTICO
Tratamiento recibido (Terapia hormonal)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	24 (30%)	20 (31.7%)	0.82	-	NC	CRÍTICO
Tasa de incidencia ajustada por edad para cáncer en estados tempranos (IIA o menos)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	18.8 X 100.000 mujeres	8.1 X 100.000 mujeres	-	-	NC	CRÍTICO
Tasa de incidencia ajustada por edad para cáncer en estados avanzados (IIB o más)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	NR	NR	NR	NR	Ninguna	19.6 X 100.000 mujeres	21.7X 100.000 mujeres	-	-	NC	CRÍTICO

NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

Autoexamen de la mama

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población general	Autoexamen	Nada	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (8) Características operativas (8)

TABLA 3.15. Perfil de evidencia para autoexamen de mama, GPC "Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia"

Guía: Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia (1)
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2006
Fecha de búsqueda: Mayo de2006
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama	Autoexamen de la mama	1.Mortalidad 2.Características operativas	No se recomienda el autoexamen como un método de tamización. Si este se promociona se debe hacer dentro de una estrategia de detección temprana que incluya el examen clínico y la mamografía y su promoción debe darse como un elemento de autoconocimiento de la forma normal de las mamas, de sensibilización y de concientización.	**Mortalidad**	
				Dos ensayos clínicos controlados en ShanGPC(75) y San Petersburgo (Rusia) (76) no lograron demostrar un efecto en la reducción del riesgo de morir por cáncer de mama, además se incrementó el número de biopsias innecesarias atribuibles a dicha actividad.	1+
				En su revisión sistemática Gøtzsche, 2004(77) concluyó que no hubo diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de mama entre quienes practicaron y no el autoexamen: RR 1.05, IC 95% 0.9-1.24.	1-
				En la revisión sistemática de Hackshaw, 2003(78) se encontró un resultado similar al anterior: RR 1.01 , IC 95% 0.92-1.12).	1-
				Caracterísiticas operativas	
				Pobre sensibilidad (20%-30%). El aumento de la misma por medio de métodos educativos aumenta la sensibilidad pero disminuye la especificidad e incrementafalsos positivos, solicitud de servicios y biopsias adicionales negativas (79, 80).	2++ y 1+

[11]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 3.16. Perfil de evidencia para autoexamen de la mama, GPC "Management of Breast Cancer"

Guía Management of Breast Cancer (2)
Autor y fecha de publicación: Ministerio de Salud de Malasia, 2010

Fecha de búsqueda: Febrero de 2010
Lugar en el que se realizó: Malasia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama	Autoexamen	Mortalidad	El autoexamen de mama se recomienda para concientizar a las mujeres con riesgo más que como una prueba de tamización. (Grado C). Sin embargo, a las mujeres quecontinúan con autoexamen o desean que se les enseñe la técnica debería informárseles sobre la falta de evidencia a partir de los dos principales estudios para que ellas puedan tomar una decisión informada.	Una Revisión Sistemática deCochrane de dos grandes estudios de base poblacional (Rusia y Shanghai) (79) (N = 388.535) comparó el autoexamen regular y el examen clínico de la mama. No se encontró diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de mama (RR 1.05, IC 95% 0.90-1.24). En Rusia, se encontraron más cánceres de mama en el grupo de autoexamen que en el grupo control (RR 1.24, IC 95% 1.09-1.41). En Shanghai el RR fue 0.97,IC 95% 0.88-1.06). Casi el doble de biopsias (n = 3.406) con resultados benignos se realizaron en los grupos de tamización en comparación con los grupos control, N = 1856, RR 1.88, IC 95%: 1.77-1.99. La revisión concluyó que estos dos ensayos grandes no sugieren un efecto beneficioso de la detección del autoexamen y sugieren un aumento del dañoen términos de aumento del número de lesiones benignas identificados y biopsias (79). Los autores concluyeron que la detección por autoexameno el examen físicono debe ser recomendada.	I

[1]Grados de evidencia modificados del sistema de la Red intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés).
[2]Niveles de evidencia propuestos de acuerdo con en US/Canadian Preventive Services Task Force.

TABLA 3.17. Perfil de evidencia para autoexamen de la mama, GPC "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement"

Estudio: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Service Task Force Recommendation Statement (39)
Tipo de estudio: U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF), 2009
Autor y fecha de publicación: Diciembre de 2008
Fecha de búsqueda: Estados Unidos

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Mujeres sin cáncer de mama pre-existente,	Autoexamen de la mama versus no hacer nada	1.Mortalidad por cancer de mama 2.Mortalidad	No recomienda que los clínicos enseñen a las mujeres cómo realizar el autoexamen de la mama. (Grado C).	El estudio de Rusia no encontró reducción de la mortalidad por todas las causas: RR 1.07, IC 95% 0.88-1.29. Más mujeres asignadas aleatoriamente al grupo de autoexamen de la mama tuvieron biopsias con resultados benignos: RR 2.05, IC	Rusia: Baja adherencia y datos inconsistentes

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
consideradas de no alto riesgo (con base en una extensa pesquisa sobre historia familiar de cáncer y otros antecendentes personales y alteraciones genéticas)		global		95% 1.80-2.33 (81).El estudio de Shanghaino mostró diferencias en la mortalidad por cáncer de mama: RR 1.03,IC 95% 0.81-1.31 y más mujeres asignadas al grupo de autoexamen de la mama tuvieron biopsias con resultados benignos: RR 1.57, IC 95% 1.48-1.68(75). Un estudio de cohorte retrospectiva de 27421 mujeres de 40 años o más en Estados Unidos mostró que las mujeres que realizaron autoexamen de la mama más frecuente y con mayor duración tuvieron una mayor probabilidad de mamografía o ultrasonografía diagnóstica que las que realizaron el examen menos frecuente y con menor duración (82).	reportados. ShanGPC:Buena

[1]Gradación de las recomendaciones de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (58, 59).
[2]Niveles de evidencia de acuerdo con el sistema empleado por la U.S. Preventive Services Task Force (60).

Actualización

Se incluyó el metanálisis de Gøtzche y Köster, 2008(79).

TABLA 3.18. Perfil de evidencia GRADE comparando el grupo de tamización con autoexamen y el grupo control en mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama y quienes no están en alto riesgo (Revisión sistemática de la literatura; Gøtzche y Köster, 2008)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Autoexamen	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad por cáncer de mama (Rusia 1999, ShanGPC 2002)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	292/190291 (0.15%)	295/197844 (0.15%)	RR 1.05 (0.9 - 1.24)	0 más por 1000 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cáncer de mama identificado (Rusia 1999)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	493/57712 (0.85%)	446/64759 (0.69%)	RR 1.24 (1.09 - 1.41)	2 más por 1000 (de 1 más a 3 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cáncer de mama identificado (ShanGPC 2002)												
1	Ensayo	No serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	864/132979	896/133085	RR 0.97	0 menos por	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Autoexamen	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado						(0.65%)	(0.67%)	(0.88 - 1.06)	1000 (de 1 menos a 0 más)	ALTA	
Carcinoma in situ (Rusia 1999, ShanGPC 2002)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	38/190691 (0.02%)	29/197844 (0.01%)	RR 1.32 (0.82 - 2.14)	0 más por 1000 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tumores TI 2 cms. o menos (Rusia 1999)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna	109/57712 (0.19%)	78/64759 (0.12%)	RR 1.57 (1.17 - 2.1)	1 más por 1000 (de 0 más a 1 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tumores TI 2 cms. o menos (ShanGPC 2002)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	385/132979 (0.29%)	370/133085 (0.28%)	RR 1.04 (0.9 - 1.2)	0 más por 1000 (de 0 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Número de biopsias tanto benignas como con cáncer (Rusia 1999, ShanGPC 2002)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4765/190691 (2.5%)	3195/197844 (1.6%)	RR 1.53 (1.47 - 1.6)	9 más por 1000 (de 8 más a 10 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Número total de biopsias de mama con histología benigna (Rusia 1999, ShanGPC 2002)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3406/190691 (1.8%)	1856/197844 (0.94%)	RR 1.88 (1.77 - 1.99)	8 más por 1000 (de 7 más a 9 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1] De acuerdo con los autores de la revisión no es claro si hubo ocultamiento de la aleatorización en los dos estudios. En el estudio de Rusia no se reporta la comparabilidad en línea de base entre los grupos y tampoco el cegamiento en la evaluación de desenlaces. Las diferencias en mortalidad total en el estudio de ShanGPC pueden indicar falta de balance en línea de base.
[2] De acuerdo con los autores de la revisión no es claro si hubo ocultamiento de la aleatorización. No se reporta la comparabilidad en línea de base entre los grupos y tampoco el cegamiento en la evaluación de desenlaces. Hay declaraciones conflictivas en las distintas publicaciones en relación con el número de mujeres aleatorizadas y el número de mujeres analizadas en St Petersburg.
[3] De acuerdo con los autores de la revisión no es claro si hubo ocultamiento de la aleatorización. Las diferencias en mortalidad total en el estudio de ShanGPC pueden indicar falta de balance en línea de base. El método de aleatorización no fue descrito.
[4] El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable. El número de eventos es menor a 300.
[5] El número de eventos es menor a 300.

Referencias

1. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Bogotá: INC; 2006.
2. Ministry of Health Malaysia. Management of breast cancer. Malaysia: Academy of Medicine of Malaysia; 2010.
3. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2001 (4):CD001877. PubMed PMID: 11687128. eng.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies.Breast Cancer Screening. IARC handbooks of cancer prevention, vol 7. Lyon, France2002.
5. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. Ann Intern Med. 2002; ; 137:344-6.
6. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med. 2003 Feb;138(3):168-75. PubMed PMID: 12558355. eng.
7. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD001877. PubMed PMID: 19821284. eng.
8. Medical Advisory Secretariat. Screening Mammography for Women Aged 40 to 49 Years at Average Risk for Breast Cancer. Ontario Health Technology Assessment Series. 2007;7(1).
9. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA. 2005 Mar;293(10):1245-56. PubMed PMID: 15755947. Pubmed Central PMCID: PMC3149836. eng.
10. Agency for Healthcare Research and Quality. The Guide to Clinical Preventive Services recommendations of the US Preventive Task Force gov2009. (internet communication at 12 Feb 2010 http://epssahrq).
11. Prasad SN, Houserkova D. The role of various modalities in breast imaging. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2007 Dec;151(2):209-18. PubMed PMID: 18345253. eng.
12. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2011 (1):CD001877. PubMed PMID: 21249649. eng.
13. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. CMAJ. 1992 Nov;147(10):1459-76. PubMed PMID: 1423087. Pubmed Central PMCID: PMC1336543. eng.
14. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. CMAJ. 1992 Nov;147(10):1477-88. PubMed PMID: 1423088. Pubmed Central PMCID: PMC1336544. eng.
15. Miller AB. Canadian National Breast Screening Study: response. CMAJ. 1993 Nov;149(10):1374-5. PubMed PMID: 8221414. Pubmed Central PMCID: PMC1485893. eng.
16. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. Ann Intern Med. 2002 Sep;137(5 Part 1):305-12. PubMed PMID: 12204013. eng.
17. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. J Natl Cancer Inst. 2000 Sep;92(18):1490-9. PubMed PMID: 10995804. eng.
18. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest APM, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. The Lancet. 1999;353(9168):1903-8. PubMed PMID: S0140-6736(98)07413-3.
19. Benjamin DJ. The efficacy of surgical treatment of breast cancer. Med Hypotheses. 1996 Nov;47(5):389-97. PubMed PMID: 8951803. eng.
20. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. Lancet. 1990 Feb;335(8684):241-6. PubMed PMID: 1967717. eng.
21. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet. 1993 Apr;341(8851):973-8. PubMed PMID: 8096941. eng.
22. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. Cancer. 1997 Dec;80(11):2091-9. PubMed PMID: 9392331. eng.
23. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. BMJ. 1988 Oct;297(6654):943-8. PubMed PMID: 3142562. Pubmed Central PMCID: PMC1834636. eng.
24. Aron JL, Prorok PC. An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study. Int J Epidemiol. 1986 Mar;15(1):36-43. PubMed PMID: 3957541. eng.
25. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. Cancer. 1977 Jun;39(6 Suppl):2772-82. PubMed PMID: 326378. eng.
26. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr. 1997 (22):27-30. PubMed PMID: 9709271. eng.
27. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Prospects for eliminating racial differences in breast cancer survival rates. Am J Public Health. 1982 Oct;72(10):1142-5. PubMed PMID: 7114338. Pubmed Central PMCID: PMC1650189. eng.
28. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. J Natl Cancer Inst. 1986 Aug;77(2):317-20. PubMed PMID: 3461193. eng.
29. Frisell J, Eklund G, Nilsson R, Hellström L, Somell A. Additional value of fine-needle aspiration biopsy in a mammographic screening trial. Br J Surg. 1989 Aug;76(8):840-3. PubMed PMID: 2765842. eng.

30. Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. Breast Cancer Res Treat. 1997 Sep;45(3):263-70. PubMed PMID: 9386870. eng.
31. Frisell J, Glas U, Hellström L, Somell A. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. Breast Cancer Res Treat. 1986;8(1):45-54. PubMed PMID: 3790749. eng.
32. Frisell J, Eklund G, Hellström L, Glas U, Somell A. The Stockholm breast cancer screening trial--5-year results and stage at discovery. Breast Cancer Res Treat. 1989 Jan;13(1):79-87. PubMed PMID: 2706329. eng.
33. Tabar L F, Day NE. The results of periodic one-view mammographic screening in Sweden. Part 2: Evaluation of the results. In: AB M, editor. Screening for breast cancer. Toronto: Hans Huber; 1988. p. 39-44.
34. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. J Med Screen. 1995;2(2):94-8. PubMed PMID: 7497163. eng.
35. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. J Epidemiol Community Health. 1989 Jun;43(2):107-14. PubMed PMID: 2512366. Pubmed Central PMCID: PMC1052811. eng.
36. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. Swiss Surg. 1999;5(5):199-204. PubMed PMID: 10546517. eng.
37. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Dec;368(9552):2053-60. PubMed PMID: 17161727. eng.
38. Moss S, Thomas I, Evans A, Thomas B, Johns L, Group TM. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: results of screening in the first 10 years. Br J Cancer. 2005 Mar;92(5):949-54. PubMed PMID: 15726102. Pubmed Central PMCID: PMC2361899. eng.
39. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009 Nov;151(10):727-37, W237-42. PubMed PMID: 19920273. Pubmed Central PMCID: PMC2972726. eng.
40. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer. 1995 May;75(10):2507-17. PubMed PMID: 7736395. eng.
41. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet. 2002 Mar;359(9310):909-19. PubMed PMID: 11918907. eng.
42. Bjurstam N, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. Cancer. 2003 May;97(10):2387-96. PubMed PMID: 12733136. eng.
43. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am. 2000 Jul;38(4):625-51. PubMed PMID: 10943268. eng.
44. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2007 Apr;146(7):516-26. PubMed PMID: 17404354. eng.
45. Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. Psychooncology. 2005 Nov;14(11):917-38. PubMed PMID: 15786514. eng.
46. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. Ann Intern Med. 2007 Apr;146(7):502-10. PubMed PMID: 17404352. eng.
47. Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography: a meta-analysis. Am J Prev Med. 1998 Feb;14(2):143-53. PubMed PMID: 9631167. eng.
48. Olivotto IA, Kan L, Coldman AJ. False positive rate of screening mammography. N Engl J Med. 1998 Aug;339(8):560; author reply 3. PubMed PMID: 9714619. eng.
49. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. Cancer. 2004 Oct;101(7):1501-7. PubMed PMID: 15378474. eng.
50. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. N Engl J Med. 1998 Apr;338(16):1089-96. PubMed PMID: 9545356. eng.
51. National Cancer Institutte. Breast Cancer Surveillance Consortium.[cited 14 September 2009]. Available from: http://breastscreening.cancer.gov/.
52. Ballard-Barbash R, Taplin SH, Yankaskas BC, Ernster VL, Rosenberg RD, Carney PA, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium: a national mammography screening and outcomes database. AJR Am J Roentgenol. 1997 Oct;169(4):1001-8. PubMed PMID: 9308451. eng.
53. Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. Breast Cancer Res. 2005;7(5):230-4. PubMed PMID: 16168145. Pubmed Central PMCID: PMC1242166. eng.
54. Paci E, Miccinesi G, Puliti D, Baldazzi P, De Lisi V, Falcini F, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. Breast Cancer Res. 2006;8(6):R68. PubMed PMID: 17147789. Pubmed Central PMCID: PMC1797026. eng.
55. Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. Breast J. 2006 2006 Jul-Aug;12(4):338-42. PubMed PMID: 16848843. eng.
56. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, Vitak B, Bjurstam N, Björneld L, et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. Breast Cancer Res. 2005;7(6):258-65. PubMed PMID: 16457701. Pubmed Central PMCID: PMC1410738. eng.
57. Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. BMJ. 2004 Apr;328(7445):921-4. PubMed PMID: 15013948. Pubmed Central PMCID: PMC390204. eng.
58. *U.S. Preventive Services Task Force Grade Definitions. May 2008. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/grades.htm*
59. Force UPST. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009 Nov;151(10):716-26, W-236. PubMed PMID: 19920272. eng.

60. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001 Apr;20(3 Suppl):21-35. PubMed PMID: 11306229. eng.
61. Instituto Nacional de Câncer. Controlo do Câncer de Mama. Documento de Consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
62. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin. 2003 2003 May-Jun;53(3):141-69. PubMed PMID: 12809408. eng.
63. American Cancer Society A. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009 [cited 2009 25 September]. Available from: www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp.
64. Association. AM. H-525.993. Mammography Screening in Asymptomatic Women Forty Years and Older. Chicago: American Medical Association, (AMA). 2002 [cited 2009 25 September]. Available from: www.ama-assn.org/ama/no-index/about-ama/9060.shtml.
65. National Comprehensive Cancer Network N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, v.1.2009 [Registration Required]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2009 [cited 2009 25 september]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp on 25 September 2009.
66. Ringash J, Care CTFoPH. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. CMAJ. 2001 Feb;164(4):469-76. PubMed PMID: 11233866. Pubmed Central PMCID: PMC80774. eng.
67. Gynecologists AACoOa. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 42, April 2003. Breast cancer screening. Obstet Gynecol. 2003 Apr;101(4):821-31. PubMed PMID: 12685457. eng.
68. World Health Organization W. Screening for Breast Cancer Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2009 8 september]. Available from: www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html.
69. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia. Bogotá: 2010.
70. Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. Breast J. 2003 2003 May-Jun;9 Suppl 2:S86-9. PubMed PMID: 12713502. eng.
71. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? JAMA. 1999 Oct;282(13):1270-80. PubMed PMID: 10517431. eng.
72. Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, Esteban D, Gibson L, Munson M, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. Int J Cancer. 2006 Jan;118(1):149-54. PubMed PMID: 16049976. eng.
73. Boulos S, Gadallah M, Neguib S, Essam E, Youssef A, Costa A, et al. Breast screening in the emerging world: high prevalence of breast cancer in Cairo. Breast. 2005 Oct;14(5):340-6. PubMed PMID: 16131468. eng.
74. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Prabhakar J, Augustine P, et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. J Natl Cancer Inst. 2011 Oct;103(19):1476-80. PubMed PMID: 21862730. eng.
75. DB T. Randomized Trial of Breast Self Examination In ShanGPC: Final Results. J Natl Cancer Inst. 2002;Gao DL:1445-47.
76. V.F. S. The role of breast self examination in early breast cancer detection. 1999;8:498-502.
77. Gøtzsche PC. On the benefits and harms of screening for breast cancer. Int J Epidemiol. 2004 Feb;33(1):56-64; discussion 9-73. PubMed PMID: 15075145. eng.
78. Hackshaw A. EUSOMA review of mammography screening. Ann Oncol. 2003 Aug;14(8):1193-5. PubMed PMID: 12881375. eng.
79. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self examination or clinical examination for early detection of breast cancer (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 (2):Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.
80. Harvey BJ, Miller AB, Baines CJ, Corey PN. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. CMAJ. 1997 Nov;157(9):1205-12. PubMed PMID: 9361639. Pubmed Central PMCID: PMC1228347. eng.
81. Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM, Protsenko SA, Kharikova RS, Seleznev IK, et al. [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. Vopr Onkol. 2003;49(4):434-41. PubMed PMID: 14569932. rus.
82. Tu SP, Reisch LM, Taplin SH, Kreuter W, Elmore JG. Breast self-examination: self-reported frequency, quality, and associated outcomes. J Cancer Educ. 2006;21(3):175-81. PubMed PMID: 17371185. eng.
83. Kösters JP. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. In: . GP, editor.: Cochrane Collaboration; 2008.

Anexo 4

Tablas de evidencia de estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo

- *Tamización en población de alto riesgo*
- *Estrategias de manejo (mastectomía profiláctica, ooforectomía, quimoprevención) en población de alto riesgo*

Anexo 4. Tablas de evidencia de estrategias de detección temprana, seguimiento y manejo en población de alto riesgo

Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
6. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para realizar tamización para cáncer de mama en población de alto riesgo?	Adaptación y actualización	• Familial breast cancer The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006 (1) • Management of Breast Cancer (2)	• Granader y cols., 2008 (12) • Warner y cols., 2008 (9)	• American College of Radiology Imaging Network (ACRIN por su sigla en inglés), 2008 (13) y 2012 (14)
7. ¿Cuáles son las estrategias de manejo en mujeres de alto riesgo para cáncer de mama?	De novo		• Bermejo y cols., 2007 (24) • Rebbeck y cols., 2009 (25) • Lostumbo y cols., 2010 (26)	

Tamización en población de alto riesgo

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Mujeres con riesgo de presentar cáncer de mama	Mamografía, resonancia magnética, examen clínico, autoexamen	Comparación entre pruebas	Diagnóstico temprano (9) Mortalidad (9) Características operativas de las pruebas(7) Número de biopsias (6)

			Tasa de cáncer de intervalo (6) Tasa de recall [rellamado] (5)

TABLA 4.1.Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, GPC "Familial breast cancer The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care."

Guía: Familial breast cancer The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006 (1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service, 2009
Fecha de búsqueda: Noviembre de 2005
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Mujeres asintomáticas con un riesgo incrementado de cáncer de mama	Resonancia magnética o resonancia magnética más mamografía (digital o de film) comparada con mamografía (digital o de film)	1.Sensibilidad 2.Especificidad 3.Casos identificados 4.Valores predictivos positivos 5.Valores predictivos negativos 6.Número de biopsias 7.Tasa de rellamado	1. En mujeres con una mutación genética conocida debería ofrecerse vigilancia (surveillance) anual si ellas son: - Portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 con edad de 30-49 años. - Portadoras de mutación TP53 con 20 años o más. 2. Vigilancia con resonancia magnética debería ofrecerse anualmente a mujeres de 30-39 años en un riesgo de 10 años o mayor al 20% y a mujeres de 40-49 años en riesgo de 10 años o mayor al 20%, o a mujeres de 40-49 años con riesgo de 10 años o mayor al 12% cuando la mamografía ha mostrado un patrón de mamas densas. 3. A mujeresquienes no han sido evaluadas pero quienes tienen un alto chance de ser portadoras de la mutación genética BRCA1 o TP53 debería ofrecérseles vigilancia anual con resonancia magnética de los 30 a los 49 años, si ellas están en:	**MARIBS (Leach y cols., 2005)**(3) Estudio de cohorte de 649mujeres entre los 30 y 49 años con mutación BRCA1, BRCA2 o TP53 o fuerte historia familiar de cáncer de mama. La tamización anual de resonancia magnética y mamografía fue realizada entre 2 y 7 años (1881 tamizaciones). La sensibilidad fue significativamente más alta en la resonancia magnética que en la mamografía y esto fue más notorio en portadores de BRCA1 (13 cánceres). Los autores notaron que la resonancia magnética es capaz de detectar tumores más temprano en su desarrollo en comparación con la mamografía, aunque la mamografía es relativamente buena al detectar carcinoma ductal in situ (CDIS) en comparación con la resonancia magnética. A pesar de la tamización anual con las dos modalidades fueron identificados algunos tumores nodo positivo grandes. Todo el estudio muestra que la combinación de resonancia magnética con mamografía es el examen de tamización más efectivo para portadores de BRCA1 y BRCA2 y para la cohorte completa de alto riesgo estudiada aquí. Los autores también concluyeron que sus resultados sugieren que la tamización	No reportado

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
			- Un riesgo del 50% de portar alguna de esas mutaciones en una familia evaluada. - Un riesgo de 50% de portarla mutación BRCA1 o TP53 en una familia no evaluada o inconclusamente evaluada con al menos un chance del 60% de portar la mutaciónBRCA1 o TP53 (es decir, un riesgo del 30% de ser portadoras de la mutación).	con resonancia magnéticasería de mayor beneficio para los portadores BRCA1.	
				MRISC (Kriege y cols., 2004)(4) Estudio de cohorte con mujeres con riesgo de tiempo de vida para cáncer de mama de 15% o más. 1909 mujeres asintomáticas: 358 portadoras de mutación en línea germinal, 1052 en alto riesgo (riesgo acumulado a lo largo de la vida de 30-50%), 499 en riesgo moderado (riesgo acumulado a lo largo de la vida de 15-30%). La media de seguimiento fue 2.9 años. El estudio encontró que la sensibilidad de la resonancia magnética fue más alta que la de la mamografía, pero que la especificidad y el valor predictivo positivo fueron más bajos. La resonancia magnética detectó 20 cánceres (incluyendo un CDIS) que no fueron encontrados por la mamografía, y el estadio de esos canceres fue favorable, siendo 11 de los 19 tumores invasivos menores de 10 mm. El estudio también mostró que la mamografía tuvo una sensibilidad más alta que la resonancia magnética para detectar carcinoma ductal in situ (CDIS): 83% (cinco de seis canceres detectados) comparado con 17 % (uno de seis estudios) para la resonancia magnética. En este estudio, la tamización con resonancia magnética llevó a dos veces más exámenes adicionales comparados con la mamografía (420 versus 27) y tres veces más biopsias innecesarias (24 versus 7). Los autores concluyeron que la resonancia magnética puede detectar cáncer de mama en un estadio temprano en mujeres en riesgo de cáncer de mama.	No reportado
				Warner y cols., 2004(5) Estudio de cohorte de 236 mujeres asintomáticas con mutaciones BRCA1, BRCA2 con una a tres tamizaciones anuales. El estudio muestra que la adición de resonancia magnética	No reportado

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
				anual a la mamografía mejora la sensibilidad de la vigilancia para detectar cánceres de mama tempranos. Los autores sugieren que la mamografía parece ser una adición útil a la resonancia magnética para portadores de BRCA2 debido a la alta incidencia de carcinoma ductal in situ (CDIS) en este grupo.Los autores notan que las tasas de rellamado de la resonancia magnética disminuyeron de 26% en la primera ronda de tamización a 13% en la segunda ronda y a 10% en la tercera. Los autores concluyen que el estudio apoya el uso de la tamización basada en resonancia magnética para la vigilancia de cáncer de mama en portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2. Se requiere más investigación para demostrar si esta modalidad disminuye la mortalidad por cáncer de mama antes de recomendarse en su uso general.	
				Kuhl y cols., 2005(6) Estudio de cohorte de 529 mujeres asintomáticas portadoras (sospechosas o comprobadas) de un gen de susceptibilidad de cáncer de mama. Se completaron 1542 rondas de vigilancia (surveillance) con una media de seguimiento de 5.3 años. Este estudio encontró que la resonancia magnética tiene la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo más altos para la detección de cáncer invasivo e intraductal. La adición de la mamografía a la resonancia magnética no mejora la sensibilidad a un grado estadísticamente significativo. Los autores concluyen que comparada con la mamografía, la vigilancia con resonancia magnética permite un diagnóstico más temprano de cáncer de mama familiar y en un estadio más temprano. La especificidad de la resonancia magnética fue equivalente a la lograda con la mamografía, lo cual, sugieren los autores, es debido a lectores altamente experimentados usados en el estudio. El número de canceres en el subgrupo en moderado riesgo fue tan bajo para recomendar modalidades de vigilancia. Los hallazgos de este estudio llevan a los autores a recomendar	No reportado

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
				que la resonancia magnética debería ser una parte integral de la vigilancia para mujeres en alto riesgo familiar, particularmente en portadores de mutación, pero también para mujeres sin mutación documentada. Los autores también notan que se requiere más trabajo para evaluar la razón costo/beneficio de la mamografía y la resonancia magnética en portadores jóvenes de la mutación BRCA1 quienes pueden exhibir una radiosensibilidad incrementada.	
				International Breast resonancia magnética Consortium Working Group study (Lehman y cols., 2005)(7) Estudio prospectivo que comparó la tamización con resonancia magnética versus mamografía en 367 mujeres asintomáticas en alto riesgo con una edad de 25 o más años. Las limitaciones de este estudio son que solo una ronda de tamización fue emprendida y no fue llevado a cabo un seguimiento para identificar potenciales resultados falsos negativos de la resonancia magnética o diagnósticos demorados de esos con biopsias declinadas. Los autores concluyen que aunque la especificidad de la resonancia magnética ha sido cuestionada ellos encontraron que solo 5% de las mujeres experimentaron biopsias benignas y que el valor predictivo positivo de las biopsias realizadas fue 17%. Ellos recomiendan que la resonancia magnética debería ser considerada como un complemento de la mamografía.	No reportado

TABLA 4.2. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio MARIBS (Leach y cols., 2005)

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mamografía				
Todas las mujeres	40%	93%	10%	99%
BRCA1	23%	92%	9%	97%
BRCA2	50%	94%	32%	97%
Resonancia magnética				
Todas las mujeres	77%	81%	7%	99%
BRCA1	92%	79%	14%	100%

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
BRCA2	58%	82%	15%	97%
Mamografía y Resonancia magnética				
Todas las mujeres	94%	77%	7%	100%
BRCA1	92%	74%	11%	100%
BRCA2	92%	78%	18%	99%

TABLA 4.3. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio MRISC (Kriege y cols., 2004)

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mamografía	40	95	8	99
Resonancia magnética	71	90	7	100

TABLA 4.4. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio de Warner y cols., 2004

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mamografía				
Año 1	38	99.6	83	97
Año 2	43	100	100	97
Año 3	0	100	N/A	98
Total	36	99	88	97
Resonancia magnética				
Año 1	85	93	42	99
Año 2	71	97	56	98
Año 3	50	99	50	99
Total	77	95.4	46	99

TABLA 4.5. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio de Kuhl y cols., 2005

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mamografía				
Todas las mujeres	32.6	96.8	23.7	97.91
Riesgo 20%	50	96.5	21.4	99
Riesgo 20% - 40%	25	97.4	21.7	97.4
Portadores de mutación	25	96.9	28.6	96.8
Resonancia magnética				

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Todas las mujeres	90.7	97.2	50	99.7
Riesgo 20%	100	97.4	42.9	100
Riesgo 20% - 40%	100	97.7	55.6	100
Portadores de mutación	100	97.5	66.7	100
Mamografía y Resonancia magnética				
Todas las mujeres	93	96.1	42.1	99.7
Riesgo 20%	100	95.5	30	100
Riesgo 20% - 40%	100	97	51.2	100
Portadores de mutación	100	94.4	47.1	100

TABLA 4.6. Características operativas de las pruebas reportadas por la guía de NICE para el estudio International Breast resonancia magnética Consortium Working Group study (Lehman y cols., 2005)

Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mamografía	25	99	25	99
Resonancia magnética	100	95	17	100

TABLA 4.7.Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, GPC "Management of Breast Cancer"

Guía: Management of Breast Cancer (2)
Autor y fecha de publicación: Ministerio de Salud de Malasia, 2010
Fecha de búsqueda: Febrero de 2010
Lugar en el que se realizó: Malasia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Pacientes con alto riesgo de cáncer de mama : - Historia personal de cáncer de mama invasivo. - Carcinoma lobulillar in situ (LCIS) y Carcinoma ductal in situ	Resonancia magnética de la mama junto con mamografía	1.Sensibilidad 2.Especificidad 3.Razones de probabilidad	La tamización de mujeres en alto riesgo de cáncer de mama debe hacerse desde la edad de los 30 años con resonancia magnética y mamografía dado que esta combinación es más efectiva que la mamografía sola. (Grade B). No debería realizarse tamización con resonancia magnética en pacientes con carcinoma lobular e hiperplasia atípica	La revisión de Afonso en 49 artículos publicados entre 1989 y 2007 concluyó que entre las estrategias de tamización para mujeres en alto riesgo, la tamización con resonancia magnéticaadicionada a la mamografía debería ser recomendada para mujeres quienes alcanzan al menos uno de los criterios para definir el grupo alto riesgo (ver población). Debería iniciar anualmente a la edad de 30 años y continuar hasta cuando la mujer esté en buena salud, tal como se ha sugerido en muchas guías tales como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American	II-2

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
(DCIS). - Enfermedad de la mama benigna con hiperplasia atípica. - Radiaciónionizante de cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin, etc. - Portador de mutación genética BRCA1 y BRCA2. - Historia familiar significativa, es decir, familia en primer grado con cáncer de mama.			(Grade B).	Cancer Society (ACS) y U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) (8).	
				Basado en una revisión sistemática de 11 estudios no aleatorizados sobre sensibilidad, especificidad, razones de probabilidad y probabilidad post-test asociadas con la adición de resonancia magnética a la tamización con mamografía anual de mujeres en alto riesgo para cáncer de mama, Warnery cols., 2008 concluyeron que la tamización de la mujer en alto riesgo para cáncer de mama con resonancia magnética junto con mamografía puede descartar lesiones cancerosas mejor que la mamografía sola. La razón de probabilidad negativa y la probabilidad de una lesión BI-RADS- sospechosa (dados los hallazgos negativos en el test) y asumiendo una probabilidad pretest del 2%) fueron 0.70 (IC 95%: 0.59-0.82) y 1.4% (IC 95%: 1.2% - 1.6%) para la mamografía sola y 0.14 (IC 95%: 0.05-0.42) y 0.3% (IC 95%: 0.1%-0.8%) para la combinación de resonancia magnética más mamografía, usando un puntaje BI-RADS de 4 o más conforme la definición de positivo(9).	II-1
				Mientras el riesgo de tiempo de vida de cáncer de mama (lifetime risk) para mujeres diagnosticadas con carcinoma lobulillar in situ puede exceder el 20%, el riesgo de cáncer de mama invasivo es continuo y solamente moderado el riesgo en los 12 años siguiendo la excisión local. Solamente un estudio de tamización con resonancia magnética incluyó un grupo seleccionado de mujeres con carcinoma lobulillar in situel cual mostró un pequeño beneficio por encima de la mamografía sola en la detección del cáncer. Este beneficio no fue visto en pacientes con hiperplasia atípica (Saslow y cols., 2007(10))	II-3
				Los resultados de tamización con resonancia magnética para cáncer de mama en pacientes en alto riesgo con carcinoma lobulillar in situ e hiperplasia atípica, como fue revisado por Port y cols., 2007 mostraron que quienes tenían resonancias magnéticas fueron más jóvenes (p<0.001) con una más fuerte historia familiar de cáncer de	III

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
				mama (p=0.02). En pacientes tamizados con resonancia magnética, 55 biopsias fueron recomendadas en 46/182 (25%) de pacientes en los cuales 46/55 (84%) biopsias se basaron en hallazgos de la resonancia magnética sola. El campo global de la tamización con resonancia magnéticafue la detección de cáncer en 6/46 (13%) de las biopsias, 5/182 (3%) de los pacientes tamizados con resonancia magnética y 5/478 (1%) del total de resonancias magnéticas. Por lo tanto, la tamización con resonancia magnética generó más biopsias para una grande proporción de pacientes, y la detección facilitada de cáncer en solo un pequeño grupo de pacientes altamente seleccionadas con carcinoma lobulillar in situ (11).	

[1]Grados de evidencia modificados del sistema de la Red intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés).
[2]Niveles de evidencia propuestos de acuerdo con en US/Canadian Preventive Services Task Force.

TABLA 4.8.Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, estudio "MRI and Mammography Surveillance of Women atIncreased Risk for Breast Cancer:Recommendations Using an Evidence-based Approach"

Estudio:	MRI and Mammography Surveillance of Women atIncreased Risk for Breast Cancer:Recommendations Using an Evidence-based Approach(12)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática de la literatura
Autor y fecha de publicación:	Granader y cols., 2008
Fecha de búsqueda:	Agosto de 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
Mujeres en alto riesgo de cáncer de mama: mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2 o historia familiar fuerte de cáncer de mama	Resonancia magnéticacomparada con mamografía y Resonancia magnética más mamografía	1.Tasas de detección de cáncer (número de cánceres detectados por una modalidad de imagen específica dividida entre el número de eventos de tamización de esa modalidad) 2.Sensibilidad 3.Tasas de falsos positivos	El estándar de referencia fue el resultado de una patología siguiente a un resultado positivo en el test diagnóstico. Fueron incluidos 8 estudios: MARIBS (3), Kuh (6), Kriege (15), Stoutjesdijk (16), Lehman (7), Lehman (17), Warner (18), Warner (5) .En la tabla 1.12 y en la tabla 1.13 reportan las medidas incluyendo todas las pacientes sin discriminar por estatus BRCA (todos los estudios) y discriminado por estatus BRCA (sólo tres estudios de calidad 2 o más (MARIBS, Kuhl, Kriege)). Agregando todos los estudios la tamización con resonancia magnética tuvo la más alta tasa de detección de cáncer con mejor especificidad y menores falsos positivos comparados con la mamografía sola o con la combinación resonancia magnética más mamografía. Las características operativas de la resonancia magnética sola fueron mejores que las de la mamografía sola pero no diferentes de la combinación resonancia magnética más mamografía.	MARIBS, Kuhl, Kriege: 2b Stoutjesdijk, Lehman, Lehman: 3b Warner: 4

[1]Calidad de evidencia evaluada de acuerdo con los niveles de evidencia para dominios diagnósticos descritos en el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (CEBM por su sigla en inglés)(19): 2b: Estudios de cohorte exploratorios con buenos estándares de referencia, reglas de decisión clínica después de derivación, o validadas en muestras o bases de datos divididas; 3b: Estudios no consecutivos o sin estándares de referencia consistentemente aplicados; 4: Estudios de casos y controles o con estándares de referencia pobres o no aplicados independientemente.

TABLA 4.9. Tasa de detección de cáncer, falsos positivos y sensibilidad, sin discriminar por estatus BRCA (Todos los estudios incluidos, Granader y cols., 2008)

Test	Tasa de detección de cáncer	Sensibilidad	Tasa de falsos positivos
Resonancia magnética	0.020 (0.011 - 0.028)	0.966 (0.946 - 0.986)	0.095 (0.037 - 0.153)
Mamografía	0.007 (0.004 - 0.009)	0.375 (0.298 - 0.45)	0.041 (0.024 - 0.057)
Mamografía y Resonancia magnética	0.019 (0.010 - 0.029)	0.944 (0.896 - 0.992)	0.138 (0.039 - 0.237)

TABLA 4.10. Tasa de detección de cáncer, falsos positivos y sensibilidad, discriminando por estatus BRCA (incluyendo solo los estudios deMARIBS, Kuhl, Kriege; Granader y cols., 2008)

Test	Tasa de detección de cáncer	Sensibilidad	Tasa de falsos positivos
Resonancia magnética			
Sin mutación BRCA1 ó BRCA2	0.011 (0.003 - 0.019)	0.81 (0.69 - 0.92)	0.10 (0.03 - 0.18)
Con mutación BRCA1 ó BRCA2	0.027 (0.015 - 0.04)	0.84 (0.64 - 1.04)	0.10 (0.01 - 0.19)
Mamografía			
Sin mutación BRCA1 ó BRCA2	0.005 (0.002 - 0.008)	0.41 (0.30 - 0.53)	0.05 (0.03 - 0.06)
Con mutación BRCA1 ó BRCA2	0.01 (0.005 - 0.016)	0.33 (0.19 - 0.46)	0.05 (0.03 - 0.07)
Mamografía y Resonancia magnética			
Sin mutación BRCA1 ó BRCA2	0.012 (0.004 - 0.020)	0.95 (0.89 - 1.01)	0.14 (0.04 - 0.24)
Con mutación BRCA1 ó BRCA2	0.031 (0.018 - 0.045)	0.93 (0.85 - 1.01)	0.14 (0.04 - 0.24)

TABLA 4.11.Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, estudio "Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to ScreenWomen at High Risk for Breast Cancer"

Estudio:	Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to ScreenWomen at High Risk for Breast Cancer(9)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática de la literatura
Autor y fecha de publicación:	Warner y cols., 2008
Fecha de búsqueda:	Septiembre de 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres en alto riesgo de cáncer de mama[1]	Resonancia magnética más mamografía	Características operativas de las pruebas (sensibilidad, especificidad, razones de	No se identificaron ensayos clínicos. Se incluyeron 11 estudios prospectivos que compararon la resonancia magnética con la mamografía: Kuhl y cols. , 2005 (6), Kriege y cols., 2004 (4), Leach y cols., 2005 (3), Warner y cols., 2001 (18), Warner y cols., 2005 (5), Trecate y cols., 2006 (20), Hartman y cols., 2004 (21), Lehman y cols., 2005 (7), Sardanelli y cols., 2007 (22), Lehman y cols., 2007 (17), Hagen y cols. , 2007 (23). Con excepción del estudio de Hagen y cols., 2007, la tasa de cáncer de intervalo fue menor al 10% en los	Aunque se tuvieron en cuenta aspectos metodológicos que podrían

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		probabilidad, probabilidad post test y odds ratio diagnóstico).	estudios con más de una ronda de tamización.Más del 50% de los cánceres detectados fueron in situ o más grandes de 1 cm. 12 a 21% de los cánceres invasivos fueron nodo positivos. Todos los estudios consideraron el cáncer confirmado por biopsia como el resultado positivo final para el cálculo de la sensibilidad; sin embargo algunos tuvieron en cuenta BI-RADS de 3, 4 ó 5 y otros de 4 ó 5. La sensibilidad para la resonancia magnética fue más alta que para la mamografía usando cualquier criterio de positividad. La sensibilidad de la resonancia combinada con mamografía estuvo entre 80 y 100%, comparada con la mamografía sola (25-59%). En todos los estudios excepto en el de Kuhl, la especificidad fue más baja para la resonancia que para la mamografía. La especificidad de las dos pruebas combinadas estuvo entre 73 y 93%. El odds ratio diagnóstico más alto se observó en la combinación resonancia más mamografía: 124.8, IC 95%36.4-427.4. Considerando un puntaje BI-RADS igual o mayor a 4 como definición de positividad y una probabilidad pretest del 2%, la razón de probabilidades después de un resultado negativo para la combinación resonancia y mamografía fue 0.14 (IC 95%0.05-0.42) comparada con 0.7 (IC 95%0.59-0.82) para la mamografía sola. La razón de probabilidades positiva fue 16.4 (IC 95%11.1-24.1) para la combinación comparada con 24.8 (IC 95%11.6-53.0) para la mamografía sola.	sesgar los resultados tales como una doble lectura de las imágenes, no se reporta una evaluación de calidad.

[1]Alto riesgo definido como la presencia de una mutación BRCA1 o 2 conocida o en otro gen asociada con cáncer de mama hereditario; ser un familiar en primer grado no evaluado de una persona con tal mutación; tener una historia familiar consistente con un síndrome de cáncer de mama hereditario, carcinoma in situ atípico o lobulillar en previas biopsias; o radiación en el pecho antes de los 30 años y al menos en los 8 años previos.

TABLA 4.12. Características operativas, razones de probabilidad y odds ratio diagnóstico de los estudios incluidos en la revisión de Warner y cols., 2008

Test	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Razón de probabilidades positiva (IC 95%)	Razón de probabilidades negativa (IC 95%)	Probabilidad post test + (Rango)	Probabilidad post test - (Rango)	Odds ratio diagnóstico (IC 95%)
Mamografía							
Usando BI-RADS≥3	38 (37 - 41)	94.7 (93.0 - 96.5)	8.7 (4.4 - 17.5)	0.64 (0.55 - 0.75)	15.1 (8.2 - 26.3)	1.3 (1.1 - 1.5)	14.7 (6.1 - 35.6)
Usando BI-RADS≥4	32 (23 - 41)	98.5 (97.8 - 99.2)	24.8 (11.6 - 53)	0.7 (0.59 - 0.82)	33.6 (19.1 - 51.9)	1.4 (1.2 - 1.6)	38.5 (15.39 - 93.3)
Resonancia magnética							
Usando BI-RADS≥3	77 (70 - 84)	86.3 (80.9 - 91.7)	4.2 (3.0 - 5.9)	0.29 (0.21 - 0.41)	8 (5.8 - 10.8)	0.6 (0.4 - 0.8)	18.3 (11.7 - 28.37)
Usando BI-RADS≥4	75 (62 - 88)	96.1 (94.8 - 97.74)	16.6 (11.1 - 25)	0.22 (0.12 - 0.43)	25.3 (18.4 - 33.8)	0.4 (0.2 - 0.9)	88.7 (34.6 - 227.5)
Mamografía y Resonancia magnética							
Usando BI-RADS≥3	94 (90 - 97)	77.2 (74.7 - 79.7)	4.1 (3.6 - 4.7)	0.009 (0.04 - 0.23)	7.7 (6.8 - 8.7)	0.2 (0.08 - 0.4)	15.9 (17.5 - 120.9)
Usando BI-RADS≥4	84 (70 - 97)	95.2 (93.7 - 96.6)	16.4 (11.1 - 24.1)	0.14 (0.05 - 0.42)	25 (18.4 - 33)	0.3 (0.1 - 0.8)	124.8 (36.4 - 427.4)

TABLA 4.13.Perfil de evidencia para tamización en población de alto riesgo, estudio "Combined Screening With Ultrasound and Mammography versus Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer"

Estudio:	Combined Screening With Ultrasound and Mammography versus Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer(13)
Tipo de estudio:	Estudio de pruebas diagnósticas
Autor y fecha de publicación:	Berg y cols. en representación del grupo de investigadores ACRIN 6666, 2008
Lugar en el que se realizó:	USA

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
Mujeres de 25 años o másen elevado riesgo de cáncer de mama y parénquimaheterogéneamente o extremadamente denso en al menos un cuadrante (determinado por reporte mamográficoprevio o por revisión de mamografías previas)[2].	Combinación de Mamografía[3] más Ecografía comparada Mamografía sola	1.Rendimiento diagnóstico (proporción de mujeres con un resultado positivo en el test de tamización con un estándar de referencia positivo) 2.Sensibilidad 3.Especificidad 4.Exactitud diagnóstica (área bajo la curva de características operativas del receptor) 5. Valor predictivo positivo de recomendaciones de biopsia	Fueron reclutadas 2809 mujeres, de las cuales fueron elegibles 2725 (grupo total elegible)y 2637 tuvieron examen y estándar de referencia (cohorte de análisis).El orden de aplicación de los exámenes fue aleatorizado y el radiólogo fue cegado con respecto al resultado del otro examen. El estándar de referencia fue definido como una combinación de patología y seguimiento a 12 meses; este fue disponible para 2637 (96.8%) de las mujeres. No se observaron diferencias en línea de base entre el grupo total elegible y la cohorte de análisis. 40 de 2637 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer (1.5%), 39 de las cuales tuvieron cáncer de mama. Las características operativas se presentan en la tabla de resumen de resultados.	2++
			Mamografía sola	
			Permitió identificar 20 de los 40 cánceres: 5 de 6 carcinoma ductal in situ, 15 cánceres invasivos con un tamaño medio de 12 mm (IC 95% 9.9-18.2mm). El rendimiento diagnóstico fue 7.6 por 1000. La exactitud diagnóstica fue 0.78, IC 95% 0.67-0.87. Fueron diagnosticados con cáncer 21 de 276 participantes a quienes se recomendó evaluación adicional o biopsia (7.6%, IC 95% 4.8-11.4). Después de completar trabajo diagnóstico adicional a 84 se recomendó biopsia, de los cuales 19 tuvieron cáncer (22.6%, IC 95% 14.2-33).	
			Ecografía sola	
			Permitió identificar cáncer en 12 participantes: 1 carcinoma ductal in situ, 15 cánceres invasivos con un tamaño medio de 10 mm (IC 95% 6.0-19.1mm). El rendimiento diagnóstico fue 7.6 por 1000. La exactitud diagnóstica fue 0.80, IC 95% 0.70-0.88. Fueron diagnosticados con cáncer 22 de 337 participantes a quienes se recomendó evaluación adicional o biopsia (6.5%, IC 95% 4.1-9.7). Después de completar trabajo diagnóstico adicional a 235 se recomendó biopsia, de los cuales 21 tuvieron cáncer (8.9%, IC 95% 5.6-13.3).	
			Mamografía más ecografía	
			Permitió identificar cáncer en 31 participantes. El rendimiento diagnóstico fue 11.8 por 1000, es decir aumenta el rendimiento diagnóstico en 4.2 (IC 95% 1.1-7.2). La exactitud diagnóstica fue	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
			0.91, IC 95% 0.84-0.96. Fueron diagnosticados con cáncer 32 de 436 participantes a quienes se recomendó evaluación adicional o biopsia (7.3%, IC 95% 5.1-10.2). Después de completar trabajo diagnóstico adicional a 276 se recomendó biopsia, de los cuales 31 tuvieron cáncer (11.2%, IC 95% 7.8-15.6). La tasa de cáncer de intervalo fue 8 de 40 (20%) si se incluye el caso de melanoma ó 7 de 39 (18%) si no se incluye.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.
[2]El riesgo elevadofue determinado por personal del estudio; los factores de riesgo considerados fueron: historia personal de cáncer de mama; riesgo de tiempo de vida ≥25% en el modelo de GPCl o Claus; riesgo de 5 años en el modelo de GPCl ≥2.5% o ≥1.7% y mamas extremadamente densas; ADH, ALH, LCIS o papiloma atípico; mutación BRCA1 o BRCA2; radiación en el pecho, mediastinal o axilar.
[3]Se realizaron al menos dos vistas y se utilizó mamografía digital o de film.

TABLA 4.14. Características operativas de la mamografía y el ultrasonido en el estudio ACRIN 6666 publicado en el 2008, sin discriminar por BIRADS

Test	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor predictivo positivo (IC 95%)	Valor predictivo negativo (IC 95%)	Área bajo la curva (Probabilidad de malignidad) (IC 95%)	Rendimiento diagnóstico (IC 95%)
Mamografía más ultrasonido	77.5 (61.6-89.2)	89.41 (88.16 - 90.57)	10.1 (7.0 - 14.1)	99.61 (99.27 - 99.82)	0.90 (0.86 - 0.95)	11.8 (8 - 16.6)
Mamografía sola	50 (33.8-66.2)	95.53 (94.67 - 96.30)	14.7 (9.2 - 21.8)	99.20 (98.77 - 99.51)	0.68 (0.53 - 0.80)	7.6 (4.6 - 11.7)
Ultrasonido sólo	50.0 (33.8-66.2)	91.80 (90.67 - 92.82)	8.6 (5.3 - 13.0)	99.17 (98.72 - 99.49)	0.75 (0.62 - 0.85)	7.6 (4.6 - 11.7)

TABLA 4.15. Características operativas de la mamografía y el ultrasonido en el estudio ACRIN 6666 publicado en el 2008, discriminando por BIRADS

Test	Sensibilidad		Especificidad	Valor predictivo positivo
	Todos los cánceres	Cáncer invasivo		
Mamografía sola				
5 Altamente sugerente de malignidad	10	8.8	99.96	80
4C Sospecha moderada	20	20.6	99.77	57.1
4B Sospecha intermedia	37.5	32.4	98.81	32.6
4A Sospecha baja	50	44.1	95.53	14.7
2 Probablemente benigno	52.5	47.1	88.76	6.7

Test	Sensibilidad		Especificidad	Valor predictivo
2 Benigno	87.5	88.2	34.58	2
1 Negativo	100	100	0	1.5
Mamografía más ultrasonido				
5 Altamente sugerente de malignidad	12.5	11.8	99.96	83.3
4C Sospecha moderada	42.5	47.1	99.42	53.1
4B Sospecha intermedia	67.5	67.6	97.19	27
4A Sospecha baja	77.5	73.5	89.41	10.1
2 Probablemente benigno	87.5	85.3	74.12	5
2 Benigno	87.5	85.3	70.35	4.3
1 Negativo	100	100	0	1.5

TABLA 4.16.Perfil de evidencia paratamización en población de alto riesgo, estudio "Detection of Breast Cancer WIth Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women With Elevated Breast Cancer Risk"

Estudio:	Detection of Breast Cancer WIth Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women With Elevated Breast Cancer Risk (14)
Tipo de estudio:	Estudio de pruebas diagnósticas
Autor y fecha de publicación:	Berg y cols. en representación del grupo de investigadores ACRIN 6666, 2012
Fecha de búsqueda:	No aplica
Lugar en el que se realizó:	USA

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
Mujeres asintomáticas que asistieron a mamografía de rutina con tejido mamario extremadamente denso o con alguna heterogeneidad en el tejido mamario, con al menos un factor	Ecografía más Mamografía o Resonancia magnética más Mamografía.	1.Detección de cáncer 2.Sensibilidad, especificidad,Valor Predictivo Positivo 3 (VPP 3), biopsias, cáncer de intervalo	Un total de 2662 participantes que habían completado la primera mamografía y ecografía anual, 2493 completaron la segunda ronda y 2321 la tercera.Cercadel 29%fueron mujeres menores de 50 años y 23% premenopáusicas. Aproximadamente el 54% tenían historia personal de cáncer de mama Se excluyeron mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o con evidencia de enfermedad metastásica, signos o síntomas de enfermedad mamaria en los 12 meses anteriores o implantes mamarios. Para el subestudio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN): sin contraindicaciones para la realización de la RMN (marcapasos, clip de aneurismas, o cualquier otro implante metálico, peso mayor de 135 Kg, tasa de filtración glomerular <30 mL/min por 1.73 m^2 o estar en un régimen de diálisis. Para el reporte fue usado el sistema BI-RADS, evaluado con la escala 1: negativo, 2: benigno, 3: probablemente benigno, 4a: sospecha baja, 4b: sospecha intermedia, 4c: sospecha moderada y 5: altamente sugestivo de malignidad. Distribución de los factores de alto riesgo entre las participantes:	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
de riesgo para cáncer de mama			Factores primarios de riesgo BRCA1/2= 23 pacientes (0.9%) Irradiación anterior al tórax: 8 (0.3%) Historia personal de cáncer de mama: 1413 (53.1%) Modelo de riesgo de vida de GPCl más de 25%: 504 pacientes(19%) Modelo de riesgo a 5 años de GPCl:≥2,5%:406 15.3% Modelo de GPCl de riesgo a 5 años: ≥1.7 y mamas muy densas: 225 (8,5%) Hiperplasia lobulillar atípica o ductal atípica o neoplasia lobulillar in situ o lesión papilar atípica: 80(3%).	
			Detección de cáncer	
			En los tres años de duración del estudio se diagnostican 111 cánceres en 110 mujeres; 89 de ellos fueron invasivos, distribuidos así 59 canceres(53%) fueron detectados por mamografía y de estos 33 (30%) por mamografía sola, 32 casos (29%) por ecografía sola, 9 casos (8%) RMN sola,11 cánceres (10%) no fueron detectados por ningún examen. De los 32 cánceres detectados solo porultrasonido 30 (94%) eran invasivos con un tamaño promedio de 10 mm desde 2mm a 40 mm y 26 de 27 (96%) ganglios negativos. Del grupo de la resonancia 16 de 612 mujeres (2.6%) tenían cáncer, 12 de 16 (75%) cáncer invasivo, 9 de 16 (56%) vistas solo en RNM después de ecografía y mamografía negativas; 8 de 9 (89%) fueron invasivos con un tamaño medio de 8.5 mm con un rango de 1 a 25 mm, 7 fueron ganglios negativos. El número necesario de exámenes para detectar un cáncer fue 127 para la mamografía (IC 95% 99-167), 234 en la ecografía suplementaria(IC 95% 173-345) y 68 (IC 95% 39-286)para la RMN. El estudio de ecografía anual detectó un adicional de 3.7 cánceres por 1000 mujeres por año, cuando el examen se hizo añadido a la mamografía. La adición de la tamización con RMN incrementa el rendimiento para la detección de cáncer suplementario en 14.7 por 1000 mujeres (IC 95% 3.5-25.9 p=0.004) El número de tamizaciones necesario para detectar un cáncer fue de 127 (IC 95% 99-167) con mamografía;234 (IC 95% 173-345) con ecografía adicional y 68 (IC 95% 39-286) con RMN adicional después de mamografía y ecografía negativos.	
			Sensibilidad, Especificidad	
			De las 4814 tamizaciones que fueron realizadas en la segunda y tercera ronda, 75 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer. La sensibilidad combinada de mamografía más ecografía fue 57 de 75 (0.76, IC 95% 0.65-0.85) de incidencia en la tamización, mayor que la incidencia con mamografía sola que fue 39 de 75, (0.52, IC 95%0.40-0.64) diferencia estadísticamente significativa (p<0.001). La especificidad de la mamografía más ecografía fue 3987 de 4739 (0.84, IC 95% 0.83-0.85); más baja que	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
			la mamografía sola que fue de 4325 de 4739 (0.91, IC 95% 0.90-0.92). De las 612 participantes para RMN la sensibilidad aumentó de 7 a 16 (0.44, IC 95%0.20-0.70). La combinación de mamografía más ecografía fue 16 de 16 (1.00, IC 95% 0.79-1.00). La especificidad fue significativamente reducida de 390 a 596 (0.65, IC 95% 0.61-0.69). Después de RMN la combinación de mamografía más ecografía fue 503 de 596(0.84, IC 95% 0.81-0.87, p<0.001).	
			Biopsias adicionales	
			El Valor Predictivo Positivo 3 (VPP3)[2] resultado de combinar mamografía más ecografía fue 31 de 272 (0.11, IC 95% 0.08-0.16);para la primera ronda de tamización fue 55 de 339 (0.16, IC 95% 0.12-0.21)significativamente menor.	
			Cáncer de intervalo	
			De 20 mujeres con cáncer no detectado por mamografía o ultrasonido en las tres rondas anuales 9 mujeres en la corte de RM tuvieron cáncer detectado por RM.	
			Rendimiento de la ecografía en la detección adicional de cáncer	
			La ecografía adicional a la mamografía incrementa la detección de cáncer por cada ronda anual de tamización.La tasa de detección para el primer año fue de 5.3 cánceres por 1000 mujeres (IC 95% 2.1-8.4 p<0.001); 3.7 cánceres por 1000 mujeres en el segundo y tercer año (IC 95% 2.1-5.8 p<0.001)y un promedio de 4.3 para cada una de las tres rondas anuales de tamización.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.
[2]Definidopor los autores como la tasa de malignidad entre las mujeres con una prueba de tamización positiva que fueron llevadas a biopsia de la misma lesión.

TABLA 4.17 Características operativas de la mamografía y el ultrasonido en el estudio ACRIN 6666 publicado en el 2012

Características	Mamografía sola		Mamografía +ecografía		Diferencia entre mamografía + ecografía y mamografía sola		Ecografía sola	
	No. / total de mujeres	Estimador (IC 95%)	No. / total de mujeres	Estimador (IC 95%)	Estimador (IC 95%)	Valor P	No. / total de mujeres	Estimador (IC 95%)
Sensibilidad								
Primera ronda	20 / 36	55.6 (38.1 - 72.1)	34/36	94.4 (81.3 - 99.3)	38.9 (20.2 - 57.6)	< 0.001	24/36	66.7 (49.0 - 81.4)
Segunda y tercera ronda	39 / 75	52.0 (40.2 - 63.7)	57/75	76 (64.7 - 85.1)	24.0 (14.7 - 33.3)	< 0.001	34/75	45.3 (33.8 - 57.4)
Especificidad								

Características	Mamografía sola		Mamografía +ecografía		Diferencia entre mamografía + ecografía y mamografía sola		Ecografía sola	
	No. / total de mujeres	Estimador (IC 95%)	No. / total de mujeres	Estimador (IC 95%)	Estimador (IC 95%)	Valor P	No. / total de mujeres	Estimador (IC 95%)
Primera ronda	2337/2623	89.1 (87.8 - 90.3)	1950/2623	74.3 (72.6 - 76)	14.8 (- 16.3 a - 13.2)	< 0.001	2092/2623	79.8 (78.2 - 81.3)
Segunda y tercera ronda	4325/4739	91.3 (90.4 - 92.1)	3987/4739	84.1 (83.1 - 85.2)	- 7.1(- 8.0 a- 6.3)	< 0.001	4258/4739	89.9 (89.0 - 90.7)
Tasa de rellamado								
Primera ronda	306/2659	11.5 (10.3 - 12.8)	707/2659	26.6(24.9 - 28.3)	15.1 (13.5 - 16.6)	< 0.001	555/2659	20.9 (19.3 - 22.5)
Segunda y tercera ronda	453/4814	9.4 (8.6 - 10.3)	809/4814	16.8 (15.8 - 17.9)	7.4 (6.6 - 8.2)	< 0.001	515/4814	10.7 (9.8 - 11.6)
Área bajo la curva								
Primera ronda	-	0.74 (0.63 - 0.84)	-	0.94 (0.89 - 0.99)	0.20 (0.10 - 0.30)	< 0.001	-	0.76 (0.66 - 0.87)
Segunda ronda	-	0.75 (0.65 - 0.86)	-	0.89 (0.82 - 0.97)	0.14 (0.03 - 0.25)	0.01	-	0.71 (0.58 - 0.84)
Tercera ronda	-	0.72 (0.64 - 0.81)	-	0.82 (0.74 - 0.89)	0.10 (0.00 - 0.18)	0.04	-	0.62 (0.52 - 0.72)

Estrategias de manejo (mastectomía profiláctica, ooforectomía, quimoprevención) enpoblación de alto riesgo

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Población con alto riesgo para cáncer de mama	Mastectomía profiláctica. Ooforectomía. Tamoxifén. Raloxifen. Exemestane.	No intervención	Reducción del riesgo (9) Morbilidad del procedimiento (6) Mortalidad (9)

TABLA 4.18.Perfil de evidencia para efectividad de las estratégias profilácticas para cáncer de mama en población de alto riesgo, estudio "Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review"

Recomendaciones encontradas en Guías de práctica clínica

No se encontraron recomendaciones en las Guías de práctica clínica calificadas como muy recomendadas, por esta razón la pregunta fue desarrollada De novo.

Estudio: Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review (24)
Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura

Autor y fecha de publicación: Bermejo y cols., 2007
Fecha de búsqueda: 2005

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2	Mastectomía profiláctica (bilateral, contralateral), Cirugía ginecológica (ooferectomía, salpingo-ooferectomía) y Quimioprevención comparadas con Vigilancia	1.Incidencia de cáncer de mama 2.Incidencia de cáncer ginecológico	Se incluyeron10 estudios de cohortes (Meijers-Heijboer y cols., 2001 (27), Rebbeck y cols., 2004 (28), Rebbeck y cols., 1999 (29), Rebbeck y cols., 2002 (30), van Sprundel y cols., 2005 (31), Kauff y cols., 2002 (32), Moller y cols., 2002 (33), Laframboise y cols., (34), Meeuwisse y cols., (35))y 6 estudios de casos y controles (Narod y cols., 2001 (36),Narod y cols., 2000(37), Narod y cols., 2002 (38), Narod y cols., 1998 (39), Heimdal y cols., 2002 (40), Whittemore y cols., 2004 (41)). Los estudios de cohortes evaluaron cirugía preventiva: mastectomía versus vigilancia, cirugía ginecológica versus monitoreo, comparación entre técnicas quirúrgicas ginecológicas. Los estudios de casos y controles evaluaron los efectos de la ligadura de trompas, tamoxifeno y de la exposición a anticonceptivos orales.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Incidencia de cáncer de mama	
			La mastectomía bilateral profiláctica versus vigilancia redujo la incidencia de cáncer de mama; los HR arrojaron valores entre 0 y 0.09 en 3 a 7 años de seguimiento (27, 28). La mastectomía contralateral profilática versus vigilancia redujo la incidencia de cáncer de mama contralateral. El HR fue 0.09 en tres años de seguimiento (31). La cirugía ginecológica profiláctica versus vigilancia llevó a una reducción en la incidencia de cáncer de mama. Se observaron reducciones en el riesgo de cáncer de mama del 50% (HR 0.47 y 0.53 en 11 años de seguimiento, en mujeres sin historia previa de cáncer de mama)(29, 30), 90% (HR 0.10 en 3 años en mujeres con historia previa)(33)y 68% (HR 0.32 en recurrencias en un año)(32). El efecto del Tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama contralateral fue abordado en un estudio de casos y controles con casos prevalentes; se alcanzó significancia estadística sólo en el subgrupo de mujeres portadoras de mutación BRCA1 (OR no ajustado de 0.38, IC 95% 0.19-0.74)(37). La relación entre anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de mama fue abordado en estudios de casos y controles con casos prevalentes. El OR fue 1.20, IC 95% 1.02-1.40(38).	
			Mortalidad por cualquier causa	
			Se reportaron 4 muertes de 63 mujeres en el grupo control (6%) y 0 de 76 mujeres en el grupo mastectomía bilateral profiláctica (0%); sólo una muerte fue por cáncer de mama (27). En el grupo mastectomía contralateral profiláctica se reportaron 3 muertes por cáncer de mama entre las 79 mujeres (3.7%) en 70.4 años de seguimiento y 8 muertes de 69 controles (11.5%) en 10.5 años de seguimiento. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre los grupos (31). Se observó una tasa de supervivencia de 67% en 5 años en pacientes con ooferectomía bilateral profiláctica y de 44% en el grupo de vigilancia. La diferencia en supervivencia entre los grupos fue significativa pero no se hizo ajuste por factores de confusión(33).	

TABLA 4.19. Perfil de evidencia GRADE comparando mastectomía bilateral profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Mastectomía bilateral profiláctica	Vigilancia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Incidencia de cáncer de mama, Meijers 2001 (seguimiento 2.9 años[1])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/76 (0%)	8/63 (12.7%)	NR	127 menos por 1000 (de 127 menos a 127 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de mama, Rebbeck_A1 2004 (seguimiento 5.4 años[4])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/102 (2%)	184/378 (48.7%)	HR 0.05 (0.01 to 0.22)	454 menos por 1000 (de 350 menos a 480 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de mama, Rebbeck_A2 2004 (seguimiento 4.8 años[1])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/59 (3.4%)	149/305 (48.9%)	HR 0.09 (0.02 to 0.38)	430 menos por 1000 (de 264 menos a 475 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de mama, Rebbeck_A3 2004 (seguimiento 3 años[5])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/57 (0%)	24/107 (22.4%)	NR	224 menos por 1000 (de 224 menos a 224 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de mama, Rebbeck_A4 2004 (seguimiento 3 años)												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/28 (0%)	19/69 (27.5%)	NR	275 menos por 1000 (de 275 menos a 275 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1]El seguimiento fue 2.9 años en el grupo intervención y 3 años en el grupo control.
[2]Estudio de cohorte prospectiva.
[3]Los autores de la revisión realizaron una apreciación crítica de los estudios de acuerdo con una lista de criterios para evaluación crítica del Programa de habilidades de apreciación crítica (42) y del a Guía del lector para apreciación crítica de estudios de cohorte (43-45). A partir de los resultados de esta evaluación el riesgo de sesgo fue juzgado como muy serio por las siguientes razones: todos los estudios incluyeron grupos de comparación autoseleccionados, con diferentes riesgos en línea de base; se incluyeron mujeres en el grupo control después de haber sido diagnosticadas con cáncer

(Meijers-Heijboer y cols., 2001); se usaron diferentes criterios para definir el punto de partida del seguimiento en cada uno de los grupos de comparación (fecha de cirugía en el grupo intervención y fecha de inicio de la vigilancia en el grupo control) (Rebbeck y cols., 2004, Rebbeck y cols.,1999, Rebbeck y cols.,1999, van Sprundel y cols.,2005, Kauff y cols., 2002); se excluyeron mujeres quienes habían sido diagnosticadas con carcinoma del especimen quirúrgico tomado durante la cirugía profiláctica (van Sprundel y cols., 2005, Kauff y cols., 2002); se observaron problemas en la comparabilidad entre grupos: año de nacimiento (Rebbeck y cols., 2004, van Sprundel y cols, 2005), edad de la menarquía (Rebbeck y cols., 2005), uso de hormonas exógenas (Rebbeck y cols., 2005, Rebbeck y cols., 1999, Rebbeck y cols., 2002) y cirugía preventiva concomitante con la intervención evaluada (Meijers-Heijboer y cols., 2001, Rebbeck y cols., 2004, van Sprundel y cols., 2005); falta información sobre pérdidas en el seguimiento;no se ajustaron los análisis estadísticos por estas variables (Rebbeck y cols., 2004, Rebbeck y cols., 2002).
[4]El seguimiento fue 5.4 años en el grupo intervención y 7.5 años en el grupo control.
[5]El seguimiento fue 3 años en el grupo intervención y 2.3 años en el grupo control.
NR: no reportado.

TABLA 4.20. Perfil de evidencia GRADE comparando mastectomía contralateral profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Mastectomía contralateral profiláctica	Vigilancia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Incidencia de cáncer de mama, Sprundel_A1 2005 (seguimiento 7.4 años[1])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/79 (1.3%)	32/69 (46.4%)	HR 0.03 (0 - 0.19)[4]	445 menos por 1000 (de 352 menos a 464 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de mama, Sprundel_A2 2005 (seguimiento 3.4 años[5])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/75 (1.3%)	6/43 (14%)	HR 0.09 (0.01 - 0.78)	126 menos por 1000 (de 29 menos a 138 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1]El seguimiento fue 7.4 años en el grupo intervención y 10.5 años en el grupo control.
[2]Estudio de cohorte retrospectiva.
[3]Los estudios presentan fallas metodológicas importantes debidas a sesgo de selección.
[4]La medida del efecto no es proporcionada en el artículo pero es calculada por los autores de la revisión.
[5]El seguimiento fue 3.4 años en el grupo intervención y 3.1 años en el grupo control.

TABLA 4.21. Perfil de evidencia GRADE comparando ooferectomía profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparacionesindirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ooferectomía bilateral profiláctica	Vigilancia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparacionesindirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ooferectomía bilateral profiláctica	Vigilancia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Incidencia de cáncer de mama, Rebbeck 1999 (seguimiento 9.6 años[1])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	10/43 (23.3%)	30/79 (38%)	HR 0.53 (0.33 - 0.84)	156 menos por 1000 (de 49 menos a 234 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de mama, Rebbeck_A2 2002 (seguimiento 10.7 años[4])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	21/99 (21.2%)	60/142 (42.3%)	HR 0.47 (0.29 - 0.77)	195 menos por 1000 (de 78 menos a 275 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de mama, Moller 2002 (seguimiento 3.1 años)												
1	Estudio observacional	No serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/21 (4.8%)	7/15 (46.7%)	HR 0.10 (0.01 - 0.77)[5]	406 menos por 1000 (de 83 menos a 460 menos)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer ginecológico, Rebbeck_A1 2002 (seguimiento 8.2 años[6])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/259 (0.77%)	58/292 (19.9%)	HR 0.04 (0.01 - 0.16)	190 menos por 1000 (de 164 menos a 196 menos)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer ginecológico, Laframboise 2002 (seguimiento 5 años[7])												
1	Estudio observacional[2]	Serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/15 (0%)	0/16 (0%)	NR	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1]El seguimiento fue 9.6 años en el grupo intervención y 8.1 años en el grupo control.
[2]Estudio de cohorte retrospectiva.
[3]Los estudios presentan fallas metodológicas importantes debidas a sesgo de selección.
[4]El seguimiento fue 10.7 años en el grupo intervención y 11.9 años en el grupo control.
[5]La medida del efecto no es proporcionada en el artículo pero es calculada por los autores de la revisión.
[6]El seguimiento fue 8.2 años en el grupo intervención y 8.8 años en el grupo control.
[7]El seguimiento fue 5 años en el grupo intervención y 7 años en el grupo control.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 4.22. Perfil de evidencia GRADE comparando salpingooferectomía bilateral profiláctica versus vigilancia en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Calidad de la evidencia							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Salpingooferectomía bilateral profiláctica	Vigilancia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Incidencia de cáncer de mama, Kauff_A2 2002 (seguimiento 0.8 años[1])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/69 (4.3%)	8/62 (12.9%)	HR 0.32 (0.08 - 1.2)	86 menos por 1000 (de 118 menos a 24 más)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de ginecológico, Kauff_A1 2002 (seguimiento 1.95 años[4])												
1	Estudio observacional[2]	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/98 (1%)	4/72 (5.6%)	HR 0.15 (0.02 - 1.31)	47 menos por 1000 (de 54 menos a 17 más)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de ginecológico, Meeuwisswen 2005 (seguimiento 2.4 años[5])												
1	Estudio observacional	Serio[6]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/86 (1.2%)	0/66 (0%)	NR	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1]El seguimiento fue 0.8 años en el grupo intervención y 1 años en el grupo control.
[2]Estudio de cohorte prospectiva
[3]Los estudios presentan fallas metodológicas importantes debidas a sesgo de selección.
[4]El seguimiento fue 1.95 años en el grupo intervención y 2.1 años en el grupo control.
[5]El seguimiento fue 2.4 años en el grupo intervención y 2.6 años en el grupo control.
[6]El seguimiento fue de dos años y medio.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 4.23. Perfil de evidencia GRADE comparando ooferectomía bilateral profiláctica versus salpingooferectomía en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ooferectomía bilateral profiláctica	Salpingooferectomía	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Incidencia de cáncer ginecológico, Meeuvissen 2005 (seguimiento 2.4 años[1])												
1	Estudio	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/86	0/66	NR	NC	⊕OOO	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ooferectomía bilateral profiláctica	Salpingooferectomía	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	observacional						(1.2%)	(0%)			MUY BAJA	
Incidencia de cáncer ginecológico, Olivier 2004 (seguimiento 3.4 años[3])												
1	Estudio observacional	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/29 (10.3%)	0/65 (0%)	NR	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1]El seguimiento fue 2.4 años en el grupo intervención y 2.6 años en el grupo control.
[2]El seguimiento fue de dos años y medio.
[3]El seguimiento fue 3.4 años en el grupo intervención y 1 año en el grupo control.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 4.24. Perfil de evidencia GRADE comparando ligadura de trompas versus control en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ligadura de trompas	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Cáncer de ovario, Narod 2002, mujeres con mutación BRCA1												
1	Estudio observacional[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	232 casos	232 controles	OR 0.39 (0.22 - 0.7)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Cáncer de ovario, Narod 2002, mujeres con mutación BRCA2												
1	Estudio observacional[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	232 casos	232 controles	OR 1.19 (0.38 - 3.68)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

[1]Estudio de casos y controles con casos prevalentes.
[2]Hay sesgo de clasificación diferencial de acuerdo con la exposición (Narod y cols., 2000, Narod y cols., 2002, Whittemore y cols., 2004).
[3]En la revisión sólo se reporta la medida de efecto OR y el número de casos y controles incluidos en los estudios.
NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 4.25. Perfil de evidencia GRADE comparando tamoxifeno versus control en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones		Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Cáncer de mama contralateral, Narod 2000, Mujeres con mutación BRCA1											
1	Estudio observacional[1]	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	209 casos 384 controles	OR 0.38 (0.19 - 0.74)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	NO IMPORTANTE
Cáncer de mama contralateral, Narod 2000, Mujeres con mutación BRCA2											
1	Estudio observacional[1]	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	209 casos 384 controles	OR 0.63 (0.2 - 1.5)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	NO IMPORTANTE
Cáncer de mama contralateral, Narod 2000, Mujeres con mutación BRCA1 ó BRCA2											
1	Estudio observacional[1]	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	209 casos 384 controles	OR 0.50 (0.28 - 0.89)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	NO IMPORTANTE

[1]Estudio de casos y controles con casos prevalentes.
[2]Hay sesgo de clasificación diferencial de acuerdo con la exposición (Narod y cols., 2000, Narod y cols., 2002, Whittemore., 2004).
[3]En la revisión sólo se reporta la medida de efecto OR y el número de casos y controles incluidos en los estudios.
NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 4.26.Perfil de evidencia GRADE comparando anticonceptivos orales versus control en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura; Bermejo y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones		Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1, Narod 2002											
1	Estudio observacional[1]	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1311 casos 1311 controles	OR 1.20 (1.02 - 1.4)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA2, Narod 2002											
1	Estudio observacional[1]	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1311 casos 1311 controles	OR 0.94 (0.72 - 1.24)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1, Heimdal 2002											

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones		Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Estudio observacional[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	33 casos 65 controles	OR 2.00 (0.36 - 10.9)[3]	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1 ó BRCA2, Whittemore 2004											
1	Estudio observacional[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	147 casos 304 controles	OR 0.8 (0.53 - 1.4)[3]	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1 ó BRCA2, Narod 1998											
1	Estudio observacional[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	207 casos 53 controles	OR 0 (0.2 - 0.7)[3]	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]Estudio de casos y controles.
[2]Hay sesgo de clasificación diferencial de acuerdo con la exposición (Narod y cols., 2000, Narod y cols., 2002, Whittemore y cols., 2004).
[3]En la revisión sólo se reporta la medida de efecto OR y el número de casos y controles incluidos en los estudios..

TABLA 4.27.Perfil de evidencia para efectividad de las estratégias profilácticas para cáncer de mama en población de alto riesgo, estudio "Meta_analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 o BRCA2 Mutation Carriers"

Estudio: Meta_analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 o BRCA2 Mutation Carriers(25)
Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literaturay metanálisis
Autor y fecha de publicación: Rebbeck, T y cols., 2009
Fecha de búsqueda: Diciembre de 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres con mutación BRCA1 ó BRCA2	Salpingooferectomía	1.Reducción del riesgo de cáncer de mama 2.Reducción del riesgo de cáncer ginecológico	Los estudios estimaron la reducción del riesgo de cáncer de mama en portadores de mutaciones BRCA quienes recibieron salpingo-ooreferectomía comparado con portadores que no experimentaron el procedimiento. Tres estudios, incluyendo 5703 participantes portadores de mutación BRCA 1 ó 2 mostraron un HR agrupado de0.49, IC 95% 0.37-0.65 (estadísticamente significativo)(46-48). Cuatro estudios en portadores de mutación BRCA1 encontraron un HR agrupado de0.47, IC 95% 0.35-0.64 (estadísticamente significativo)(46-49). Tres estudios en portadores de mutación BRCA2 encontraron un HR agrupado de0.47, IC 95%: 0.26-0.84 (estadísticamente significativo)(46-48).	No reportado

TABLA 4.28. Perfil de evidencia GRADE comparando salpingooferectomía versus control en mujeres con mutación BRCA1 ó BRCA2 (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Rebbeck, T y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Salpingoofectomía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2, Chang-Claude 2007 (seguimiento 65675 años-paciente)												
1	Estudio observacional[1]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	55[7]	1601[7]	HR 0.56 (0.29 - 1.09)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2, Eisen 2005												
1	Estudio observacional[3]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	166 casos 3139 controles		OR 0.46 (0.32 - 0.65)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2, Kauff 2008 (seguimiento media 3.2 años)												
1	Estudio observacional[4]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	509[7]	283[7]	HR 0.53 (0.29 - 1.09)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1 ó BRCA2												
3	Estudios observacionales[5]	NA[2]	NA	NA	NA[6]	Ninguna	NR	NR	HR 0.49 (0.37 - 0.65)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1, Kramer 2005 (seguimiento 11105 años-paciente)												
1	Estudio observacional[4]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	33[7]	65[7]	HR 0.38 (0.15 - 0.97)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1, Chang-Claude 2007												
1	Estudio observacional[1]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	NR	NR	HR 0.50 (0.24 - 1.04)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1, Eisen 2005												
1	Estudio observacional[3]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	129 casos 2341 controles		OR 0.44 (0.29 - 0.66)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1, Kauff 2008 (seguimiento media 3.2 años)												
1	Estudio observacional[4]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	325[7]	173[7]	HR 0.61 (0.3 - 1.22)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Salpingoofectomía	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
4	Estudios observacionales[5]	NA[2]	NA	NA	NA[6]	Ninguna	NR	NR	HR 0.47 (0.35 - 0.64)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA2, Chang-Claude 2007												
1	Estudio observacional[1]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	NR	NR	HR 0.40 (0.07 - 2.44)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA2, Eisen 2005												
1	Estudio observacional[3]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	36 casos 786 controles		OR 0.57 (0.28 - 1.15)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA2, Kauff 2008 (seguimiento media 3.2 años)												
1	Estudio observacional[4]	NA[2]	NA	NA	NA	Ninguna	184[7]	110[7]	HR 0.28 (0.08 - 0.92)	NC	NA	CRÍTICO
Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA2												
3	Estudios observacionales[5]	NA[2]	NA	NA	NA[6]	Ninguna	NR	NR	HR 0.47 (0.26 - 0.84)	NC	NA	CRÍTICO

[1]Estudio de cohorte retrospectiva.
[2]No se reportan resultados de evaluación crítica de los estudios y el número de eventos por grupo y no se caracterizan las muestras, por lo que resulta difícil realizar una evaluación de riesgo de sesgo y de precisión de los resultados.
[3]Casos y controles.
[4]Estudio de cohorte prospectiva.
[5]Fueron incluidos tres tipos de estudio en el metanálisis: cohorte prospectiva, cohorte retrospectiva y casos y controles.
[6]Aunque no hay heterogeneidad estadísticamente significativa, no se concluye ausencia de imprecisión debido a que no hay reporte del número de eventos por grupo.
[7]Número de pacientes incluidas en el grupo; no se reporta el número de eventos.
NA: no aplica evaluación de calidad porque no se reportan datos relacionados. NR: no reportado.

TABLA 4.29.Perfil de evidencia para efectividad de las estratégias profilácticas para cáncer de mama en población de alto riesgo, estudio "Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer"

Estudio: Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer (review) (26)
Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura

Autor y fecha de publicación: Lostumbo, y cols.,2010
Fecha de búsqueda: Central 2002; Medline, Cancerlit, Embase y WHO (International Clinical Trials RegistryPlataform) Junio de 2006

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres en alto riesgo de desarrollar cáncer de mama: historia familar positiva de cáncer de mama, portadoras de mutaciones BRCA1 o 2, cáncer previo en una mama, biopsias múltiples en la mama, diagnóstico previo de carcinoma lobular in situ, hiperplasia atípica, enfermedad proliferativa de la mama.	Mastectomía profiláctica: mastectomía subcutánea, mastectomía total o simple, mastectomía radical modificada, mastectomía radical.	1.Mortalidad por todas las causas 2.Mortalidad por cáncer de mama 3.Supervivencia libre de enfermedad 4.Incidencia de cáncer de mama 5.Morbilidad física 6.Calidad de vida	No se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados. Se incluyeron 39 estudios: 6 Estudios de cohorte prospectiva: Hatcher 2001(50); Lodder 2002(51);Meijers-Heijboer 2001(27); Rebbeck 2004 (28); Stefanek 1995 (52); van Oostrum 2003 (53). 13 estudios de cohorte retrospectiva: Babiera 1997 (54); Barton 2005 (55); Bresser 2006 (56); Geiger 2005 (57); Hartmann 1999b (58); Herrinton 2005 (59); Lee 1995 (60); Metcalfe 2004a (61); Mulvihill 1982 (62); Peralta 2000 (63); Rebbeck 2004 (28); van Sprundel 2005 (31); Zion 2003 (64). 18 series de casos cuantitativas: Contant 2002 (65); Evans 1999 (66); Frost 2000 (67); Frost 2005 (68); Gabriel 1997 (69); Geiger 2006 (70); Goldflam 2004 (71); Hartmann 1999b (58); Hartmann 2001 (72); Hopwood 2000 (73); Horton 1978 (74); Josephson 2000 (75); Leis 1981 (76); McDonnell 2001 (77); Metcalfe 2004b (61); Metcalfe 2005 (78); Pennisi 1989 (79); Zion 2000 (80). 1 serie de casos cualitativa: Lloyd 2000 (81). 2 muestras por conveniencia: Borgen 1998 (82); Montgomery 1999 (83). Los estudios incluidos en la revisión presentan datos de 7384 mujeres con un amplio rango de factores de riesgo para cáncer de mama. Se encontró una reducción en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama luego de mastectomía bilateral profiláctica (MBP) en mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1 ó 2. También se observaron reducciones en la incidencia de cáncer de mama contralateral luego de mastectomía contralateral profiláctica (MCP) pero las mejorías en supervivencia libre de enfermedad fueron inconsistentes a través de los estudios.Varios estudios evaluaron mediciones psicosociales; la mayoría reportaron satisfacción con la mastectomía profiláctica pero la satisfacción fue variable en relación con los desenlaces cosméticos. Series de casos reportaron tasas de reoperaciones no anticipadas del 4% en pacientes sin reconstrucción a 49% en pacientes con reconstrucción. **Mastectomía Bilateral Profiláctica (MBP)** **Mortalidad por cáncer de mama** *Meijers-Heijboer y cols., 2001*(27): 0/76 en el grupo MBP versus 1/63 en el grupo vigilancia. **Incidencia de cáncer de mama** *Hartmann y cols., 2001*(72): 0/26 en el grupo MBP versus 6 a 9 cánceres esperados en 26 mujeres portadoras de la mutación. La reducción relativa del riesgo se estimó entre 85% (IC 95%15.6-99.6) y 100% (IC 95%54.1-100). *Meijers-Heijboer y cols., 2001*(27): 0/76 en el grupo MBP versus 8/63 en el grupo vigilancia, p= 0.0063	Calidad de evidencia baja. Los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes: Los estudios más antiguos incluyeron mujeres que no deberían ser consideradas en alto riesgo Horton 1978; Mulvihill 1982; Pennisi 1989). Borgen 1998 y Montgomery 1999 reclutaron participantes de anuncios por lo que no se puede descartar sesgo del voluntario saludable. El estudio de Rebbeck 2004 presenta sesgo de selección y el de Pennisi 1989

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			(diferencia estadísticamente significativa). La reducción del riesgo estimada para tres años fue 100%. Rebbeck y cols., 2004 (28): excluyendo mujeres con ooferectomía bilateral profiláctica encontró 2/59 en el grupo MBP versus 149/305 en el grupo vigilancia, p<0.001 (diferencia estadísticamente significativa). **Morbilidad física** Zion y cols., 2003(64): el 52% (311/593) de las mujeres tuvo operaciones no anticipadas luego de la cirugía inicial; las razones fueron: complicaciones posquirúrgicas inmediatas, problemas relacionados con el implante y problemas estéticos. El 36% (432/1182) de los implantes originales fue removido. El porcentaje de reparaciones luego de MBP sin reconstrucción fue 21% (8/39). Metcalfe y cols., 2004b(61):síntomas posquirúrgicos entre 6 y 117 meses fueron reportados por el 64.4% (38/60) de las mujeres luego de la MBP; los principales síntomas fueron: entumecimiento (45%), dolor (12%), hormigueo (12%), infección (12%), hinchazón (3%) y endurecimiento de la mama (3%). Barton y cols., 2005 (55): 64% de las mujeres con MBP reportó tener una o más complicaciones con algo más de la mitad reportando dolor como complicación. Gabriel y cols., 1997 (69):el 34% (IC 95%27.2-41.3) tuvo cirugía no anticipada luego de implantes comparado con el 30.4% (IC 95%23.1-38.4) que tuvo cirugía profiláctica y 12% (IC 95%9.1-15-2) con implantes por razones estéticas. **Calidad de vida** Borgen y cols., 1998(82):5% (21/370) de las mujeres lamentó su decisión de hacerse MBP. von Oostrum y cols., 2003(53): 79% (15/19) de las mujeres quienes tuvieron MBP sintió que fueron aceptables las consecuencias adversas; en la mayoría de los casos en que las mujeres lamentaron la decisiónfue el médico quien inició la discusión sobre la MBP. 70% (11/16) reportó cambios en la vida sexual. Stefanek y cols., 1995 (52): en mujeres quienes optaron por reconstrucción con MBP el 64% (7/11) estuvo bastante o muy satisfecho con el resultado estético, el 9% (1/11) algo satisfecho y el 27.2% (3/11) insatisfecho. 21% (3/14) de las mujeres quienes no tuvieron reconstrucción experimentó alta satisfacción. 27% (3/11) de las pacientes quienes tuvieron reconstrucción reportó que los resultados cosméticos fueron peores que los esperados. Frost y cols., 2000 (67):70% (393/562) de las mujeres estuvo muy o bastante satisfecho con la MBP, 11% (69/562) fue neutral y 19% (107/562) insatisfecho o muy insatisfecho. 23% (132/572) de las pacientes reportó efectos adversos en las relaciones sexuales. Josephson y cols., 2000 (75):87% (13/15) de las pacientes reportó que los resultados de su cirugía fueron mejores que los esperados. 53% (8/15) respondió que no sentían que sus nuevas mamas fueran parte de su cuerpo. Hopwood y cols., 2000 (73): 16% (7/45) de las pacientes requirió ayuda psiquiátrica luego de MBP. 55.1% (27/49) reportó sentirse menos atractivas sexualmente.	tiene una tasa de desgaste del 30%. En otros estudios los tiempos de seguimiento tuvieron duraciones menores a 5 años (Contant 2002; Evans 1999; Meijers-Heijboer 2001; van Sprundel 2005). Muchos estudios carecen de grupo control y tienen altas tasas de deserción Contant 2002; Goldflam 2004; Leis 1981; Montgomery 1999; Pennisi 1989); los que emplearon modelamiento estadístico para simular un grupo de comparación encontraron reducciones en

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Borgen y cols., 1998(82):16% (52/331) encontró inaceptables los resultados cosméticos de la MBP. Hatcher y cols., 2001 (50): la morbilidad psicológica entre quienes aceptaron hacerse la MBP disminuyó de 41/71 a 29/71 seis meses posteriores a la cirugía, p=0.04 (diferencia estadísticamente significativa). Metcalfe y cols., 2004b (61):32.2% (19/59) de las pacientes tuvieron síntomas de malestar psicológico que requirió asistencia psicológica. 28.3% (17/60) de las pacientes presentaron mejoría en la imagen corporal y 23.3% (14/60) una peor autoimagen. El 31.7% (19/59) reportó peores vidas sexuales.	incidencia y mortalidad (Evans 1999;Hartmann 1999b;Hartmann 2001). Los estudios sobre morbilidad psicológica presentan sesgo de recuerdo pues recogieron los datos de manera retrospectiva luego de la cirugía (Borgen 1998; Frost 2000; Frost 2005; Geiger 2006; Hopwood 2000; Josephson 2000; Metcalfe 2004b; Metcalfe 2005)
			Mastectomía profiláctica contralateral MCP	
			Mortalidad por todas las causas Peralta y cols., 2000(63):la supervivencia global para pacientes que tuvieron MCP fue 64% (41/64) versus 48% (87/182) en el grupo comparación, p=0.26 (diferencia estadísticamente no significativa). Herrinton y cols., 2005 (59): mejor supervivencia en pacientes con MCP que en pacientes sin MCP quienes tuvieron cáncer en una mama: HR 0.60, IC 95%0.50-0.72 (diferencia estadísticamente significativa). Van Sprundel y cols., 2005 (31): mejor supervivencia en pacientes con MCP: 94% versus 77%, p=0.03 (diferencia estadísticamente significativa). Goldflam y cols., 2007 (71): la mortalidad por todas las causas fue del 5.8% (14/239) después de una mediana de seguimiento de 7.8 años. **Mortalidad por cáncer de mama** Herrington y cols., 2005 (59): después de 5 años se observó mortalidad por cáncer de mama en 8.1% (74/908) de las mujeres con MCP versus 11.7% (5437/46368) de las mujeres sin MCP, HR 0.57, IC 95% 0.45-0.72 (diferencia estadísticamente significativa). Peralta y cols., 2000 (63):después de 15 años encontró una tendencia a una mejor supervivencia específica de enfermedad en el subgrupo de pacientes con un diagnóstico inicial en estadios 0, 1 ó 2: 71% (IC 95% 72-84) versus 53% (IC 95% 42-62). Goldflam y cols., 2004(71): tasa de mortalidad por cáncer de mama de 2.5% (8/239), después de una media de seguimiento de 7.8 años. **Incidencia de cáncer de mama** Peralta y cols., 2000 (63): 0% (0/64) de las pacientes con cirugía profiláctica versus 19.8% (36/182) desarrolló cáncer de mama contralateral, p=0.005 (diferencia estadísticamente significativa). Herrington y cols., 2004 (59)y Metcalfe y cols., 2004a (61): HR: 0.03 a favor de los grupos con MCP. Van Sprundel y cols., 2005 (31): 1.3% en el grupo MCP versus 14% (6/43) en el grupo vigilancia, p<0.001 (diferencia estadísticamente significativa). McDonnel y cols., 2001 (77): serie de casos de 745 mujeres (388 premenopáusicas y 357 postmenopáusicas) con cirugía profiláctica contralateral seguidas por 10 años (mediana). 6 premenopáusicas y 2 postmenopáusicas desarrollaron cáncer de mama contralateral. La reducción en la incidencia de cáncer de	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			mama ajustando por tratamiento con Tamoxifeno y terapia adyuvante, en mujeres premenopáusicas se estimó en 94.4%; para mujeres postmenopáusicas fue del 96%. **Supervivencia libre de enfermedad/Recurrencia** *Babiera y cols., 1997* (54):supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 89% en el grupo MCP versus 90% en el grupo control, p=0.89 (diferencia estadísticamente no significativa). *Peralta y cols., 2000* (63):supervivencia libre de enfermedad a 15 años fue 55% (IC 95% 38-69) en el grupo MCP versus 28% (IC 95% 19-36) en el grupo control, p=0.01 (diferencia estadísticamente significativa). *Van Sprundel y cols., 2005* (31):no se observó una mejor supervivencia en el grupo sin ooferectomía bilateral profiláctica (OPB), p=0.11. Los pacientes con MCP y OPB tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad, HR 0.16, IC 95% 0.04-0.61 (diferencia estadísticamente significativa), en comparación con las pacientes que no tuvieron OBP. **Morbilidad física** *Zion y cols., 2003* (64):37% (189/506) reoperaciones en pacientes quienes tuvieron reconstrucción. *Frost y cols., 2005:*27% (157/583) en pacientes con cirugía no anticipadas luego de MCP. Goldflam y cols., 2004: 16.3% (39/239) de las pacientes tuvo complicaciones luego de la MCP: reoperaciones, dsangrado, necrosis e infección. **Calidad de vida y morbilidad psicológica** *Frost y cols., 2005*(68)*:* 83% de 583 mujeres estuvo satisfecho con la decisión después de una media de seguimiento de 10.3 años. 36% de las mujeres reportó insatisfacción con su apariencia física. 33% reportó que su imagen corporal se afectó negativamente, el 26% reportó sentir menos feminidad, 23% tuvo efectos adversos en sus relaciones sexuales y 12% en su estabilidad emocional. *Geiger y cols., 2006* (70):86.4%(371/429) de las mujeres mostró satisfacción con la decisión. No se encontraron diferencias en la satisfacción con la calidad de vida: 76.3% versus 75.4%. No se encontraron diferencias entre quienes aceptaron la MCP y quienes la rechazaron: 40.9% versus 40.3%. *Montgomery y cols., 1999*(83)*:* el 6% (18/296) de las pacientes lamentó la decisión de realizarse la cirugía; en la mayoría de los casos en que las mujeres lamentaron la decisión fue el médico quien inició la discusión sobre la MCP. El 16% (18 of 111) estuvo insatisfecho con el resultado cosmético de la reconstrucción luego de MCP.	
			Mastectomía bilateral y contralateral profiláctica combinadas	
			Mortalidad por todas las causas *Pennisi y cols., 1989* (79):0.3% de 1050 mujeres seguidas por 9 años murió por causas diferentes al cáncer de mama. **Mortalidad por cáncer de mama** *Pennisi y cols., 1989* (79)*:* 3 de 1500 mujeres murieron de cáncer de mama. **Incidencia de cáncer de mama** *Horton y cols., 1978* (74)*:* Ninguna de 104 mujeres (93 con MBP y 11 con MCP) desarrolló cáncer luego de la	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			cirugía profiláctica. *Pennisi y cols., 1989* (79): 0.4% (6/1500) de las mujeres (1361 con MBP y 139 con MCP) desarrolló cáncer de mama luego de la cirugía. *Evans y cols., 1999* (66): Ninguna de 178 participantes (141 con MBP y 37 con MCP) desarrolló cáncer luego de la cirugía profiláctica. **Morbilidad física** *Contant y cols., 2002* (65): 29% (30/103) de las mujeres con mastectomía profiláctica con reconstrucción tuvo complicaciones postquirúrgicas, 77% requirió cirugía. Solo el 22% (2/9) sin reconstrucción requirió reoperaciones. *Pennisi y cols., 1989* (79):5% de los pacientes con cirugía profiláctica desarrolló necrosis de la piel. **Calidad de vida/Morbilidad psicológica** *Bresser y cols., 2006* (56):en mujeres quienes tuvieron reconstrucción se reportó satisfacción en el 60% (68/113) e insatisfacción en el 40% (45/113). El 44%(40/90) reportó que la mastectomía profiláctica afectó negativamente su vida sexual.	

Referencias

1. National INstitute for Health and Clinical Excellence (NICE). Familial breast cancer The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care: National Collaborating Centre for Primary Care; 2006.
2. Ministry of Health Malaysia. Management of breast cancer. Malaysia: Academy of Medicine of Malaysia; 2010.
3. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet. 2005 2005 May 21-27;365(9473):1769-78. PubMed PMID: 15910949. eng.
4. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004 Jul;351(5):427-37. PubMed PMID: 15282350. eng.
5. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA. 2004 Sep;292(11):1317-25. PubMed PMID: 15367553. eng.
6. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Nov;23(33):8469-76. PubMed PMID: 16293877. eng.
7. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. Cancer. 2005 May;103(9):1898-905. PubMed PMID: 15800894. eng.
8. Afonso N. Women at high risk for breast cancer--what the primary care provider needs to know. J Am Board Fam Med. 2009 2009 Jan-Feb;22(1):43-50. PubMed PMID: 19124632. eng.
9. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Ann Intern Med. 2008 May;148(9):671-9. PubMed PMID: 18458280. eng.
10. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007 2007 Mar-Apr;57(2):75-89. PubMed PMID: 17392385. eng.
11. Port ER, Park A, Borgen PI, Morris E, Montgomery LL. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. Ann Surg Oncol. 2007 Mar;14(3):1051-7. PubMed PMID: 17206485. eng.
12. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. Acad Radiol. 2008 Dec;15(12):1590-5. PubMed PMID: 19000876. eng.
13. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008 May;299(18):2151-63. PubMed PMID: 18477782. Pubmed Central PMCID: PMC2718688. eng.
14. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA. 2012 Apr;307(13):1394-404. PubMed PMID: 22474203. eng.
15. Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006 Nov;100(1):109-19. PubMed PMID: 16791481. eng.
16. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2001 Jul;93(14):1095-102. PubMed PMID: 11459871. eng.
17. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. Radiology. 2007 Aug;244(2):381-8. PubMed PMID: 17641362. eng.
18. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Aug;19(15):3524-31. PubMed PMID: 11481359. eng.
19. Centre for Evidence Based Medicine UoO. Levels of evidence and grades of recommendations 2007 [cited 2007 August 16,]. Available from: www.cebm.net/ levels_of_evidence.asp.
20. Trecate G, Vergnaghi D, Manoukian S, Bergonzi S, Scaperrotta G, Marchesini M, et al. MRI in the early detection of breast cancer in women with high genetic risk. Tumori. 2006 2006 Nov-Dec;92(6):517-23. PubMed PMID: 17260493. eng.
21. Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW, Mills MA, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma. Cancer. 2004 Feb;100(3):479-89. PubMed PMID: 14745863. eng.
22. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. Radiology. 2007 Mar;242(3):698-715. PubMed PMID: 17244718. eng.
23. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, Holmen MM, Aase H, Styr B, et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. Breast. 2007 Aug;16(4):367-74. PubMed PMID: 17317184. eng.
24. Bermejo-Pérez MJ, Márquez-Calderón S, Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. Int J Cancer. 2007 Jul;121(2):225-31. PubMed PMID: 17471565. eng.
25. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009 Jan;101(2):80-7. PubMed PMID: 19141781. Pubmed Central PMCID: PMC2639318. eng.
26. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 (11):No.: CD002748. DOI: 10.1002/14651858.CD002748.pub3.
27. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001 Jul;345(3):159-64. PubMed PMID: 11463009. eng.

28. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004 Mar;22(6):1055-62. PubMed PMID: 14981104. eng.
29. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 1999 Sep;91(17):1475-9. PubMed PMID: 10469748. eng.
30. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med. 2002 May;346(21):1616-22. PubMed PMID: 12023993. eng.
31. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 2005 Aug;93(3):287-92. PubMed PMID: 16052221. Pubmed Central PMCID: PMC2361560. eng.
32. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2002 May;346(21):1609-15. PubMed PMID: 12023992. eng.
33. Møller P, Borg A, Evans DG, Haites N, Reis MM, Vasen H, et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. Int J Cancer. 2002 Oct;101(6):555-9. PubMed PMID: 12237897. eng.
34. Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J, Cole DE, Rosen B. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. Int J Gynecol Cancer. 2002 2002 Jan-Feb;12(1):86-91. PubMed PMID: 11860541. eng.
35. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005 May;97(2):476-82. PubMed PMID: 15863147. eng.
36. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. Lancet. 2001 May;357(9267):1467-70. PubMed PMID: 11377596. eng.
37. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet. 2000 Dec;356(9245):1876-81. PubMed PMID: 11130383. eng.
38. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2002 Dec;94(23):1773-9. PubMed PMID: 12464649. eng.
39. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med. 1998 Aug;339(7):424-8. PubMed PMID: 9700175. eng.
40. Heimdal K, Skovlund E, Møller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. Cancer Detect Prev. 2002;26(1):23-7. PubMed PMID: 12088199. eng.
41. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer. 2004 Nov;91(11):1911-5. PubMed PMID: 15545966. Pubmed Central PMCID: PMC2410144. eng.
42. National Health Service. Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. UK: CASP, 2004. Avaible from: http://www.phru.nhs.uk/casp/appraisa.htm.
43. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. BMJ. 2005 Apr;330(7496):895-7. PubMed PMID: 15831878. Pubmed Central PMCID: PMC556167. eng.
44. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. BMJ. 2005 Apr;330(7497):960-2. PubMed PMID: 15845982. Pubmed Central PMCID: PMC556348. eng.
45. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. BMJ. 2005 Apr;330(7498):1021-3. PubMed PMID: 15860831. Pubmed Central PMCID: PMC557157. eng.
46. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, et al. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Apr;16(4):740-6. PubMed PMID: 17416765. eng.
47. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol. 2005 Oct;23(30):7491-6. PubMed PMID: 16234515. eng.
48. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol. 2008 Mar;26(8):1331-7. PubMed PMID: 18268356. Pubmed Central PMCID: PMC3306809. eng.
49. Kramer JL, Velazquez IA, Chen BE, Rosenberg PS, Struewing JP, Greene MH. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of BRCA1 mutation carriers. J Clin Oncol. 2005 Dec;23(34):8629-35. PubMed PMID: 16314625. eng.
50. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. BMJ. 2001 Jan;322(7278):76. PubMed PMID: 11154619. Pubmed Central PMCID: PMC26594. eng.
51. Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C, et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). Breast Cancer Res Treat. 2002 May;73(2):97-112. PubMed PMID: 12088120. eng.
52. Stefanek ME, Helzlsouer KJ, Wilcox PM, Houn F. Predictors of and satisfaction with bilateral prophylactic mastectomy. Prev Med. 1995 Jul;24(4):412-9. PubMed PMID: 7479633. eng.
53. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. J Clin Oncol. 2003 Oct;21(20):3867-74. PubMed PMID: 14551306. eng.

54. Babiera G, Lowy A, Davidson B, Singletary S. The Role of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Invasive Lobular Carcinoma. The Breast Journal. 1997;3(1):2-6.
55. Barton MB, West CN, Liu IL, Harris EL, Rolnick SJ, Elmore JG, et al. Complications following bilateral prophylactic mastectomy. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005 (35):61-6. PubMed PMID: 16287887. eng.
56. Bresser PJ, Seynaeve C, Van Gool AR, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer H, van Geel AN, et al. Satisfaction with prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women. Plast Reconstr Surg. 2006 May;117(6):1675-82; discussion 83-4. PubMed PMID: 16651934. eng.
57. Geiger AM, Yu O, Herrinton LJ, Barlow WE, Harris EL, Rolnick S, et al. A population-based study of bilateral prophylactic mastectomy efficacy in women at elevated risk for breast cancer in community practices. Arch Intern Med. 2005 Mar;165(5):516-20. PubMed PMID: 15767526. eng.
58. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med. 1999 Jan;340(2):77-84. PubMed PMID: 9887158. eng.
59. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. J Clin Oncol. 2005 Jul;23(19):4275-86. PubMed PMID: 15795415. eng.
60. Lee JS, Grant CS, Donohue JH, Crotty TB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Arguments aGPCnst routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. Surgery. 1995 Oct;118(4):640-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 7570317. eng.
61. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2004 Jun;22(12):2328-35. PubMed PMID: 15197194. eng.
62. Mulvihill JJ, Safyer AW, Bening JK. Prevention in familial breast cancer: counseling and prophylactic mastectomy. Prev Med. 1982 Sep;11(5):500-11. PubMed PMID: 7156060. eng.
63. Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. Am J Surg. 2000 Dec;180(6):439-45. PubMed PMID: 11182394. eng.
64. Zion SM, Slezak JM, Sellers TA, Woods JE, Arnold PG, Petty PM, et al. Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. Cancer. 2003 Nov;98(10):2152-60. PubMed PMID: 14601084. eng.
65. Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Verhoog LC, et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. Eur J Surg Oncol. 2002 Sep;28(6):627-32. PubMed PMID: 12359199. eng.
66. Evans DG, Anderson E, Lalloo F, Vasen H, Beckmann M, Eccles D, et al. Utilisation of prophylactic mastectomy in 10 European centres. Dis Markers. 1999 Oct;15(1-3):148-51. PubMed PMID: 10595270. eng.
67. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. JAMA. 2000 Jul;284(3):319-24. PubMed PMID: 10891963. eng.
68. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. J Clin Oncol. 2005 Nov;23(31):7849-56. PubMed PMID: 16204003. eng.
69. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ. Complications leading to surgery after breast implantation. N Engl J Med. 1997 Mar;336(10):677-82. PubMed PMID: 9041097. eng.
70. Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, Liu IL, Altschuler A, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. J Clin Oncol. 2006 Mar;24(9):1350-6. PubMed PMID: 16549829. eng.
71. Goldflam K, Hunt KK, Gershenwald JE, Singletary SE, Mirza N, Kuerer HM, et al. Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings. Cancer. 2004 Nov;101(9):1977-86. PubMed PMID: 15389473. eng.
72. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2001 Nov;93(21):1633-7. PubMed PMID: 11698567. eng.
73. Hopwood P, Lee A, Shenton A, Baildam A, Brain A, Lalloo F, et al. Clinical follow-up after bilateral risk reducing ('prophylactic') mastectomy: mental health and body image outcomes. Psychooncology. 2000 2000 Nov-Dec;9(6):462-72. PubMed PMID: 11180581. eng.
74. Horton CE, Rosato FE, Schuler FA, McCraw J. Postmastectomy reconstruction. Ann Surg. 1978 Dec;188(6):773-7. PubMed PMID: 736655. Pubmed Central PMCID: PMC1397010. eng.
75. Josephson U, Wickman M, Sandelin K. Initial experiences of women from hereditary breast cancer families after bilateral prophylactic mastectomy: a retrospective study. Eur J Surg Oncol. 2000 Jun;26(4):351-6. PubMed PMID: 10873354. eng.
76. Leis H, Cammarata A, LaRaja R, Reed L, Cleary J, Makoon-Singh E. Bilateral breast cancer. Breast. 1981;7(4):13-7.
77. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Oct;19(19):3938-43. PubMed PMID: 11579114. eng.
78. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Predictors of quality of life in women with a bilateral prophylactic mastectomy. Breast J. 2005 2005 Jan-Feb;11(1):65-9. PubMed PMID: 15647082. eng.
79. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. Aesthetic Plast Surg. 1989;13(1):15-21. PubMed PMID: 2728994. eng.
80. Zion S, Slezak J, Schaid D, Frost M, McDonnell S, Woods J, et al. Surgical Morbidities Following Bilateral Prophylactic Mastectomy. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:1730.
81. Lloyd SM, Watson M, Oaker G, Sacks N, Querci della Rovere U, Gui G. Understanding the experience of prophylactic bilateral mastectomy: a qualitative study of ten women. Psychooncology. 2000 2000 Nov-Dec;9(6):473-85. PubMed PMID: 11180582. eng.
82. Borgen PI, Hill AD, Tran KN, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne D, et al. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. Ann Surg Oncol. 1998 1998 Oct-Nov;5(7):603-6. PubMed PMID: 9831108. eng.
83. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne DK, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. Ann Surg Oncol. 1999 Sep;6(6):546-52. PubMed PMID: 10493622. eng.

Anexo 5

Tablas de evidencia de Carcinoma Ductal in Situ

- *Estadificación - Resonancia magnética*
- *Márgenes quirúrgicos*
- *Ganglio centinela*
- *Radioterapia*
- *Terapia hormonal*

Anexo 5. Tablas de evidencia de Carcinoma Ductal in Situ

Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
8. ¿Cuál es el papel de la resonancia magnética en la estadificación de pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Plana y cols., 2012 (3) • Houssami y cols., 2008 (4)	• Turnbull y cols., 2010 (5) • Miller y cols., 2012 (6) • Kropcho y cols., 2012 (7) • Itakura y cols., 2011 (8)
9. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos óptimos en pacientes llevados a cirugía conservadora por carcinoma ductal in situ (CDIS)?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Wang y cols., 2012 (9) • Dunne y cols., 2009 (10)	
10. ¿Cuáles son las indicaciones de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Tuttle y cols., 2010 (16)	• Miyake y cols., 2011 (11) • Son y cols., 2011 (12) • Tada y cols., 2010 (13) • Doyle y cols., 2009 (14) • Intra y cols., 2008 (15)
11. ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) después de la cirugía conservadora o mastectomía?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Goodwin y cols., 2009 (17) • Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), 2010 (18)	• NSABP B17, 2011 (19) • UK/ANZ DCIS, 2011 (20)
12. ¿Cuáles son las indicaciones de terapia hormonal adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) receptor hormonal positivo?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1) • Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama	• Petrelli y Barni, 2011 (22)	• NSABP B 24: Wapnir y cols., 2011 (19) • UKCCR: Cuzick y cols., 2011 (20)

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
		receptor hormonal positivo (21)		

Estadificación – Resonancia Magnética

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)	Resonanacia magnética de la mama	Mamografía Ecografía	Sensibilidad (9) Especificidad (9) Cambios en el tratamiento basados en la información de la resonancia (9) Tasas de mastectomía (7) Tasas de reintervención (7) Compromiso de márgenes de resección (7)

TABLA 5.1.Perfil de evidencia pararesonancia magnética en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1).
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service, 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientescon Carcinoma Ductal in situ (CDIS)	Resonancia magnética (RM)	1.Cambios en el tratamientoa partir de la información de la RM 2.Tasas de mastectomía derivadas de la información por RM	En la evaluación preoperatoria de pacientes con diagnóstico de CDIS o cáncer de mama invasivo, no se recomienda el uso rutinario de la RM de la mama. La evidencia es insuficiente para dar algunarecomendación sobre el uso de la RM en la evaluación de la mama de pacientes con diagnostico de carcinoma ductal in situ.	**Estudios observacionales**	
				La evidencia proviene de 2 estudios de casos y controles y 4 series de casos con resultados consistentes; sin embargo debido al bajo nivel de evidencia y a pequeños tamaños de muestra los resultados deben ser interpretados con precaución. Existe buen nivel de evidencia a partir de estudios de casos y controles retrospectivos para afirmar que la RM puede complementar la información de la mamografía y guiar el tratamiento quirúrgico dando mayor información de la	3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
		3.Procedimientos derivados de la información de la RM	No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de rutina de la RM en la evaluación preoperatoria en pacientes con cáncer de mama invasivo y no existe evidencia que la detección con RM haga diferencia en los desenlaces Ofrecer RM de la mama a pacientes con cancer invasivo si: - existe discrepancia entre el examen físico, la mamografía y el ultrasonido en la extensión de la enfermedady se requiereplanear el tratamiento. - la densidad de la mama impide la evaluación por mamografía. - se requiere evaluar el tamaño tumoral encancer invasivo lobular, si se considera cirugía conservadora de la mama. Existe evidencia de buena calidad que indica que la RM es efectiva en la detección de tamaño y multifocalidad.	extensión de la lesión. La RM tiene una sensibilidad de 86.7%, 26/30 lesiones son detectadas por RM e identifica 8 lesiones que no fueron detectadas por mamografía. En 7/30 casos la RM muestra con exactitud la extensión del tumor comparada con la mamografía y el diagnóstico combinado de mamografía mas RM mejora la exactitud en la evaluación de la extensión del tumor. Shiraishi y cols., 2003 (2) La sensibilidad de la RM para la detección de CDIS es más baja que la que se observa para cáncer de mama invasivo. Sin embargo utilizando técnica de realce con contraste se pueden identificar focos de CDIS que no son aparentes en la mamografía. La RM ofrece información complementaria para la descripción del tamaño tumoral y detección de lesiones malignas adicionales (Francescutti y cols., 2002). Existe buena evidencia sobre el papel de la RM para ayudar a diferenciar CDIS de alto grado del carcinoma invasor. Es más probable que el CDIS de alto grado presente patrón de ramificación focal (p=0.003) o que tenga contorno irregular (p=0.003) comparado con la enfermedad invasiva). (Groves y cols., 2005). Existe alguna evidencia de series de casos que sugiere que la RM es significativamente más sensible que la mamografía en la detección de CDIS. La RM puede tener un papel importante en la evaluación de la extensión de la lesión en mujeres con diagnóstico o sospecha de carcinoma ductal in situ conocido (Menell y cols., 2005). Tanto el CDIS como el CDIS con carcinoma invasivo pequeño pueden ser adecuadamente visualizados con RM. El tamaño del tumor con RM se correlaciona con la histopatología pero en contraste con la mamografía, la RM tiende a sobreestimar el tamaño tumoral. La tasa de detección de CDIS por mamografía es del 90% (84/52) y para CDIS con carcinoma invasor pequeño 83% (10/12). La RM tiene una tasa de detección para CDIS de 94% (16/17) y muestra 1 caso	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				falso negativo. La correlación entre el tamaño tumoral por mamografía e histopatología fue r = .44 (p< .01) y r =.49 (p< .03) para RM. La mamografía subestima el tamaño de la lesión 5 mm o más en el 47%, mientras que con la RM el tamaño fue evaluado adecuadamente en 43% y sobreestimado en 38%. (van der Velden y cols.,2006).	
				Incidencia en la decisión de cambio en el tratamiento basada en resultados de la RM y tasas de mastectomía	
				No se identificaron estudios que reportaran esta información	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 5.2. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, estudio: "Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis"

Estudio: Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis (3)
Tipo de estudio: Revisión sistemáticametaanálisis
Autor y fecha de publicación: Plana y cols., 2012
Fecha de búsqueda: Mayo de 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama primario. Se excluyeron estudios con pacientes que	Resonancia nuclear magnética en evaluación preoperatoria	1.Características operativas 2.Impacto en la conducta qurúrgica	Se incluyeron 50 artículos (10811 mujeres). Edad media de las pacientes 53.1 años. La prevalencia de lesiones adicionales multifocales o multicéntricas fue 20% en la misma mama y 5.5% para lesiones contralaterales. El rendimiento de la prueba es mayor con tecnología ≥1.5 Teslas.Los verdaderos postivos de la RM conducen a conversión de una resección local amplia a cirugías más extensas en un 12.8% de mujeres, mientras que en 6.3% la conversión no era apropiada (reporte falso positivo).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia
			Lesiones adicionales multifocales o multicéntricas en la misma mama	
			Resultados de 40 estudios (8306 mujeres). Datos completos para elaborar Tabla 5x2 solo 19 estudios	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
recibieron quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía y pacientes con tumores lobulares			Sensibilidad y especificidad con alta heterogeneidad en los estudios I^2 92% y 95% respectivamente. Exactitud de la RM: Area bajo la curva 0.931 (IC 95% 0.73-0.985) Valor Predictivo Positivo (VPP): 66.8% (IC 95% 59.2-73.6). Datos con 40 estudios. LR^+ (razón Verdaderos Positivos : Falsos Positivos): 2	GRADE
			Lesiones en la mama contralateral	
			Datos disponibles en 30 estudios. Sensibilidad heterogeneidad moderada I^2 25%, especificidad alta heterogeneidad $I^2$97%. Exactitud de la RM: Area bajo la curva 0.930 (IC 95% 0.697-0.987). VPP: 36.6% (IC 95% 27.4 -47%) LR^+ (razón VP:FP) 0.6, explicada por baja prevalencia de lesión contralateral (5.5%).	
			RM, impacto en la cirugía	
			Información sobre el impacto de los hallazgos de la RM en la decisión quirúrgica, datos de 26 estudios (4839 mujeres). Amplia variabilidad en los estudios tasas de conversión de 0.3% a 29%.	

Cambio en conducta quirúrgica	Verdaderos postivos	Rango VP	Falsos positivos	Rango FP
Resección local amplia a resección más amplia	4.5 (IC 95% 2.7-7.4)	0.3-29.2	4.6 (IC 95% 2.3-9.0)	1.2-10.3
Resección local amplia a mastectomia	8.3 (Ic 95% 6.3-11%)	1.2-26.9	1.7 (IC 95% 0.7-3.8)	0.1-8.0
Cambio a bilateral	2.6 (IC 95% 1.8-3.9)	0.6-18.6	0.4 (IC 95% 0.1-2.3)	0-2.6

TABLA 5.3. Perfil de evidencia GRADE de resonancia magnética en laevaluación preoperatoria de pacientes con cáncer primario, detección de cáncer multifocal/ multicéntrico. Exactitud diagnóstica. (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Plana y cols., 2012)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto	(IC 95%)	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Resonancia Magnética	Estándar (patología)				
Lesiones adicionales en la misma mama (multifocales o multicéntricas) Valor Predictivo Positivo.												
40	Otros	No serio	No seria[1]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	66.8	(59.2 - 73.6)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Lesiones adicionales en la misma mama (multifocales o multicéntricas).Tasa verdaderos positivos/falsos positivos.												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto	(IC 95%)	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Resonancia Magnética	Estándar (patología)				
40	Otros	No serio	No seria[1]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	LR+ 2	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Lesiones adicionales en la mama contralateral (multifocales o multicéntricas) Valor Predictivo Positivo.												
15	Otros	No serio	No seria[1]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	36.6	(27.4 - 47.0)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Lesiones adicionales en la mama contralateral (multifocales o multicéntricas) Tasa Verdaderos Positivos/Falsos Positivos : LR+												
15	Otros	No serio	No seria[1]	No serias	No seria	NInguna[2]	NR	NR	0.6	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Conversión de resección local amplia a una resección más amplia. Tasa de Verdaderos Positivos.												
17	Otros	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	4.5	(2.7 - 7.4)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Conversión de resección local amplia a resección más amplia.Tasa de Falsos Positivos.												
17	Otros	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	4.6	(2.3 - 9)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Conversión de cirugía local amplia a mastectomía. Tasa de Falsos Positivos.												
26	Otros	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	1.7	(0.7 - 3.8)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cambio a cirugía bilateral. Tasa de Verdaderos Positivos.												
20	Otros	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	2.6	(1.8 - 3.9)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Conversión de cirugía local amplia a mastectomía. Tasa de Verdaderos Positivos.												
26	Otros	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	8.3	(6.3 - 11.0)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cambio a cirugía bilateral. Tasa de Falsos Positivos.												
20	Otros	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	0.4	(0.1 - 2.3)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Heterogeneidad, Sensibilidad I^2 92%. Especificidad I^2 95%. Explicada por diferentes tecnologías de RM (≥1.5 T o < 1.5T). Diferentes diseños, solo un estudio con diseño apropiado para evaluar desenlaces.
[2]Baja prevalencia de lesiones contralaterales 5.5% explica relación verdaderos positivos/falsos positivos.
NR: no reportado. LR+: tasa verdaderos positivos/falsos positivos.

TABLA 5.4. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, estudio: "Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer"

Estudio:	Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer(4)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática de la literatura y Metanálisis
Autor y fecha de publicación:	Houssami y cols., 2008
Fecha de búsqueda:	Julio de2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Estudios que evalúan la RNM para la detecciónо para determinar la extensión de la enfermedad en mujeres con sospecha decáncer de mama o confirmado.	Resonancia Nuclear Magnética (RNM)	Exactitud de la RNM en la detección de lesionesmultifocales y o multicéntricasno identificadas con imágenes convencionales	Datos de 19 estudios (2600 mujeres, 2763 casos). Cinco estudioscon algún subgrupo de pacientes con CDIS. Todos los subgrupos de CDIS son pequeños entre7% y 20%de la población. La RNM detecta un 16% de casos adicionales de mujeres con cáncer de mama(rango 6% a 34%). El estudio se enfoca en la detección de lesiones con RNM, pero las implicaciones dela estadificación de la mama con losresultados de la RNM,asociados a la modificación del tratamiento quirúrgico no son claras.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Valor predictivo positivo	
			VPP 66% (IC 95% 52% - 7%)	
			Razón verdadero positivo/falso positivo	
			1.91(IC 95% 1.09 - 3.34)	
			Conversión de resección local amplia a mastectomía	
			8.1%IC 95%5.9% - 11.3%)	
			Conversión de resección local amplia a mastectomía, pacientes sin malignidad adicional (falsos positivos)	
			1.1% (IC 95% 0.3% - 3.6%)	
			Conversión de resección local amplia a cirugía más amplia en enfermedad multifocal/multicéntrica	
			11.3%(IC 95% 6.8 - 18.3%)	
			Conversión de resección local amplia a cirugía más amplia en enfermedad multifocal/multicéntrica	
			5.5% (IC 95% 3.1% - 9.5%)	

TABLA 5.5. Perfil de evidencia GRADE de resonancia magnética en la detección de cáncer multifocal/multicéntrico. Impacto en la conducta quirúrgica. (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Houssami y cols., 2008)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	(IC 95%)	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	RM	Estándar de referencia				
Valor predictivo positivo												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	(IC 95%)	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	RM	Estándar de referencia				
19	Otros	No serio	No serio	No serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	66%	(52 - 77)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa verdaderos positivos/falsos positivos (LR+)												
19	Otros	No serio	No serio	No serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	1.91	(1.09 – 3.34)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de conversión de resección local amplia a mastectomía												
19	Otros	No serio	No serio	No serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	8.10%	(5.9 - 11.3)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Conversión de resección local amplia a cirugía más extensa, enfermedad multifocal/multicéntrica												
19	Otros	No serio	No serio	No serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	11.30%	(6.8 - 18.3)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Conversión de resección local amplia a mastectomía en mujeres que no tenían malignidad adicional en el estudio histológico. Falsos positivos												
19	Otros	No serio	No seria	No serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	1.10%	(0.3 – 3.6)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Conversión de resección local amplia a cirugía más extensa en mujeres que no tenían malignidad adicional en el estudio histológico. Falsos positivos												
19	Otros	No serio	No seria	No serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	5.50%	(3.1 -9.5)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]19 estudios, solo 6 incluyeron subgrupos pequeños de pacientes con CDIS, Evidencia indirecta para concluir sobre el rendimiento de la prueba en pacientes con CDIS.Estudios heterogéneos.
NR: no reportado.

TABLA 5.6. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, Estudio: "The Influence of Preoperative MRI on breast Cancer Treatment"

Estudio: The Influence of Preoperative MRI on breast Cancer Treatment, Ann Surg Oncol (2012) 19:536-540
Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva
Autor y fecha de publicación: Millar y cols., 2012
Lugar en el que se realizó: Estados Unidos

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes llevadas a tratamiento quirúrgico definitivo por	Resonancia nuclear magnética	1.Tasa de mastectomía 2.Tasa de reintervención por márgenes	Revisión retrospectiva de registros del Centro Médico de la Universidad de Minesota entre 2002 y 2009. Se desciben datos de una cohorte de 414 pacientes. Tenían RM preoperatoria 219 (53%) y 195 no tuvieron RM. **Mastectomía** Pacientes con estudio de RM 43% . Pacientes si estudio de RM 28%, p=0.002. OR 1.8, IC 95% 1.1-3.2.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
hallazgos confirmados con biopsia de CDIS o cáncer estadio I, II y III		estrechos o márgenes positivos 3.Recurrencia ipsilateral	**Tasa de Reintervención**	perfil de evidencia GRADE
			En pacientes llevadas a cirugía conservadora de la mama la RM no se asocia con reducción de reintervenciones por márgenes positivos o estrechos comparado con pacientes sin estudio de RM. En ambos grupos la tasa de reintervención fue 14%, p=0.34	
			Recurrencia ipsilateral	
			Pacientes con RM preoperatoria 1.6%, pacientes sin RM 5.0%, p=0.13	

TABLA 5.7. Perfil de evidencia GRADE de Influencia preoperatoria de la ResonanciaMagnéticaen el tratamiento del cáncer de mama. (Millar y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	RM	No RM	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mastectomía												
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(43%)	(28%)	OR 1.8 (1.1 - 3.2)	NC	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de reintervención												
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(14%)	(18%) [2]	NR	NC	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída Ipsilateral												
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2 (1.60%)	7 (5%)[3]	NR	NC	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Biopsias adicionales												
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	48/75 (65%) 54 biopsias sobre hallazgos de RM		NR	NC	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Estudio retrospectivo. Resultados solo reflejan experiencia en un centro. Sesgo de selección presente.
[2]P=0.34.
[3]P=0.13.
NR: no reportado. NC: no calculado.

TABLA 5.8. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, estudio: "Preoperative Breast MRI in the Surgical Treatment of Ductal Carcinoma In Situ"

Estudio: Preoperative Breast MRI in the Surgical Treatment of Ductal Carcinoma In Situ(7)
Tipo de estudio: Observacional. Serie de casos del John Wayne Center (Diciembre 2002 - Junio 2009)
Autor y fecha de publicación: Kropcho y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CDIS.	Resonancia Magnetica	1.Compromiso de márgenes de resección 2.Tasa de mastectomía	158 pacientes con CDIS, 60 pacientes tenían estudio de RM, 98 pacientes sin RM. Todas las pacientes fueron programadas para cirugía conservadora de la mama inicialmente. La RM no impacta favorablemente la habilidad del cirujano para obtener márgenes libres de tumor.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Compromiso de márgenes de resección	
			Pacientes con estudio de RM 30.7% . Pacientes si estudio de RM 24.7%, p=0.414.	
			Tasa de mastectomía	
			Pacientes con estudio de RM 17.7% . Pacientes si estudio de RM 4.1%, p=0.004	
			Correlación tamaño tumoral RM histopatología	
			El tamaño histopatológico fue sobreestimado cerca de un 30% en el 17.2% de los casos. La RM subestimó el tamaño tumoral en un 30% en el 53.5% de los casos.	

TABLA 5.9. Perfil de evidencia GRADE de resonancia magnéticapreoperatoria en el tratamiento quirúrgico del CDIS (Estudio observacional; Kropcho, y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	RM	No RM		
Compromiso de márgenes de resección										
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	30.70%	24.70%[2]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de mastectomía										
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	17.70%	4.10%[3]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casos. Experiencia en único centro. Limitaciones en tamaño de muestra.
[2]Valor P=0.414.
[3]Valor P=0.004.

TABLA 5.10. Pefil de evidencia pararesonancia magnética en CDIS, estudio: "The Impact of Preoperative Magnetic Resonance Imaging on Surgical Treatment and Outcomes for Ductal Carcinoma In Situ"

Estudio: The Impact of Preoperative Magnetic Resonance Imaging on Surgical Treatment and Outcomes for Ductal Carcinoma In Situ (8).

Tipo de estudio: Observacional
Autor y fecha de publicación: Itakura y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con diagnostico de CDIS llevadas a cirugía en la Universidad de California. (2000-2007)	RM Nuclear	1.Mastectomía 2.Ganglio centinela 3.Procedimientos adicionales 4.Márgenes negativos	A partir de registros médicos se identificaron 149 pacientes con CDIS, 38 pacientes tenían RM prequirurgica. La mastectomía y el ganglio centnela fueron realizados con mayor frecuencia en pacientes con RM. El estudio no muestra diferencias en en número de reintervenciones, estatus de los márgenes ytamaño de márgenes entre las pacientes con RM y sin RM.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Mastectomía	
			Pacientes con estudio de RM 45.0% . Pacientes sin estudio de RM 14.0%, p<0.001	
			Ganglio centinela	
			Pacientes con estudio de RM 47.0% . Pacientes sin estudio de RM 23%, p=0.004	
			Procedimientos adicionales (biopsia) secundarios a hallazgos de la RM	
			De las 38 pacientes con RM prequirúrgica, 10 tuvieron hallazgos incidentales que indicaron biopsia adicional antes de la cirugía.	

TABLA 5.11. Perfil de evidencia GRADE de Impacto de la resonancia magnética preoperatoria en el tratamiento quirúrgico del CDIS (Estudio observacional; Itakura y cols., 2011)

Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	RM (38)	No RM (111)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mastectomía											
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	17/38 44.70%	16/111 14.40%	OR 3.2 (1.22 - 8.18)[1]	21 más por 100 (de 3 más a 44 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Ganglio centinela											
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	18/38 47.40%	25/111 22.50%	OR 3.10 (1.42 - 6.73)[2,3]	25 más por 100 (de 7 más a 44 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Márgenes negativos (evaluado con: Márgenes mayores o iguales a 0.1 cm)											

Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	RM (38)	No RM (111)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	serious[4]	32/38 84.20%	99/111 89.20%	OR 0.65 (0.22 - 1.86)[2,5]	5 menos por 100 (de 25 menos a 5 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Márgenes mayores de 10 mm											
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	serious[4]	5/38 13.20%	30/111 27%	OR 0.41 (0.15 - 1.15)[2,6]	14 menos por 100 (de 22 menos a 3 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Número de reintervenciones promedio											
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	0.58	0.42	p=0.31	media o más (o a omás)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Valor P<0.001.
[2]OR calculado a partir de datos crudos.
[3]Valor P=0.004.
[4]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable.
[5]Valor P=0.42.
[6]Valor P=0.082.

TABLA 5.12. Perfil de evidencia para resonancia magnética en CDIS, Estudio: "Comparative effectiveness of MRI in Breast Cancer (COMICE) trial: a randomized controlled trial"

Estudio: Comparative effectiveness of MRI in Breast Cancer(COMICE) trial: a randomized controlled trial(5).
Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado, estudio abierto.
Autor y fecha de publicación: Turnbull y cols., 2010
Lugar en el que se realizó: Estudio multicéntrico

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer	Triple evaluación más	1.Reintervención(resección local amplia o	45 centros. 816 pacientes con triple evaluación más RM y 807 pacientes solo con triple evaluación (clínica, radiológica y patológica). 90% de las pacientes tenían cáncer invasivo, grado I 24%, gradoII	Ver calificación

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
de mama primario confirmado por biopsia programadas para resección local amplia después de la triple evaluación.	RM Nuclear comparada con Triple evaluación (exámen clínico, radiológico mamografía y ultrasonografía y estudio patológico-biopsia)	mastectomía) 2.Mastectomía como cirugía inicial, evitable por hallazgos de patología 3.Calidad de vida	47% y grado III 28%. Se incluyó en el desenlace la medición de mastectomía evitable por patología cuando los hallazgos de la RM informaron enfermedad multifocal que condujo a la decisión de mastectomía pero la histopatología mostró únicamente enfermedad localizada ó el tamaño de la lesión índice medida por RM fue mayor que el reportado por la triple evaluación, llevando a la decisión de mastectomía pero la histopatología mostró que tanto el tamaño de la lesión índice como la lesión índice y el CDIS tuvo un diámetro de 30 mm o menos. **Reintervención (resección local o mastectomía), 6 meses de seguimiento** Pacientes con estudio de RM 19% . Pacientes sin estudio de RM 19%, p=0.77 OR 0.96, IC 95% 0.75-1.24 (Estadísticamente no significativo). **Reintervención (resección local o mastectomía) ó mastectomía evitable por patología** OR 0.58, IC 95% -3.2 -4.40% (Estadísticamente no significativo). **Calidad de vida** Los puntajes fueron similares entre los grupos , se reduce levemente entre el basal y las 8 semanas después de la aleatorización y se recupera entre los 6 y 12 meses de la cirugía inicial.	por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 5.13. Perfil de evidencia GRADE comparando resonancia magnética y triple evaluación (clínica, radiológica y patología) versus triple evaluación sin resonancia magnética en pacientes con cáncer de mama primario programado para resección local amplia (Ensayo clínico controlado; Turnbull y cols., 2010)

Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Triple evaluación mas RM	Triple evaluación sin RM	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Reintervención (resección local o mastectomía), 6 meses de seguimiento											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	153/816 18.80%	156/807 19.30%	OR 0.96(0.75 - 1.24)	1 menos por 100 (de 4 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Reintervención (resección local o mastectomía) o ó mastectomía evitable por patología, 6 meses de seguimiento											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria			Diferencia de riesgo 0.58%(-3.24% a 4.40%)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Resección local amplia cirugía inicial											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	750/816 91.90%	787/807 97.50%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Triple evaluación mas RM	Triple evaluación sin RM	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mastectomía inicial											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	58/816 7.10%	10/807 1.20%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Reintervención resección local amplia, seguimiento 6 meses											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	85/816 10.40%	90/807 11.20%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Reintervención mastectomía, seguimiento 6meses											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	48/816 5.90%	61/807 7.60%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mastectomía evitable por patología o elección de la paciente											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	19/816 2.30%	4/807 0.50%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Calidad de vida basal. FACT-B total, mediana (RIQ). (RM 613, No RM 613)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	114 (100.5 - 123)	114 (100 - 123.8)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Calidad de vida 8 semanas de la aleatorización. FACT-B total, mediana (RIQ). (RM 421, No RM 412)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	112 (93 - 123)	111 (95.6 - 123)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Calidad de vida basal 6 meses después de cirugía inicial. FACT-B total, mediana (RIQ).(RM 545, No RM 533)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	112 (92- 126)	111 (95.3 - 125)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Calidad de vida basal 1 año después de cirugía inicial. FACT-B total, mediana (RIQ). (RM 583, No RM 569)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	115.8 (92- 126)	115 (98 - 127)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

NR: no reportado.

Márgenes quirúrgicos

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)	Resección local cirugía conservadora de mama	Diferentes margenes de resección :<2mm 2-5mm 5-10mm >10mm	Tasa de recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (7) Supervivencia global (7)

Recomendaciones encontradas en guías de práctica clínica

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica de NICE (1).

TABLA 5.14. Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientescon Carcinoma Ductal in situ	Resecciónlocal amplia Cirugía conservadora de mama	1.Tasa de recurrencia local 2.Supervivencia libre de enfermedad 3.Supervivencia global 4.Resultado cosmético 5.Morbilidad psicológica 6.Economía de la salud	Enlas pacientes con Carcinoma ductal in situ tratadas con cirugía conservadora de la mamase recomiendan márgenes radialesde2mmcon examen patológicosegún los estándares delNational Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP). Se debe considerarla reintervenciónsi los márgenes son menores de 2 mm, despuésde discutir los riesgos y beneficios con las pacientes. Todos los centros de Cáncer deben auditar	**Estudios observacionales**	
				Lamejor evidencia disponible para responder esta pregunta proviene de estudios observacionales (Bijker y cols., 2001; Boland y cols., 2001, 2003; Boyages y cols., 1999; Cabioglu y cols., 2007; Chan y cols., 2001; Cheng y cols., 1997; Denoux y cols., 2001; Dillon y cols., 2007; Goldstein y cols., 1999;Goldstein y cols., 2000; Goldstein y cols., 1998; Hetelekidis y cols., 1999; Holland y cols., 1998;Kell y cols., 2005; Macdonald y cols., 2005, 2006; Neuschatz y cols., 2001,2002; Ratanawichitrasin y cols., 1999; Rodrigues y cols., 2002; Sahoo y cols., 2005; Sigal-Zafrani y cols., 2004; Silverstein y cols., 1994, 1997, 1999, 2003; Solin y cols., 2005; Tunon-de-Lara y cols., 2001; Vargas y cols., 2005; Vicini y cols., 2001;	3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
			sustasasde recurrencia después del tratamiento del Carcinoma Ductal in situ.	Wong y cols., 2006; Yau y cols., 2006).Aunque se encontró un experimento clínico los pacientes no fueron aleatorizados a diferentes márgenes de resección, el estudio comparóresección quirúrgica solacon radioterapia adyuvante. Ninguno de los estudios identificados fueron diseñados para responder la pregunta: ¿cuáles el margen de seguridad mínimo? No existe consistencia acerca de los márgenes óptimos libres detumor. La mayoría de los estudios están de acuerdo en que los márgenes que contienen células tumorales están asociados con recurrencia local o aumento del riesgo de cáncer residual.Existe consistencia acerca de que el riesgo de recurrencia local se reduce con márgenes amplios, más de 10mm de tejido libre de tumor. Muchos estudios reportan una correlación lineal entre la amplitud de los márgenes y la recurrencia. Existe evidencia conflictiva acerca de los márgenes amplios y si estos podríanreemplazar la radioterapia. También existe descuerdo acerca de cuál delos dos tratamientos podría evitarse. Los estudios incluidos varíanademásde la amplitud de los márgenes en otros factores (cointervenciones,tiempos de seguimiento) y los resultados son difíciles de comparar. Los estudios varían en la definición de "amplitud" de los márgenes.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

Actualización

Se incluyeron los metanálisis de Wang y cols., 2012 (9) y Dunne y cols., 2009 (10).

TABLA 5.15. Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos en CDIS, estudio: "Network Meta-analysis of Margin Threshold for Women With Ductal Carcinoma in Situ"

Estudio: Network Meta-analysis of Margin Threshold for Women With Ductal Carcinoma in Situ (9)
Tipo de estudio: Revsión sistemática y metanálisis en cadena
Autor y fecha de publicación: Wang y cols., 2012
Fecha de búsqueda: Julio de 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS llevadosa cirugía conservadora dela mamaconysin radioterapi	Comparación entre diferentes márgenes de resección	Recurrencia de tumor de mama ipsilateral	21 estudios publicados en 24 artículos. El desenlace primario fue la recurrenciade cáncer de mama ipsilateral. Se realizó un análisis estratificado según uso o no uso de radioterapia y se empleó un modelo frecuentista y bayesiano para las estimaciones de los OR. Se llevaron a cabo comparaciones múltiples. El estudio tiene riesgo de sesgo, estudios primarios heterogéneos,la mayoría estudios observacionales, series retrospectivas con sesgo de selección,diferentes definiciones de márgenes libres.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Márgenes negativos comparado con márgenes positivos, pacientes con radioterapia	
			OR0.46, ICr 95%0.35-0.59 (estadísticamente significativo).	
			Márgenes negativos comparado con márgenes positivos, pacientes sin radioterapia	
			OR0.34, ICr 95% 0.24-0.47 (estadísticamente significativo).	
			Márgenes > 0 mm comparado con márgenes positivos	
			OR0.45, ICr 95% 0.38-0.53 (estadísticamente significativo).	
			Márgenes > 2 mm comparado con márgenes positivos	
			OR0.38, ICr 95% 0.28-0.51 (estadísticamente significativo).	
			Márgenes > 5 mm comparado con márgenes positivos	
			OR0.55,ICr 95% 0.15-1.30 (estadísticamente no significativo).	
			Márgenes > 10 mm comparado con márgenes positivos	
			OR0.17, ICr 95% 0.12-0.24 (estadísticamente significativo).	
			Márgenes > 10 mm comparado con márgenes negativos mayor de 2 mm	
			OR0.46, ICr95% 0.29-0.69(estadísticamente significativo).	

TABLA 5.16. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes de resección en pacientes con CDIS después de cirugía conservadora de la mama con y radioterapia (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Wang y cols., 2012)

Evaluación de calidad						No de pacientes		Efecto Relativo (ICr 95%)	Calidad	Importancia
No de Estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Márgenes negativos	Márgenes positivos			
Recaída tumoral en la mama ipsilateral en pacientes con radioterapia										
21	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.46 (0.35 - 0.59)[3]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída tumoral en la mama ipsilateral en pacientes sin radioterapia										

21	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.34 (0.24 - 0.47)[3]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de Estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes negativos > 0 mm**	**Márgenes positivos**	**Efecto Relativo (ICr 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recaída tumoral en la mama ipsilateral										
21	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.45 (0.38 - 0.53)[3]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de Estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes negativos > 2mm**	**Márgenes positivos**	**Efecto Relativo (ICr 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recaída tumoral en la mama ipsilateral										
21	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.38 (0.28 - 0.51)[3]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de Estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes negativos > 5 mm**	**Márgenes positivos**	**Efecto Relativo (ICr 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recaída tumoral en la mama ipsilateral										
21	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	NR	NR	OR 0.55 (0.15 - 1.30)[3,4]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de Estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes > 10 mm**	**Márgenes positivos**	**Efecto Relativo (ICr 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recaída tumoral en la mama ipsilateral										
21	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.17 (0.12 - 0.24)[3]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de Estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes negativas de al meNos 10 mm**	**Márgenes negativas > 2mm**	**Efecto Relativo (ICr 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recaída tumoral en la mama ipsilateral										

21	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.46 (0.29 - 0.69)[3]	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]La mayoría de estudios observacionales, retrospectivos, sesgos de selección. Diferentes definiciones de márgenes libres.
[2]No se puede excluir.
[3]Intervalo de credibilidad al 95%. Aproximación bayesiana.
[4]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud del intervalo muestra daño considerable y beneficio apreciable.
NR: no reportado.

TABLA 5.17. Perfil de evidencia de márgenes quirúrgicos en CDIS, Estudio: "Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ"

Estudio: Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ (10)
Tipo de estudio: Revsión sistemática y metanálisis
Autor y fecha de publicación: Dunne, C., y cols,2009
Fecha de búsqueda: Enero de 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS llevados a cirugía conservadora de la mama y radioterapia	Comparación entre diferentes márgenes de resección	Recurrencia de tumor de mama ipsilateral	Incluye estudios experimentales y observacionales (n=22). 4660 pacientes, 806 pacientes participantes en experimentos clínicos. Pacientes con rango de edad entre 48 y 57 años, pre y posmenopáusicas. Después de la radioterapia las pacientes con márgenes negativos tuvieron menor probabilidad de presentar recurrencia que las pacientes con márgenes positivos OR 0.36, IC 95% 027-0.47). Limitaciones metodológicas por heterogeneidad en estudios primarios, diferentes definiciones de márgenes negativos desde no presencia de células tumorales en contacto con el borde dela tinta en elespecimen hasta 10 mm. No se evaluó efecto de los diferentes esquemas de radioterapia en el desenlace.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Márgenes 2mmcomparado con márgenesmenos de 2mm	
			OR 0.53, IC 95% 0.5-0.96 (estadísticamente significativo).	
			Márgenes 2mmcomparado con márgenes mas de 5mm	
			OR 1.51, IC 95% 0.51-5.0 (estadísticamente no significativo).	

Tabla 5.18. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes de resección en pacientes con CDIS después de cirugía conservadora de la mama y radioterapia (Revisión sistemática de la literatura y metanálisis; Dunne y cols., 2009)

Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto Relativo (IC 95%)	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Márgenes negativos	Márgenes positivos			

Recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (seguimiento mediana 60 meses RIQ 47.5 - 78 meses)										
20	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.36(0.27 - 0.47)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes negativos**	**Márgenes cercanos**	**Efecto Relativo (IC 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (seguimiento mediana 60 meses RIQ 47.5 - 78 meses)										
7	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.59 (0.42 - 0.83)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes negativos**	**Márgenes desconocidos**	**Efecto Relativo (IC 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (seguimiento mediana 60 meses RIQ 47.5 - 78 meses)										
13	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.56 (0.36 - 0.87)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes 2 mm**	**Márgenes <2mm**	**Efecto Relativo (IC 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (seguimiento mediana 60 meses RIQ 47.5 - 78 meses)										
No descrito	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 0.53 (0.26 - 0.96)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Márgenes 2 mm**	**Márgenes 5 mm o más**	**Efecto Relativo (IC 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (seguimiento mediana 60 meses RIQ 47.5 - 78 meses)										
No descrito	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	Serio[2]	NR	NR	OR 1.51 (0.51 - 5.04)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**No células en borde de la tinta**	**Márgenes 5 mm o más**	**Efecto Relativo (IC 95%)**	**Calidad**	**Importancia**
Recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (seguimiento mediana 60 meses RIQ 47.5 - 78 meses)										

No descrito	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	NR	NR	OR 2.56 (1.1 - 7.3)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Combinación de estudios aleatorizados y no aleatorizados .Poblaciones heterogéneas. Diferentes definiciones de márgenes negativos en los estudios primarios. Variación en esquemas de radioterapia no tenidos en cuenta en el análisis. Diferentes estrategias para administrar radioterapia de refuerzo y diferencias en distribución por edad podrían enmascarar el beneficio de márgenes negativos más amplios. No se pudieron extraer datos de algunos estudios, no se puede excluir que estos datos modifiquen las estimaciones.
[2]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable y beneficio apreciable.
RIQ: rango intercuartílico. NR: no reportado.

Biopsia de ganglio centinela

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma microinvasivo(definido como carcinoma invasivo<1mm)	Biopsia de ganglio centinela	No cirugía axilar, muestra de ganglio axilar	Sensibilidad (9) Especificidad (9) Detección de metástasis (9)

Recomendaciones encontradas en Guías de práctica clínica

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE 2009 (1).

TABLA 5.19. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma microinvasivo(definido como carcinoma invasivo<1mm)	Biopsia de ganglio centinela comparada con no realizar cirugía de la axila, muestra	Tasas de positividad por subgrupos: Bajo grado versus grado intermedio	No realizar de manera rutinaria biopsia de ganglio centinela en pacientes con diagnostico preoperatorio decarcinoma ductal in situ llevadas a cirugía conservadora de la mamaa menos que se considere alto riesgo de enfermedad invasiva.	**Frecuencia de ganglio centinela positivo en CDIS**	
				Se identificó un volumen limitado de series de casos que abordan la biopsia de Ganglio Centinela en pacientes con CDIS. Ansari y cols., (2008) condujeron un meta-análisis (de estudios observacionales) de los datos reportados en la incidencia de metástasis a ganglios centinela en pacientes con CDIS. La frecuencia de positividad de	Entre 1+ y 3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
	de ganglio axilar oresección completa de ganglios axilares	versus alto grado y por tamaño tumoral	Realizar biopsia de ganglio centinale a todas las pacientes que han sido llevadas a mastectomia por carcinoma ductal in situ.	ganglio centinela en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS fue 7.4% (rango de 0 al 16.7%). La incidencia de positividad global postoperatoria fue de 3.7%. Un análisis de subgrupo de pacientes con diagnostico por biopsia de CDIS mostró que la presencia de masa palpable, presencia de masa en la mamografía, CDIS de alto grado y un tamaño tumoral grande, se asocian a alto riesgo de enfermedad invasiva en la patología de la resección final.	
				CDIS puro	
				En otras series de casos diferencian entre CDIS sin microinvasión del CDIS con microinvasión (CDISm) definido como foco invasivo < 1mm en histología definitiva, (American Joint Committee on Cancer) y enfermedad invasiva. El compromiso de ganglio centinela para CDIS puro (sin microinvasión) fue de 1.8 % (Veronesi y cols., 2005) y 5% (Wilke y cols., 2005). En 12 estudios observacionales la mediana de positividad de ganglio centinela fue 5.4% (rango 0% a 22%). Camp y cols., (2005), Cserni y cols., (2002), Katz y cols., (2006), Kelly y cols., (2003), Klauber-DeMore y cols., (2000), Liu, Yang y Chen (2003), Mittendorf y cols., (2005), Pendas y cols., (2000), Trisal, Qian and Wagman (2004), Veronesi y cols., (2005), Wilkie y cols., (2005) y Zavagno y cols., (2005).	
				CDIS con microinvasión (CDISm)	
				La tasa de detección de ganglio centinela para CDISm fue de 14% en un subgrupo de 51 pacientes. Wilke y cols., (2005). En 7 estudios observacionales la mediana de positividad del ganglio centinela fue 11.1% (rango 9.5% a 29.4%). La mayoría de estudios representan series de casos con un pequeño número de pacientes (mediana 43 pacientes). Los estudios de Wilke y cols., (2005) y Veronesi y cols., 2005 tienen el mayor tamaño de muestra, 675 y 508 respectivamente (Camp y colsl., 2005; Intra y cols.,	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				2003; Katz y cols., 2006; Kelly y cols., 2003; Klauber-DeMore y cols., 2000; Liu, Yang y Chen, 2003; Wilkie y cols., 2005 y Zavotsky y cols., 1999).	
				Ganglio centinela, grado tumoral y tamaño tumoral	
				No se encontró evidencia para sugerir que exista un patrón entre la tasa ganglios centinela positivos y el grado de CDIS. Tampoco hay evidencia que sugiera que exista un patrón entre la tasa de ganglios centinela positivos y tamaño del tumor en pacientes con CDIS. No fue posible estimar de manera confiable la proporción de pacientes con CDIS y ganglio centinela positivo,que tuvieran posteriormente compromiso ganglionar axilar, debido al pequeño número de pacientes en las series.	
				Cambio en los planes de tratamiento	
				Ninguno de los estudios seleccionados (todos retrospectivos) reportaron cambios en los planes de tratamiento como resultado de la estadificación con la biopsia de ganglio centinela. Sin embargo 5 estudios proporcionaron datos de pacientes quienes fueron reclasificados a un estadio mayor con los resultados de la histología tumoral de la cirugía definitiva. Un estudio retrospectivo de series de casos (Wilkie y cols., 2005) proporcionó evidencia de que el 10% de los pacientes inicialmente clasificados como CDIS (incluyendo CDISm) se les encontró en la biopsia de ganglio centinela enfermedad invasiva confirmada por la histología del tumor primario en la cirugía definitiva.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

Actualización

Se incluyeron cinco series de casos: Miyake y cols., 2011 (11), Son y cols., 2011 (12), Tada y cols., 2010 (13), Doyle y cols., 2009 (14), Intra y cols., 2008 (15), y

una revisión de estudios observacionales (16).

TABLA 5.20. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "Indication Sentinel Lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ"

Estudio: IndicationSentinel Lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ(11)
Tipo de estudio: Observacional
Autor y fecha de publicación: Miyake y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS puro. Único centro Julio 1999 a Febrero 2008	Biopsia de ganglio centinela	Ganglio positivo	103 pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS por biopsia con aguja, llevadas a biopsia de ganglio centinela. Ganglio positivo en el 1.9% (2/103), ambos casos tenían componente invasivo. 39.5% con CDIS fueron reclasificadas a carcinoma ductal invasivo. El análisis multivariado detectó que la masa palpable y el tamaño del tumor 2 cm o mayor fueron factores predictores de componente invasivo, OR 4.01, IC 95% 1.39-11.9) y OR4.5, IC 95% 1.32-15.3, respectivamente. El ganglio centinela debe considerarse en pacientes con diagnóstico preoperatorio por biopsia con aguja cuando tienen alto riesgo de tener componente invasivo.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 5.21. Perfil de evidencia GRADE de indicaciones de biopsia de ganglio centinela enpacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS por biopsia con aguja gruesa (Estudio observacional; Miyake y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistency	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ganglio centinela	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ganglio centinela positivo												
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/103 (1.9%)	NA	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cambio en la estadificación del diagnóstico preoperatorio con el reporte final de patología del especimen quirúrgico												
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	37/103 (35.9%)	NA	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casos,retrospectiva,único centro. NA: no aplica.

TABLA 5.22. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Lymph Node Biopsy"

Estudio: Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Lymph Node Biopsy (12)
Tipo de estudio: Observacional
Autor y fecha de publicación: Son y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS puro. Único centro Dic 2001 a Abril 2010.	Biopsia de ganglio centinela	Metástasis	Análisis retrospectivo de 78 pacientes con diagnóstico inicial de CDIS e indicación de biopsia de ganglio centinela o resección de ganglios axilares.48 pacientes llevadas a biopsiade ganglio centinela. Una paciente con ganglio centinela positivo, 1.5%. De 35 pacientes con diagnóstico inicial por biopsia con aguja gruesa, 13 pacientes fueron reclasificadascomo carcinomaductal invasivo, 37.1%. Los factores que predicen la presencia de cáncer invasivo sonel tamaño del tumor y la presencia de sobrexpresión del receptor HER2.Las tasas de ganglio positivo son muy bajas. La tasa de subestimaciónde carcinoma invasivo es alta en pacientes con diagnósticopor biopsia con aguja gruesa deCDIS. Los autores concluyen que en pacientes con CDIS con diagnostico inicialpor biopsia con aguja gruesa, se debe considerarla biopsia de ganglio centinelacomo parte del procedimiento quirúrgico primariocuandoel tumor es mayor de 2.5 cm ycon la sobreexpresión de HER 2.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 5.23. Perfil de evidencia GRADE de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS (Estudio observacional; Son y cols.,2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistency	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Biopsia de Ganglio centinela	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ganglio centinela positivo												
1	Estudio observacional	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/66 (1.5%)	NA	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cambio en el diagnóstico final a cáncer invasivo después de cirugía definitiva												
1	Estudio observacional	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/78 (15.3%)	NA	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Reestadificación en el diagnóstico final. Pacientes con diagnóstico inicial de CDIS por biopsia con aguja gruesa, reclasificados a carcinoma ductal invasivo												
1	Estudio observacional	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13/35 (37.1%)	NA	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casos con pequeño tamaño de muestra, evaluación retrospectiva, único centro. NA: no aplica.

TABLA 5.24. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, estudio: "Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer"

Estudio: Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer(13)
Tipo de estudio: Observacional
Autor y fecha de publicación: Tada y cols,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS puro.	Biopsia de ganglio centinela	Ganglio centinela positivo	El estudio compara la frecuencia de ganglio centinela en pacientes con CDIS puro (0.39%) con pacientes con cáncer de mama con lesiones invasivas con componente intraductal (6.2%) (p<0.001). La incidencia de metástasis en el ganglio centinela es muy baja, los autores recomiendan omitir la práctica de la biopsia de ganglio centinela.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 5.25. Perfil de evidencia GRADE de metástasis en biopsia de ganglio centinela enpacientes con CDIS comparado con pacientes con carcinoma ductal componente invasivo intraductal (Estudio observacional; Tada y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Incosistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	CDIS puro	CD componente invasivo intraductal	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ganglio centinela positivo en CDIS puro versus Ganglio centinela positivo en pacientes con componente intraductal (uno o más focos invasivos <0.5 cm)												
1	Estudio observacional[1]	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/255 (0.39%)	11/177 (6.2%)	NR	Valor p <0.001	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casos, retrospectiva. Sesgo de medición para la presencia de micrometástasis y células tumorales aisladas.

TABLA 5.26. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "The impact of sentinellymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ"

Estudio: The impact of sentinel lymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ(16)
Tipo de estudio: Revisión de estudios observacionales
Autor y fecha de publicación: Tuttle y cols.,2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS puro.	Biopsia de ganglio centinela	Metástasis	Los autores describen que realizaron una revisión sistemática de la literatura. Incluyeron 50 estudios. No se describe en detalle la metodología de la revisión ni la manera como obtienen las medidas de resumen con sus intervalos de confianza. Los estudios evaluados tienen múltiples limitaciones, entre otras estudios retrospectivos, sesgos de selección y definiciones no claras de "metástasis" de ganglio centinela. A pesar de las limitaciones los autores concluyen que la frecuencia de ganglio centinela positivo es muy baja en pacientes con CDIS puro. Es probable que la biopsia de ganglio centinela no afecte desenlaces importantes. Los hallazgos de células tumorales aislaladas pueden conducir a sobretratar mas pacientes con implicaciones negativas en calidad de vida. El ganglio centinela se debe indicar en pacientes llevadas a mastectomía.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 5.27. Perfil de evidencia GRADE del impacto de la biopsia de ganglio centinela en desenlaces de pacientes con CDIS (Revisión de estudios observacionales; Tuttle y cols.,2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Biopsia de ganglio centinela	(IC 95%)		
Incidencia de metástasis en el ganglio centinela en pacientes con diagnóstico por biopsia con aguja										
50[1]	Estudios observacionales	serious[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	9.80%	(7.6% -12.7%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de metástasis en el ganglio centinela en pacientes con diagnóstico por el especimen dela resección quirúrgica o de la mastectomía										
50	Estudios observacionales	serious[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	5.00%	(3.6% -6.8%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de metástasis en el ganglio centinela en pacientes con CDIS y microinvasión (0.1 cm o menos)										
50	Estudios observacionales	serious[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	9.30%	(6.0% -14.0%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de metástasis en el ganglio centinela en pacientes con CDIS										
50	Estudios observacionales	serious[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	4.80%	(3.4% -6.7%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de metástasis en el ganglio centinela (pN1)										
50	Estudios observacionales	serious[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	0.90%	(0.5% -1.5%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de metástasis en el ganglio centinela (pN1(mic)										
50	Estudios observacionales	serious[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	1.50%	(0.8% -2.8%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de metástasis en el ganglio centinela (p N0(i+))										

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Biopsia de ganglio centinela	(IC 95%)		
50	Estudios observacionales	serious[2]	No seria	No seria	No seria	Ninguna	4.20%	(2.2% -7.7%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]50 estudios incluidos en toda la revisión. Cada desenlace respaldado por diferentes estudios.
[2]No describe método sistemático de evaluación de artículos incluídos. No es claro como obtienen medidas de resumen con intervalos de confianza. Falta información para calificar apropiadamente calidad del metaanálsis.

TABLA 5.28. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, Estudio: "Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: is it justified"

Estudio: Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: is it justified(14)
Tipo de estudio: Observacional
Autor y fecha de publicación: Doyle y cols.,2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS a quienes se les realizó biopsia de ganglio centinela. Datos de 2 instituciones 2000-2005	Biopsia de ganglio centinela a todas las pacientes con diagnóstico de CDIS por protocolo de la institución	1.Tasa de positividad 2.Macro y micrometástasis 3.Cáncer invasivo	145 pacientes. Biopsia de ganglio centinela positiva 4.8%. Presencia de carcinoma invasivo en el especímen final 37.9%. Los autores justifican la realización de biopsia de ganglio centinela en todas las pacientes con CDIS considerando la alta frecuencia de carcinoma invasivo en el especímen final.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 5.29. Perfil de evidencia GRADE de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS (Doyle y cols.,2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Biopsia de ganglio centinela	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Positividad de ganglio centinela												
1	Estudios observacionales	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	7/145 (4.80%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Biopsia de ganglio centinela	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Presencia de macrometástasis												
1	Estudios observacionales	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/145 (2.80%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Presencia de micrometástasis												
1	Estudios observacionales	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/145 (2.10%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Carcinoma invasivo en el especímen de la resección												
1	Estudios observacionales[2]	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	55/145 (37.90)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama												
1	Estudios observacionales	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	113/145 (77.90%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mastectomía												
1	Estudios observacionales	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	32/145 (22.10%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casos, análisis retrospectiva.Por protocolo en las 2 instituciones realizan biopsia de ganglio centinela a todas las pacientes con diagnóstico de CDIS. NA: no aplica.

TABLA5.30. Perfil de evidencia para biopsia de ganglio centinela en CDIS, estudio: "Sentinel Node Biopsy Is Not a Standard Procedure in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast"

Estudio: Sentinel Node Biopsy Is Not a Standard Procedure in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast(15)
Tipo de estudio: Observacional
Autor y fecha de publicación: Intra y cols.,2008

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS puro. Casos de	Biopsia de ganglio centinela a todas las pacientes con	1.Tasa de positividad 2.Macro y micrometástasis 3.Cáncer	864 pacientes con CDIS puro, excluye casos con microinvasión, todos llevados a biopsia de ganglio centinela. La frecuencia de ganglio centinela positivo fue 1.4%, micrometástasis 0.8%, macrometástasis 0.58% y células tumorales aisladas 0,46%. En seguimiento mediana a 41 meses (rango 0.5 a 73 meses) se observaron 2 metástasis locoregionales y una metástasis a distancia (hepática).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Marzo 1996 a Septiembre 2006 Instituto Europeo de Oncología	diagnóstico de CDIS por protocolo de la institución	invasivo	Dada la baja prevalencia de compromiso metastásico los autores no recomiendan la biopsia de ganglio centinela como procedimiento estándar en todos los pacientes con CDIS. El ganglio centinela se debe realizar cuando exista incertidumbre sobre la presencia de foco invasivo.	perfil de evidencia GRADE

TABLA 5.31. Perfil de evidencia GRADE biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS puro (Intra M y cols.,2008)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ganglio centinela CDIS puro	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ganglio centinela positivo (micrometástasis, macrometástasis o presencia de células tumorales aisladas)												
1[1]	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	16/854 (1.9%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Presencia de macrometástasis												
1[1]	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	5/854 (0.59%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Presencia de micrometástasis (lesiones <2mm)												
1[1]	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	7/854 (0.82%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Metástasis (macro y micrometástasis)												
1[1]	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/854 (1.4%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Resección axilar completa												
1[1]	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	11/854 (1.3%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Ganglios axilares positivos (además del ganglio centinela)												
1[1]	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/11 (0%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Metátasis locoregional en los 16 pacientes con ganglio centinela positivo comparado con metástasis a locoregional en los 838 pacientes ganglio centinela negativo												
1[1]	Estudio	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/16	0/838	NA	NA	⊕OOO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ganglio centinela CDIS puro	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	observacional						(12.5%)	(0%)			MUY BAJA	
Metátasis locoregional toda la cohorte .Seguimiento mediana 41 meses, (rango 0.5-73).												
1[1]	Estudio observacional	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/854 (0.23%)	NA	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Metástasis a distancia en los 16 pacientes con ganglio centinela positivo comparado con metástasis a distancia en los 838 pacientes ganglio centinela negativo												
1[1]	Estudio observacional	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/16 (6.3%)	0/838 (0%)	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Metástasis a distancia en toda la cohorte .Seguimiento mediana 41 meses, (rango 0.5-73). Una paciente con metástasis hepática												
1[1]	Estudio observacional	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/16 (6.3%)	NA	NA	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]854 pacientes.
[2]No hay información sobre pérdidas en el seguimiento en el grupo con ganglio centinela negativo. Variabilidad en tiempo de seguimiento.
NA: no aplica.

Radioterapia

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) tratadas con cirugia conservadora de la mama	Radioterapia	No radioterapia	Recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (7)

Recomendaciones encontradas en Guías de práctica clínica

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE 2009 (1).

TABLA 5.32. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, Estudio: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)	Radioterapia	1.Tasa de recurrencia local 2.Supervivencia libre de enfermedad 3.Supervivencia Global 4.Resultado cosmético 5.Morbilidad psicológica	Ofrecer radioterapia adyuvante a pacientes con CDIS posterior a la cirugía conservadora de mama y discutir con ellos los potenciales beneficios y riesgos.	Cuando se compara la radioterapia con la no administración de radioterapia, posterior a la cirugía conservadora de mama en pacientes con CDIS, se encuentran ensayos clínicos que proveen fuerte evidencia de que la radioterapia está asociada con una baja tasa de recurrencia ipsilateral comparada con cirugía conservadora de mama sin radioterapia y reduce el riesgo de recurrencia aproximadamente a la mitad (Bijker y cols.,2006; Emdin y cols.,2006; Fisher y cols.,1998; Bijker y cols.,2006; Emdin y cols.,2006; Fisher y cols.,1998; Houghton y cols.,2003; Holmberg y cols.,2008 y Houghton y cols.,2003). Evidencia a partir de tres revisiones sistemáticas que combinaban estudios primarios y dos grandes análisis retrospectivos (Boyages y cols.,1999; Fonseca y cols.,1997; Shelley y cols.,2006; Baxter y cols.,2005 y Smith y cols.,2006[a]) muestran que la adición de radioterapia a la cirugía conservadora de mama reduce el riesgo de recurrencia local. Hay fuerte evidencia de que el uso de radioterapia posterior a la cirugía conservadora de mama para tratar pacientes con CDIS está asociado a una mayor supervivencia libre de enfermedad cuando se compara con el grupo de pacientes solo recibe cirugía conservadora de la mama. (Bijker y cols.,2006; Emdin y cols.,2006 y Fisher y cols.,1998). La evidencia de dos ensayos clínicos sugiere que no hay diferencia en la supervivencia global en pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora de mama más radioterapia versus la sola cirugía conservadora de mama (Fisher y cols.,1998 y Bijker y cols.,2006). Un estudio retrospectivo no encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a 10 años entre pacientes con CDIS tratadas con únicamente resección local, resección local más	1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				radioterapia y resección local más radioterapia de refuerzo (boost) (Omlin y cols.,2006). También hay evidencia de que lesiones tumores pequeñas (<2mm), márgenes quirúrgicos ampliamente libres de tumor (≥ 1cm), bajo grado nuclear y la ausencia de necrosis son factores que predicen el no beneficio con la radioterapia,con un riesgo de recurrencia de cáncer de mama después de 10 años de 4% a 10% en pacientes con presencia de los cuatro factores y en quienes la radioterapia produce una muy pequeña reducción de riesgo absoluto. Olivotto (1998) Una segunda revisión sistemática cita estudios que dieron origen al índice pronostico de Van Nuys, el cual incluye los 4 factores citados y la edad de la paciente(Shelley y cols.,2006). Utilizando este índice es posible identificar grupos de pacientes con CDIS con factores favorables en quienes el beneficio de la radioterapia es pequeño. Pero debe considerarse que estudios observacionales posteriores que omitieron la radioterapia en un grupo altamente seleccionado de pacientes tratadas solamente con cirugía conservadora de la mama han presentado altas tasas de recurrencia local(Shelley y cols.,2006). Las recomendaciones derivadas de estas dos revisiones sistemáticas concluyen que no hay evidencia que apoye la identificación de un grupo de pacientes con CDIS quienes puedan ser tratadas rutinariamente con cirugía conservadora de mama sin radioterapia. Existe poca variabilidad en los regímenes de radioterapia entre los diferentes estudios experimentales siendo el más común con 50 Gy en 25 fracciones pero el tipo exacto de cirugía conservadora de la mama varía entre estudios.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

Actualización

Se incluyeron los metanálisis de Goodwin y cols., 2009 (17) y del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), 2010 (18), las actualizaciones de experimentos clínicos NSABP B17, 2011 (19) y UK/ANZ DCIS, 2011 (20).

TABLA 5.33. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, Estudio: "Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review)"

Estudio: Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review) (17)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura
Autor y fecha de publicación: Goodwin y cols.,2009
Fecha de búsqueda: Enero de 2008

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con carcinoma ductal in situ sin componente de microinvasión, tratadas con cirugía conservadora de la mama	Radioterapia	1.Recurrencia local ipsilateral local (tanto CDIS como cáncer invasivo) 2. Cáncer de mama contralateral (CDIS o invasivo) 3.Enfermedad metastásica (si se reporta) 4.Mortalidad por cáncer de mama 5.Mortalidad por cualquier causa	Actualizaciones de NSABP B 17 y UKCCCR publicadas en 2011, no hacen parte del metanálisis. Metanálisis realizado con NSABP B 17 publicado en 2001. Tiempo mediano de seguimiento 10 años, ya se conoce la publicación 2011 con seguimiento mediana a 17 años. UKCCCR datos incluidos en el metaanálisis hacen referencia a publicación de 2003 con seguimiento a 4 años; ya se encuentran publicados datos de 2011 con seguimiento a 12.7 años.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Recurrencia Ipsilateral	
			4 Experimentos clínicos(3920 pacientes) : HR 0.49, IC 95% 0.41-0.58), p<0.00001 favorece radioterapia. NNT 9.	
			Recurrencia invasiva ipsilateral	
			2 estudios 1843 (pacientes) HR 0.50, IC 95% 0.32-0.76 (estadísticamente significativo).	
			Recurrencia ipsilateral CDIS	
			2 estudios (1843 pacientes) HR 0.61, IC 95%(0.39-0.95) (estadísticamente significativo).	
			Análisis de subgrupos	
			Analisis de subgrupos, estratificado por márgenes (libres versus comprometidos), edad (mayores de 50 años versus menores 50 años), comedonecrosis (presente versus ausente). En todos la radioterapia mostró beneficio.	
			Seguridad	
			Seguridad a largo plazo no reportada en los estudios.Con la informacion disponible no se evidenció exceso de muertes atribuibles a la radioterapia tanto por enfermedad vascular como por toxicidad pulmonar o canceres secundarios. Sin embargo se propone revisar seguridad en seguimiento a más largo plazo.	

TABLA 5.34.Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico mas radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes con CDIS de la mama (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Goodwiny cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Con radioterapia	Sin radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Todas las recurrencias ipsilateral, UKCCR 2003, SweDCIS 2008, NSABP 2001, EORTC 2006												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[1]	No seria	No seria	fuerte asociación [2]	210/1973 (10.6%)	437/1947 (22.4%)	HR 0.49 (0.41 - 0.58)[1]	11 menos por 100 (9 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencias invasiva ipsilateral, UKCCR 2003, NSABP 2001												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[3]	No seria	No seria	Ninguna	48/932 (5.2%)	98/911 (10.8%)	HR 0.50 (0.32 - 0.63)[3]	5 menos por 100 (4 menos a 7 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral CDIS,UKCCR 2003,NSABP 2001												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[4]	No seria	No seria	Ninguna	48/932 (5.2%)	95/911 (10.4%)	HR 0.61 (0.39 - 0.95)[4]	4 menos por 100 (0 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos, resección quirúrgica completa, SweDCIS 2008, NSABP 2001, EORTC 2006												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[5]	No seria	No seria	Ninguna	113/973 (11.6%)	224/917 (24.4%)	HR 0.48 (0.39 - 0.59)[5]	12 menos por 100 (9 menos a 14 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos, resección quirúrgica incompleta, SweDCIS 2008, NSABP 2001, EORTC 2006												
3	Ensayosaleatorizados	No	No seria[4]	No seria	No seria	Ninguna	34/186	64/196	RR 0.55	15	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Con radioterapia	Sin radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
		serio					(18.3%)	(32.7%)	(0.38-0.78)[4]	menos por 100 (7menos a 20 menos)	ALTA	
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos, resección quirúrgica completa e incompleta, SweDCIS 2008, NSABP 2001, EORTC 2006												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[4]	No seria	No seria	Ninguna	147/1159 (12.7%)	288/1113 (25.9%)	RR 0.50 (0.41 - 0.59)[4]	13 menos por 100 (11 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por edad, mayores de 50 años. SweDCIS 2008, NSABP 2001.												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[4]	No seria	No seria	Ninguna	63/688 (9.2%)	177/666 (26.6%)	RR 0.35 (0.27 - 0.46)[4]	17 menos por 100 (14 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por edad, menores de 50 años. SweDCIS 2008, NSABP 2001.												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[4]	No seria	No seria	Ninguna	48/269 (17.8%)	68/257 (26.5%)	RR 0.67 (0.48 - 0.93)[4]	9 menos por 100 (2 menos a 14 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por edad, mayores y menores de 50 años. SweDCIS 2008, NSABP 2001.												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[6]	No seria	No seria	Ninguna	111/937 (11.8%)	245/923 (26.5%)	RR 0.44 (0.36 - 0.55)[6]	15 menos por 100 (12	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Con radioterapia	Sin radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
										menos a 17 menos)		
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por histología, comedonecrosis presente. NSABP 2001, EORTC 2006												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[7]	No seria	No seria	Ninguna	53/306 (17.3%)	106/274 (38.7%)	RR 0.44 (0.33 - 0.59)[7]	22 menos por 100 (16 menos a 26 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por histología, comedonecrosis ausente. NSABP 2001, EORTC 2006												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[4]	No seria	No seria	Ninguna	56/406 (13.8%)	94/409 (23%)	RR 0.60 (0.45 - 0.81)[4]	9 menos por 100 (4 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por histologia, comedonecrosis presente-ausente. NSABP 2001, EORTC 2006												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[8]	No seria	No seria	Ninguna	109/712 (15.3%)	200/683 (29.3%)	RR 0.52 (0.42 - 0.64)[8]	14 menos por 100 (11 menos a 17 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por tamaño de la lesión mayor o igual a 10 mm. SweDCIS 2008, NSABP 2001, EORTC 2006												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación[9]	49/414 (11.8%)	126/425 (29.6%)	OR 0.32 (0.22 - 0.46)[10]	18 menos por 100 (13 menos a	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Con radioterapia	Sin radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
										21 menos)		
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por tamaño de la lesión menor a 10 mm. SweDCIS 2008, NSABP 2001, EORTC 2006												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[4]	No seria	No seria	Ninguna	60/478 (12.6%)	107/425 (25.2%)	OR 0.43 (0.30-0.61)[4]	13 menos por 100 (8 menos a 16 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral. Análisis de subgrupos por tamaño de la lesión mayor o igual a 10mm -menor a 10 mm. SweDCIS 2008, NSABP 2001, EORTC 2006												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación[11]	109/892 (12.2%)	233/850 (27.4%)	OR 0.37 (0.29 - 0.48)[12]	15 menos por 100 (12 menos a 18 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Heterogeneidad I^2 28%.
[2]SweDCIS 2008 HR 0.38, IC 95% 0.26-0.56, NSABP 2001 HR 0.42, IC 95% 0.29-0.59.
[3]Heterogeneidad entre los estudios: I^2 66%.
[4]Heterogeneidad I^2 0%.
[5]Heterogeneidad I^2 43%.
[6]Hay heterogeneidad entre los estudios:I^2 69%.
[7]Heterogeneidad $I^2$54%.
[8]Heterogeneidad I^2 26%.
[9]EORTC 2006 OR 0.10, IC 95% 0.02-0.48, NSABP 2001 OR 0.16, IC 95% 0.04-0.62, SweDCIS 2008 OR 0.38, IC 95% 0.25-0.56.
[10]Heterogeneidad I^2 47%.
[11]EORTC 2006, NSABP 2001, SweDCIS 2008 OR <0.5 en CDIS lesiones mayores o iguales a 10 mm. NSABP 2001, SweDCIS 2008 OR < 0.5 en CDIS lesiones menores de 10mm.
[12]Heterogeneidad I^2 12%.

TABLA 5.35. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, Estudio: "Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast"

Estudio: Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast(18)

Tipo de estudio: Metaanálisis de datos individuales de 4 experimentos clínicos
Autor y fecha de publicación: Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) ,2010
Fecha: Estudios que empezaron antes de 1995

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con DCIS tratados con cirugía conservadora de la mama	Radioterapia	1.Eventos en la mama ipsilateral 2.Recurrencia ipsilateral CDIS 3.Recurrencia ipsilateral cáncer invasivo 4.Recurrencia de CDIS contralateral 5.Recurrencia de cáncer invasivo contralateral 6.Metástasis regionales o a distancia 7.Seguimiento mediana 10 años	Metaanálisis de datos individuales de 4 experimentos clínicos: Estudios NSABP B -17, EORTC 10853 SweDCIS, UK/ANZ DCIS. 3905 mujeres aleatorizadas, 3729 elegibles para análisis (sin lesiones residuales). Esquemas de radioterapia variaban en los estudios. NSABP B -17: Boost 9%, EORTC 10853: Boost 5%, SweDCIS Boost no recomendado, UK/ANZ DCIS Boost no recomendado. Mediana de seguimiento para cada estudio: NSABP B: 17 16.5 años. EORTC 10853: 10.4 años. SweDICS: 8.4 años. UK/ANZDCIS: 4.8 años.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Eventos en la mama ipsilateral. (CDIS o cáncer invasivo)	
			RAR 15.2% (12.9% versus 28.1%, p <0.001) (estadísticamente significativo). RR 0.5,IC 95% 0.43-0.57 (calculado).	
			Análisis de subgrupos. Reducción absoluta del riesgo, mayores de 50 años y menores de 50 años	
			RAR en menores de 50 años 10.6% (18.5% versus 29.1%). RAR en mayores de 50 años 17% (10.8% versus 27.8%, p <0.004) (estadísticamente significativo).	
			Análisis de subgrupos. Reducción absoluta del riesgo en mujeres con márgenes negativos y tumores pequeños de bajo grado	
			RAR 18% (12.1% versus 30.1%, p= 0.002)	
			Todas las recurrencias en la mama	
			RAR 11.5% (21.2% versus 32.7%)	
			Mortalidad	
			Despues de 10 años de seguimiento no hubo diferencias significativas en mortalidad por cáncer ni en mortalidad por otras causas.	

TABLA 5.36.Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes con CDIS de la mama (Metanálisis de datos individuales de 4 ensayos clínicos; EBCTCG, 2010)

Evaluación de calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Radioterapia	No radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos en la mama ipsilateral, seguimiento a 10 años											

Evaluación de calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Radioterapia**	**No radioterapia**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	229/1878 (12.20%)	455/1851 (24.60%)	Razón de tasas 0.46[1]	RAR 15.2%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos en la mama ipsilateral análisis de subgrupos mayores de 50 años											
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	(10.8%)	(27.8%)	Razón, de tasas 0.38[2]	RAR 17%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos en la mama ipsilateral análisis de subgrupos menores de 50 años											
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	(18.5%)	(29.1%)	Razón, de tasas 0.69[2]	RAR 10.6%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos en la mama ipsilateral análisis de subgrupos tumores de bajo grado y márgenes negativos											
4	Ensayos aleatorizados	Muy serio[3]	No seria	No seria	No seria	NR	NR	Razón, de tasas 0.48[4]	RAR18%	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cualquier evento de la mama:recurrencia ipsilateral de CDIS,recurrencia ipsilateral de cáncer invasivo,metástasis regionales o a distancia											
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	NR	NR	Razón, de tasas 0.59[1]	RAR11.5%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad (mortalidad por cáncer de mama)											
4	Ensayos aleatorizados	Serio[5]	No seria	No seria	No seria	NR	NR	Razón, de tasas 1.22[6]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad (mortalidad por cualquier causa)											
4	Ensayos aleatorizados	Serio[5]	No seria	No seria	No seria	NR	NR	Razón, de tasas 1.11[6]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]p<0.00001.
[2]p=0.0004.
[3]La información no estaba disponible para estudiar estos factores. Solo se estudiaron 291 mujeres.
[4]p=0.02.
[5]No es clara la información sobre posibles pérdidas en el seguimiento, no es claro análisis por intención a tratar.
[6]p>0.1

TABLA 5.37. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, estudio: "Long term Outcomes of invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B17 and B24 Randomized clinical Trials for DCIS"

Estudio: Long term Outcomes of invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B17 and B24 Randomized clinical Trials for DCIS (19)
Tipo de estudio: Ensayo clínico
Autor y fecha de publicación: Wapnir y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS con márgenes libres como criterio de inclusión (Incluye pacientes con carcinoma lobulillar in situ)	Cirugía conservadora mas Radioterapia	Objetivo primario cáncer invasivo ipsilateral. Otros desenlaces: 1.Recurrencia de tumor invasivo de mama ipsilateralo recurrencia de carcinoma ductal in situ ipsilateral y otras recurrencias locales, regionales o a distancia 2.Carcinoma ductal in situ contralateral	Los autores reportan resultados de NSABP B-17combinados con resultados del NSABP B-24 argumentando similares desenlacesen los estudios. Para el propósito de esta actualización se analizan únicamente los resultados del NSABP B-17. Dosis de radioterapia5 semanas50 Gy, 10 Gy por semana. Pacientes:813. Cirugía conservadora más Radioterapia=410. Cirugía conservadora sin radioterapia=403. Mediana seguimiento 207 meses (RIQ 194-222), 17.2 años	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Recurrencia Tumores de mama invasivos ipsilaterales	
			HR 0.48, IC 95% 0.33-0.69)RRR 52% (estadísticamente significativo).	
			Recurrencia Tumores de mama CDIS ipsilaterales	
			HR 0.53, IC 95% 0.35-0.8)RRR 47% (estadísticamente significativo).	
			Cáncer de mama contralateral	
			Eventos 10.2 % versus 10.3%(diferencias estadísticamente no significativa).	
			Mortalidad Global	
			HR 1.08, IC 95%0.79-1.48 (estadísticamente significativo).	
			Mortalidadrelacionada con cáncer de mama	
			HR 1.44, IC95% 0.71-2.92 (estadísticamente no significativo).	

TABLA 5.38. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes conCDIS de la mama (Ensayo clínico actualización NSABP B-17, Wapniry cols., 2011).

Evaluación de calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Radioterapia	No radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia ipsilateral (seguimiento 17.2 años)											

Evaluación de calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Radioterapia	No radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	81/413 (19.60%)	141/405 (34.80%)	HR 0.48 (0.33 - 0.69)	16 menos por 100 (9 a 22)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral CDIS (seguimiento 17.2 años)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	37/410 (9%)	62/403 (15.40%)	HR 0.53 (0.35 - 0.80)	7 menos por 100 (3 a 10)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral cáncer invasivo(seguimiento 17.2 años)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	44/410 (10.70%)	79/403 (19.60%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa (seguimiento 17.2 años)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	33/410 (8%)	33/403 (8.20%)	HR 1.08 (0.79 - 1.48)	1 más por 100 (de 2 menos a 4 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muerte por cáncer de mama (seguimiento 17.2 años)											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	13/410 (3.20%)	19/403 (4.70%)	HR 1.44 (0.71 - 2.92)	2 más por 100 (de 1 menos a 8 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]IC 95% no muestra efecto. Amplitud el intervalo muestra daño considerable.
[2]IC 95% no muestra efecto. Amplitud el intervalo muestra daño considerable y beneficio apreciable.
NR: no reportado.

TABLA 5.39. Perfil de evidencia para radioterapia en CDIS, estudio: "Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ:long term results from the UK/ANZ DCIS trial"

Estudio: Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ:long term results from the UK/ANZ DCIS trial(20)
Tipo de estudio: Experimento clínico factorial 2x2
Autor y fecha de publicación: Cuzick y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres con DCIScon resecciónlocal completa	Diseño Factorial 2x2 1.Radioterapia 2.Tamoxifeno Compara Radioterapia versus no radioterapia	Nuevos cánceres de mama invasivos ipsilaterales	Pacientes con CDIS uni o bilateral (más del 90% detectados en programa nacional de tamización) llevadas a cirugía conservadora de la mama. Se incluyeron pacientes con resección completa confirmada por radiología o en el especimen quirúrgico bordes libres de tumor. 90% de los pacientes mayores de 50 años. Número de pacientes disponibles para análisis 1694. Tiempo mediano de seguimiento 12.7años (RIQ 10.9-14.7). Estudio Abierto. El paciente discutía con el médico la decisión de ingresar a alguno de los brazos de aleatorización o a ambos. 902 pacientes eligieron ingresar a la aleatorización 2x2 de los cuales 462 recibieron radioterapia. En total 1030 fueron aleatorizados. Radioterapia n: 522. No radioterapia n:508 En el primer reporte (UKCCCR publicado 2003 por Houghton) el resultado para tumor invasivo ipsilateral fue HR 0.38, IC 95% 0.25-0.59, evidenciando mayor beneficio en seguimiento a largo plazo presentado en esta actualización.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Tumor invasivo ipsilateral	
			HR 0.32, IC 95% 0.19-0.56 (estadísticamente significativo).	
			Recurrencia Ipsilateral DCIS	
			HR 0.38, IC 95%0.22-0.63 (estadísticamente significativo).	
			Cáncer de mama contralateral	
			HR 0.84, IC 95%0.45-1.58 (estadísticamente significativo).	
			Incidencia de todos los nuevos eventos	
			HR 0.41, IC 95% 0.30-0.56 (estadísticamente significativo).	

TABLA 5.40. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia con tratamiento quirúrgico sin radioterapia en pacientes conCDIS de la mama (Ensayo clínico factorial 2x2, actualización UKCCCR, UK/ANZ DCIS trial, Cuzick y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Con radioterapia	Sin radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia ipsilateral, eventos invasivos (seguimiento mediana12.7 años)												
1	ensayo aleatorizado	no serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación[1]	19/522 (3.60%)	50/508 (9.80%)	HR 0.32 (0.19 - 0.56)	7 menos por 100 (4 a 8 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral, eventos CDIS (seguimiento mediana12.7 años)												
1	ensayo	no	no Seria	No seria	No seria	fuerte	21/522	51/508	HR 0.38	6 menos	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Con radioterapia	Sin radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado	serio				asociación[1]	(4%)	(10%)	(0.22 - 0.63)	por100 (4 a 8 menos)	ALTA	
Recurrencia ipsilateral, eventos CDIS , más cáncer invasivo (seguimiento mediana12.7años)												
1	ensayo aleatorizado	no serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación1	40/522 (7.70%)	105/508 (20.70%)	HR 0.32 (0.22 - 0.47)	14 menos por 100 (10 a 16 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia, todos los nuevos eventos en la mama (seguimiento mediana12.7 años)												
1	ensayo aleatorizado	no serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación[1]	60/522 (11.50%)	129/508 (25.40%)	HR 0.41 (0.30 - 0.56)	14 menos por 100 (10 a 17 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que no reciben Tamoxifeno. Recaída ipsilateral cáncer invasivo												
1	ensayo aleatorizado	no serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación[1]	NR	NR	HR 0.24 (0.11 - 0.55)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que reciben Tamoxifeno. Recaída ipsilateral cáncer invasivo												
1	ensayo aleatorizado	no serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación1	NR	NR	HR 0.44 (0.21 - 0.93)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que no reciben Tamoxifeno. Recaída ipsilateral CDIS												
1	ensayo aleatorizado	no serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación1	NR	NR	HR 0.41 (0.21 - 0.81)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que reciben Tamoxifeno. Recaída ipsilateral CDIS												
1	ensayo aleatorizado	no serio	No seria	No seria	No seria	fuerte asociación1	NR	NR	HR 0.35 (0.16 - 0.78)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Magnitud del efecto, HR < 0.5

Terapia hormonal

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) receptor hormonal positivo	Tamoxifen Inhibidores de aromatasa	No tamoxifen No inhibidores de aromatasa Radioterapia	Recurrencia local Invasiva oCarcinoma Ductal in situ (9) Cáncer de mama contralateral (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia global (9)

Recomendaciones encontradas en Guías de práctica clínica

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE 2009 (1) y de la guía Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia del Ministerio de la Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología ESE (21).

TABLA 5.41. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, GPC: "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con Carcinoma Ductal in situ que tuvieron resección quirúrgica completa	Tamoxifeno	1.Control local 2.Reducción de tumores primarios contralaterales 3.Recurrencia	No ofrecer terapia adyuvante con Tamoxifeno después de cirugía conservadora de la mama en pacientes con carcinoma ductal in situ	Toda la evidencia para esta pregunta proviene de revisiones sistemáticas de buena calidad y de experimentos clínicos, se incluyeron un pequeño número de estudios observacionales pero aportan poco a la información de los estudios experimentales. Existe alguna variación en el diseño de los estudios experimentales. Para los desenlaces que se reportan en ambos estudios los intervalos de confianza se superponen y la estimación global del efecto muestra una tendencia a favor delTamoxifeno, aunque estos hallazgos no siempre son estadísticamente significativos.	NSABP B 24 1+ UKCCCR 1-
				Recurrencia Local Ipsilateral	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Existe evidencia de un Experimento clínico controlado con placebo (NSABP B-24 trial-Fisher y cols., 1999 Lancet) en el cual la adición de Tamoxifeno en pacientes con CDIS tratadas con tumorectomia y radioterapia adyuvante, reduce el riesgo de recurrencia local ipsilateral en un 30% y de cáncer de mama contralateral en un 50%.	
				Cualquier evento de cáncer de mama	
				El riesgo a 5 años de cualquier evento de cáncer de mama en el brazo de Tamoxifeno fue de 8% y en el brazo de placebo 13% (NSABP B-24 trial-Fisher y cols., 1999. Lancet) Otro experimento con diseño menos riguroso no encontró beneficio en la terapia con Tamoxifeno (UKCCCR trial-Houghton y cols.,2003 Lancet,362: 95–102) El UKCCCR evaluó en pacientes con CDIS el uso de Tamoxifeno comparado con la no administración de terapia adyuvante después de la resección local completa (sin radioterapia) y no encontró beneficio del Tamoxifeno, excepto en la recurrencia de CDIS en ambas mamas: el riesgo se redujo en un 30%. El riesgo de cualquier evento en la mama en el brazo de Tamoxifeno a 56 meses fue 12% (UKCCCR) y en el grupo control 15%.	
				Supervivencia libre de enfermedad y Supervivencia Global	
				El NSABP B-24 encontró que el Tamoxifeno y la radioterapia mejoran la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (87%) comparado con placebo y radioterapia (83%) pero no encontró diferencias entre los grupos para la supervivencia global.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 5.42. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, GPC: "Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia"

Guía: Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia(21).

Autor y fecha de publicación: Ministerio de la Protección Social- Instituto Nacional de Cancerología ESE,2010
Fecha de búsqueda: Febrero de 2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con Carcinoma Ductal in situ que tuvieron cirugía conservadora de la mama	Tamoxifeno	1.Control Local 2.Reducción de tumores primarios contralaterales 3.Recurrencia	En mujeres premenopáusicas con carcinoma ductal in situ receptor hormonal positivo el tratamiento hormonal adyuvante debe ser Tamoxifeno por 5 años. Recomendación grado A. Nivel de evidencia 1+. En mujeres posmenopáusicas con carcinoma ductal in situ receptor hormonal positivo el tratamiento hormonal adyuvante debe ser Tamoxifeno por 5 años. Recomendación grado A. Nivel de evidencia 1+.	La recomendación del uso de Tamoxifeno en mujeres con carcinoma ductal in situ se sustenta en la evidencia, la cual muestra que la adición del Tamoxifeno al tratamiento con cirugía y radioterapia disminuye el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Adicionalmente, el consenso de expertos recomendó el tratamiento con Tamoxifeno por 5 años en este grupo de pacientes. **NSABP-24** El NSABP-24 mostró que la adición del Tamoxifeno después de cirugía conservadora y radioterapia disminuye las recurrencias (cáncer ipsilateral, contralateral o metástasis) en un 37% (RR=0.63, IC 95% 0.47-0.83) **UKCCR** En el estudio del UKCCCR, para 4.4 años de seguimiento se observó que las mujeres que recibieron Tamoxifeno disminuyeron el riesgo de CDIS HR=0.68, IC 95% 0.49-0.96). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de cáncer invasor: HR=1.11, IC 95% 0.76-1.63) o cualquier evento (cáncer invasor o CDIS): HR=0.83, IC 95% 0.64-1.06).	1+ Consenso de expertos

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

Actualización

Se incluyó la actualización del NSABP B 24 Wapnir y cols., 2011 (19) y la actualización del UKCCR presentada en el UK/ANZ DCIS por Cuzick y cols., 2011 (20) y el el metanálisis de Petrelli y Barni, 2011 (22).

TABLA 5.43. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, Estudio: "Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS"

Estudio: Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS(19)
Tipo de estudio: Ensayo clínico. Actualización con seguimiento a 13.5 años
Autor y fecha de publicación: Wapniry cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS llevadas a cirugía conservadora y radioterapia	Tamoxifeno 20 mg día por 5 años comparado con placebo	Objetivo primario cáncer invasivo ipsilateral	Autores reportan resultados de NSABP B-17 combinados con resultados del NSABP B-24 argumentando similares desenlaces en los estudios. Para el propósito de esta actualización se analizan únicamente los resultados del NSABP B-24. Dosis de Tamoxifeno 20 mg día por 5 años. Pacientes: 1804. Cirugía conservadora mas radioterapia y Tamoxifeno=902. Incluidas en el análisis 899. Cirugía conservadora mas radioterapia y placebo =902. Incluidas en el análisis 900. Mediana seguimiento 163 meses (153-173 meses) 13.5 años. Criterios de inclusión: Expectativa de vida mayor de 10 años. Mujeres con CDIS o con carcinoma lobular lobulillar in situ. Ganglios negativos. Tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización56 días o menos. NSABP B-24 permitió ingreso de pacientes con márgenes positivos, 25% en cada brazo.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			NSABP B-24. Tumores de mama recurrentes invasivos ipsilaterales	
			HR 0.68, IC 95% 0.49-0.95. RRR 32%. Eventos 6.6% versus 9.0% (estadísticamente significativo).	
			NSABP B-24. Tumores de mama recurrentes CDIS ipsilaterales	
			HR 0.84, IC 95% 0.33-1.19. Eventos 6.7% versus 7.6% (estadísticamente no significativo).	
			NSABP B-24. Cáncer de mama contralateral	
			HR 0.68, IC 95% 0.48-0.95. Eventos 4.9% versus 8.1% (estadísticamente significativo).	
			NSABP B-24.Mortalidad Global	
			HR 0.86, IC 95% 0.66-1.11. Eventos 5.3% versus 5.4% (estadísticamente no significativo).	

TABLA 5.44. Perfil de evidencia GRADE comparando cirugía conservadora y radioterapia y tamoxifeno con cirugía conservadora y radioterapia sin tamoxifeno (placebo) en pacientes conCDIS de la mama (Ensayo clínico, actualización NSABP B-24; Wapnir y cols., 2011)

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia ipsilateral cáncer invasivo (seguimiento mediana 13.5 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	59/899 (6.6%)	81/900 (9%)	HR 0.68 (0.49 - 0.95)	3 menos por 100 (0 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral CDIS (seguimiento mediana 13.5 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Serio[1]	Ninguna	60/899 (6.7%)	68/900 (7.6%)	HR 0.84 (0.60 - 1.19)	1 menos por 100 (3 menos a 1 mas)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral (seguimiento mediana 13.5 años; invasivo y CDIS)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	119/899 (13.2%)	149/900 (16.6%)	NR	17 menos por 100 (17menosa 17 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Cáncer de mama contralateral. (seguimiento mediana 13.5 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Serio[1]	Ninguna	44/899 (4.9%)	73/900 (8.1%)	HR 0.68 (0.48 - 0.95)	3 menos por 100 (0 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa (seguimiento mediana 13.5 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Serio[1]	Ninguna	48/899 (5.3%)	49/900 (5.4%)	HR 0.86 (0.66 - 1.11)		⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muerte por cáncer de mama (seguimiento mediana 13.5 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Serio[2]	Ninguna	48/899 (5.3%)	49/900 (5.4%)	HR 0.81 (0.43 - 1.50)		⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1] C 95% no muestra diferencia. Amplitud del intervalo muestra beneficio apreciable.
[2]IC 95% no muestra diferencia. Amplitud del intervalo muestra daño considerable y beneficio apreciable.

TABLA 5.45. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, estudio: "Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial"

Estudio: Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial (20)
Tipo de estudio: Ensayo clínico. Actualización con seguimiento a12.7 años
Autor y fecha de publicación: Cuzick y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres con CDIS con resección local completa	Diseño Factorial 2x2. 1.Radioterapia 2. Tamoxifeno Comparación Tamoxifeno versus no Tamoxifeno	Comparación Tamoxifeno/No Tamoxifeno: Cualquier nuevo evento en la mama incluyendo enfermedad contralateral y CDIS	Pacientes con CDIS uni o bilateral (más del 90% detectados en programa nacional de tamización) candidatas a cirugía conservadora de la mama. Se incluyeron pacientes con resección completa confirmada por radiología o en el especimen quirúrgico con bordes libres de tumor. 90% de las pacientes mayores de 50 años (edad mayor que en el estudio NSABP B-24).Número de pacientes disponibles para análisis 1694. Tiempo mediano de seguimiento 12.7 años (RIQ 10.9-14.7). Estudio Abierto. El paciente discutía con el médico la decisión de ingresar a alguno de los brazos de aleatorización o a ambos. Pacientes aleatorizadas:Tamoxifeno n: 794. No Tamoxifeno n: 782. Actualización del UKCCCR publicada por Houghton,2003.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Tumor invasivo ipsilateral	
			HR 0.95, IC 95% 0.66-1.38 (estadísticamente no significativo).	
			Recurrencia Ipsilateral DCIS	
			HR 0.70, IC 95% 0.51-0.86 (estadísticamente significativo).	
			Cáncer de mama contralateral	
			HR 0.44, IC 95% 0.25-0.77 (estadísticamente significativo).	
			Incidencia de todos los nuevos eventos	
			HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88 (estadísticamente significativo).	

TABLA 5.46. Perfil de evidencia GRADE comparandotratamiento quirúrgico y tamoxifeno con tratamiento quirúrgico sin tamoxifeno en pacientes conCDIS de la mama (Ensayo clínico factorial 2x2, actualización UKCCCR, UK/ANZ DCIS trial, Cuzick y cols.,2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía y Tamoxifeno	Cirugía sola	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia ipsilateral, eventos invasivos (seguimiento mediana 12.7 años)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Cirugía y Tamoxifeno**	**Cirugía sola**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	56 (6.8%)	60 (6.9%)	HR 0.95 (0.66 - 1.38)	0 menos por 100 (3 menos a 3 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral, eventos CDIS (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	70 (8.6%)	97 (12.1%)	HR 0.70 (0.51 - 0.86)	4 menos por 100 (2 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral, eventos invasivos y CDIS (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	129 (15.7%)	162 (19.6%)	HR 0.78 (0.62 - 0.99)	4 menos por 100 (0 menos a 7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia todos los nuevos eventos en la mama (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	151 (18.1%)	204 (24.6%)	HR 0.71 (0.58 - 0.88)	7 menos por 100 (3 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia contralateral eventos invasivos (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Asociación fuerte[2]	12 (1.5%)	25 (2.7%)	HR 0.47 (0.24 - 0.94)	2 menos por 100 (0 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia contralateral eventos CDIS (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	4 (0.3%)	11 (1.3%)	HR 0.36 (0.11 - 1.12)	1 menos por 100 (1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia contralateral eventos invasivos y CDIS (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo	No	No seria	No serias	No seria	Ninguna	17	38	HR 0.44	3 menos	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía y Tamoxifeno	Cirugía sola	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	clínico	serio					(1.9%)	(4.2%)	(0.25 - 0.77)	por 100 (1 menos a 4 menos)	ALTA	
Todos los eventos invasivos (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	69 (8.5%)	85 (9.1%)	HR 0.81 (0.59 - 1.12)	2 menos por 100 (4 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Todos los eventos CDIS (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	77 (9.2%)	111 (13.6%)	HR 0.67 (0.50 - 0.90)	4 menos por 100 (1 menos a 7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que no recibieron radioterapia. Eventos invasivos ipsilaterales (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	46 (5.5%)	51 (6.0%)	HR 0.89 (0.59 - 1.33)	1 menos por 100 (3 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Pacientes que no recibieron radioterapia. Eventos CDIS ipsilaterales (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria[1]	Ninguna	60 (7.4%)	84 (10.4%)	HR 0.71 (0.51 - 0.99)	3 menos por 100 (0 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que no recibieron radioterapia. Eventos CDIS e invasivos ipsilaterales (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	109 (13.2%)	140 (17.0%)	HR 0.77 (0.59 - 0.98)	4 menos por 100 (0 menos a 7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que recibieron radioterapia. Eventos invasivos ipsilaterales (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	10 (1.3%)	9 (0.9%)	HR 1.41 (0.54 -	0 más por 100 (1	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía y Tamoxifeno	Cirugía sola	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
									13.7)	menos a 14 más)		
Pacientes que recibieron radioterapia. Eventos CDIS ipsilaterales (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	10 (1.1%)	13 (1.7%)	HR 0.68 (0.29 - 1.59)	1 menos por 100 (1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Pacientes que recibieron radioterapia. Eventos invasivos y CDIS ipsilaterales (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	20 (2.4%)	22 (2.6%)	HR 0.93 (0.50 - 1.75)	0 menos por 100 (1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Pacientes que no recibieron radioterapia. Todos los nuevos eventos de la mama (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	122 (14.6%)	171 (20.7%)	HR 0.71 (0.57 - 0.87)	6 menos por 100 (3 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes que recibieron radioterapia. Todos los nuevos eventos de la mama (seguimiento mediana 12.7 años)												
1	Ensayo clínico	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	29 (4.1%)	33 (5.6%)	HR 0.99 (0.61 - 1.59)	0 menos por 100 (2 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable y beneficio apreciable.
[2]HR <0.5.
[3]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra beneficio apreciable.

TABLA 5.47. Perfil de evidencia para terapia hormonal en CDIS, estudio: "Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: A meta-analysis of 2 randomized trials"

Estudio: Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: A meta-analysis of 2 randomized trials(22).

Tipo de estudio: Metaanálisis

Autor y fecha de publicación: Petrelli y Barni,2011
Fecha de búsqueda: No está claramente definida.Hasta la actualización2011 del trabajo de Houghton de 2003.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con CDIS tratados con cirugía y radioterapia	Radioterapia	1.Mortalidad global 2.Mortalidad especifica por cáncer de mama y/ o recaída de cáncer in situ o invasivo (ipsilateral y/o contralateral).	Metaanálisis de 2 estudios. Estudios incluidos: 1. NSABP B24. Desenlace primario eventos de tumores invasivos o no invasivos en la mama ipsilateral o contralateral. Las pacientes podían tener márgenes positivos. No incluye actualización de NSABP B-24, Wapnir 2011. 2. UK ANZ DCIS. Diseño factorial 2x2 para evaluar efectividad de radioterapia y Tamoxifeno en pacientes con CDIS. Pacientes podían tener bordes de resección micro invasión < 1mm. Punto final primario incidencia de enfermedad invasiva ipsilateral. Actualización del UKCCCR, corresponde al UK ANZ DCIS, Cuzick 2011 con seguimiento a 12.7 años. El NSABP B-24 y el UK ANZ DCIS no tenían como objetivo primario la mortalidad. Los autores exploraron la hipótesis que el Tamoxifeno es superior a la terapia local sola en todos los pacientes y en aquellos tratados con cirugía conservadora más radioterapia. Debe considerarse análisis de subgrupos pacientes con bordes positivos y negativos.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Cáncer invasivo ipsilateral	
			RR 0.61, IC 95% 0.41-0.92 (estadísticamente significativo).	
			Recurrencia Ipsilateral CDIS	
			RR 0.83, IC 95% 0.59-1.18 (estadísticamente no significativo).	
			Recurrencia CDIS contralateral	
			RR 0.40, IC 95% 0.16-0.96 (estadísticamente significativo).	
			Recurrencia cáncer invasivo contralateral	
			RR 0.72, IC 95% 0.44-1.19 (estadísticamente no significativo).	
			Todas las recurrencias en la mama pacientes menores de 50 años	
			RR 0.60, IC 95% 0.42-0.88 (estadísticamente significativo).	
			Todas las recurrencias en la mama pacientes mayores de 50 años	
			RR 0.74, IC 95% 0.61 -0.92 (estadísticamente significativo).	

TABLA 5.48. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamiento quirúrgico más radioterapia más tamoxifeno con tratamiento quirúrgico más radioterapia sin tamoxifeno en pacientes conCDIS de la mama (Metaanálisis, NSABP B-24 y UK/ANZ DCI; Petrelli y Barni,2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía + radioterapia + Tamoxifeno	Cirugía más radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Cirugía + radioterapia + Tamoxifeno**	**Cirugía más radioterapia**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
Recurrencia invasiva ipsilateral												
2	Ensayos clínicos	No serio	No seria[1]	No serias	No seria	Ninguna	37/1216 (3%)	58/1166 (5%)	RR 0.61 (0.41 - 0.92)	2 menos por 100 (0 a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia ipsilateral CDIS												
2	Ensayos clínicos	No serio	No seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	55/1216 (4.5%)	64/1166 (5.5%)	RR 0.83 (0.59 - 1.18)	1 menos por 100 (2 a 1 mas)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia contralateral CDIS												
2	Ensayos clínicos	No serio	No seria[2]	No serias	Seria	Ninguna	7/1216 (0.58%)	17/1166 (1.5%)	RR 0.40 (0.16 - 0.96)	1 menos por 100 (0 a 1 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia contralateral cáncer invasivo												
2	Ensayos clínicos	No serio	No seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	26/1216 (2.1%)	35/1166 (3%)	RR 0.72 (0.44 - 1.19)	1 menos por 100 (2 a 1 mas)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Todas las recurrencias en la mama en pacientes menores de 50 años												
2	Ensayos clínicos	No serio	No seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.60 (0.42-0.88)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todas las recurrencias en la mama en pacientes mayores de 50 años												
2	Ensayos clínicos	No serio	No seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.74 (0.61-0.92)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad relacionada o no con cáncer de mama												
2	Ensayos clínicos	serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.1 [5]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Prueba de heterogeneidad valor p=030. I^2=8%.
[2]Prueba de heterogeneidad I^2=0%.
[3]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[4]Prueba de heterogeneidad I^2=9%
[5]p=0.55.

TABLA 5.49. Estudiosque comparan terapia hormonal en pacientes con CDIS

Estudio	Desenlace	Seguimiento (años)	IC 95% Tamoxifeno - Control
NSABP B-24 (Fisher 1999)	Recurrencia ipsilateral	5	Razón de tasas 0.70, IC 95% 0.50-0.98
NSABP B-24 (Wapnir 2011)	Recurrencia cáncerde mama invasivo ipsilateral	13.5	HR 0.68, IC 95% 0.49-0.95
NSABP B-24 (Wapnir 2011)	Recurrencia carcinoma ductal in situ ipsilateral	13.5	HR 0.84, IC 95% 0.33-1.19
NSABP B-24 (Wapnir 2011)	Recurrencia cáncer de mama contralateral	13.5	HR 0.68, IC 95% 0.48-0.95
NSABP B-24 (Wapnir 2011)	Mortalidad global	13.5	HR 0.86, IC 95% 0.66-1.11
UKCCCR (Houghtonycols2003)	Recurrencia invasiva	4.7	HR 1.25, IC 95% 0.43-3.61
UKCCCR (Houghtonycols2003)	Recurrencia carcinoma ductal in situ	4.7	HR 0.75, IC 95% 0.28-2.02
UK/ANZ (Cuzick 2011)	Recurrencia cancerde mama invasivo ipsilateral	12.7	HR 0.95, IC 95% 0.66-1.38
UK/ANZ (Cuzick 2011)	Recurrencia carcinoma ductal in situ ipsilateral	12.7	HR 0.70, IC 95%0.51-0.76
UK/ANZ (Cuzick 2011)	Recurrencia cáncer de mama contralateral	12.7	HR 0.44, IC 95% 0.25-0.77
UK/ANZ (Cuzick 2011)	Todos los nuevos eventos de la mama	12.7	HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88
Metaanálisis (Petrelli2011)	Recurrencia cáncerde mama invasivo ipsilateral		RR 0.61, IC 95% 0.41-0.92
Metaanálisis (Petrelli2011)	Recurrencia carcinoma ductal in situ ipsilateral		RR 0.83, IC 95% 0.59-1.18
Metaanálisis (Petrelli2011)	Recurrencia cáncer de mama contralateral in situ		RR 0.40, IC 95% 0.16-0.96
Metaanálisis (Petrelli2011)	Recurrencia cáncer de mama contralateralinvasivo		RR 0.72, IC 95% 0.44-1.19
Metaanálisis (Petrelli2011)	Todas las recurrencias en la mamaen menores de 50 años		RR 0.6, IC 95% 0.42-0.88
Metaanálisis (Petrelli2011)	Todas las recurrencias en la mamaen mayores de 50 años		RR 0.74, IC 95% 0.61-0.92

Referencias

1. National Institute for Clincal Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline.: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
2. Shiraishi A, Kurosaki Y, Maehara T, Suzuki M, Kurosumi M. Extension of ductal carcinoma in situ: histopathological association with MR imaging and mammography. Magn Reson Med Sci. 2003 Dec;2(4):159-63. PubMed PMID: 16222109. eng.
3. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol. 2012 Jan;22(1):26-38. PubMed PMID: 21847541. eng.
4. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul;26(19):3248-58. PubMed PMID: 18474876. eng.
5. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, Harvey I, Brown J, Drew P, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). Health Technology Assessment. 2010;14(1):1-158.
6. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. Ann Surg Oncol. 2012 Feb;19(2):536-40. PubMed PMID: 21751044. eng.
7. Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, Sim MS, Kirsch DL, Giuliano AE. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. Breast J. 2012 2012 Mar-Apr;18(2):151-6. PubMed PMID: 22211816. eng.
8. Itakura K, Lessing J, Sakata T, Heinzerling A, Vriens E, Wisner D, et al. The impact of preoperative magnetic resonance imaging on surgical treatment and outcomes for ductal carcinoma in situ.Clin Breast Cancer. 2011 Mar;11(1):33-8. PubMed PMID: 21421520. eng.
9. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst. 2012 Apr;104(7):507-16. PubMed PMID: 22440677. eng.
10. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2009 Apr;27(10):1615-20. PubMed PMID: 19255332. eng.
11. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. Am J Surg. 2011 Jul;202(1):59-65. PubMed PMID: 21741518. eng.
12. Son BK, Bong JG, Park SH, Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy.J Breast Cancer. 2011 Dec;14(4):301-7. PubMed PMID: 22323917. Pubmed Central PMCID: PMC3268927. eng.
13. Tada K, Ogiya A, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Miyagi Y, et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer.World J Surg Oncol. 2010;8:6. PubMed PMID: 20105298. Pubmed Central PMCID: PMC2837658. eng.
14. Doyle B, Al-Mudhaffer M, Kennedy MM, O'Doherty A, Flanagan F, McDermott EW, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: is it justified? J Clin Pathol. 2009 Jun;62(6):534-8. PubMed PMID: 19190009. eng.
15. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg. 2008 Feb;247(2):315-9. PubMed PMID: 18216539. eng.
16. Tuttle TM, Shamliyan T, Virnig BA, Kane RL. The impact of sentinel lymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ.J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):117-20. PubMed PMID: 20956814. eng.
17. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database of Systematic Reviews.2009 (3).
18. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):162-77. PubMed PMID: 20956824. eng.
19. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst. 2011 Mar;103(6):478-88. PubMed PMID: 21398619. Pubmed Central PMCID: PMC3107729. eng.
20. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. Lancet Oncol. 2011 Jan;12(1):21-9. PubMed PMID: 21145284. Pubmed Central PMCID: PMC3018565. eng.
21. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia. Bogotá: INC; 2010.
22. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. Radiother Oncol. 2011 Aug;100(2):195-9. PubMed PMID: 21411161. eng.

Anexo 6

Tablas de evidencia de cáncer de mama temprano y localmente avanzado

- *Evaluación axilar*
- *Márgenes quirúrgicos*
- *Indicaciones de vaciamiento axilar*
- *Reconstrucción inmediata versus diferida*
- *Quimioterapia neoadyuvante*
- *Hormonoterapia neoadyuvante*
- *Terapias antiHer2 en neoadyuvancia*
- *Quimioterapia adyuvante*
- *Hormonoterapia adyuvante*
- *Terapias antiHer2 en adyuvancia*
- *Radioterapia en cirugía conservadora*
- *Radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales*
- *Radioterapia hipofraccionada*
- *Radioterapia de refuerzo (boost)*

Anexo 6. Tablas de evidencia de cáncer de mama temprano y localmente avanzado

Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
13. ¿Cuáles son las indicaciones y características operativas de la ecografía axilar más biopsia por aspiración con aguja fina (bacaf) en la evaluación axilar en cáncer de mama temprano?	Adaptación	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)		
14. ¿Cuáles son los márgenes quirúrgicos recomendados en cirugía conservadora de mama en cáncer de mama temprano para disminuir la tasa de recurrencia local?	Adaptación y actualización	• Management of Breast Cancer (27)	• Housami y cols., 2012 (29)	• Akbari y cols., 2011 (30)
15. ¿Cuáles son las indicaciones de vaciamiento axilar de acuerdo con el resultado positivo del ganglio centinela?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Wang y Chen, 2011 (92)	• Giuliano y cols., 2011 (93)
16. ¿Cuáles es el beneficio de la reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama temprano tributarias de manejo con radioterapia?	Adaptación y actualización	• Management of Breast Cancer (27)	• Barry y Kell, 2011 (97)	
17. ¿Cuál es el beneficio de la combinación de antraciclinas más taxanos como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano? 28. ¿Cuáles es el beneficio de la combinación de antraciclinas más taxanos comparado con antraciclinas como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Kong y cols., 2011 (116) • Cupponne (117) • Mieog y cols., 2009 (108)	
18. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama temprano?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer:	• Seo y cols., 2009 (144)	• Alba y cols., 2010 (122, 123)

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
29. ¿Cuál es el beneficio de la terapia hormonal neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado?		diagnosis and treatment (1)		• Semiglazov y cols., 2007 (124) • Ellis y cols., 2011 (139) • Novoa y cols., 2011 (141) • Olson y cols., 2009 (138) • Barnadas y cols., 2009 (142) • Fujiwara y cols., 2012 (143) • Tubiana –Hulin y cols., 2007 (136) • Cataliotti y cols., 2006 (135) • Chow y cols., 2008 (148) • Masuda y cols., 2012 (149) • Torrisi (150)
19. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama temprano? 30. ¿Cuál es el beneficio de la adición de terapia antiHER2 a la quimioterapia citotóxica como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	Desarrollo de novo		• Valachis 2011 (156) • Petrelli y cols., 2011 (157)	• Gepar Quinto, Untch y cols., 2012 (151) • NeoALTTO, Baselga 2012 (152) • NeoSphere, Gianni y cols., 2012 (153) • Gepar Quattro 2010, Untch y cols., 2010 (154) • TECHNO trial, Untch y cols., 2011 (155)
20. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano? 31. ¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Ginés y cols., 2011 (171) • Ferguson y cols., 2010 (164)	• EBCTCG, Peto y cols., 2012 (174).

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
21. ¿Cuáles son las estrategias de manejo hormonal adyuvante de la paciente premenopáusica?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1) • Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia (174)	• Goel y cols., (186) • Cuzick y cols., 2007 (178)	• ABCSG-12, Gnant y cols., 2009 (187)
22. ¿Cuáles son las estrategias de terapia hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1) • Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia (174)	• Josefsson y cols., 2010 (220) • Dowsett y cols., 2010 (221)	• MA-17, JIn y cols., 2012 (222) • TEAM, Cornelis J H van de Velde y cols., 2011 (223) • BIG1-98,Regan y cols., 2011 (224) • Hackshaw y cols., 2011 (225) • ATAC, Cuzick y cols., 2010 226)
23. ¿Cuál es el beneficio de trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo? 32. ¿Cuál es el beneficio de trastuzumab combinado con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Yin y cols., 2011 (239) • Petrelli y cols., 2011 (240) • Dahabreh y cols., 2008 (242).	• BCIRG 006, Slamon y cols., 2011 (237) • HERA, Gianni y cols., 2011 (238) • NCCTG-N9831, Pérez y cols., 2011 (241)
24. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama temprano?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Darby y cols., 2011 (Early Breast Cancer Trialis' Collaborative Group) (273)	

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
33. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?				
25. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama temprano? 34. ¿Cuál es el beneficio de la adición de radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?	Adaptación	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)		
26. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama temprano comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional? 35. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado comparada con radioterapia con fraccionamiento convencional?	Adaptación y actualización	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• James y cols., 2010 (321)	
27. ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia de refuerzo (boost) en pacientes con cáncer de mama temprano?	Adaptación	• Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)		

Evaluación axilar

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano con ganglios clínicamente negativos	Evaluación ecográfica de la axila más biopsia por aspiración con aguja fina	Biopsia de ganglio centinela en ganglios clínicamente negativos	Certeza diagnóstica del compromiso ganglionar (9)

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
	(BACAF) de ganglios sospechosos		Utilidad (intervenciones evitadas) (9) Cambios en la estrategia de tratamiento (6)

TABLA 6.1.Perfil de evidencia para evaluación axilar, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama tempranamente invasivo que requieren estadificación axilar y la planeación de un procedimiento menor al vaciamiento axilar	Evaluación ecográfica de la axila. Reporte de resultados por subgrupos: i) Con biopsia central concurrente/aspiración con aguja fina. ii) Sin biopsia central concurrente/aspiración con aguja fina.	1.Evaluación diagnóstica de la afectación ganglionar 2.Utilidad (operaciones evitadas) 3.Cambios en las estrategias de tratamiento, particularmente uso de terapia neoadyuvante 4.Tratamientos innecesarios 5.Costo efectividad	La evaluación por ultrasonido en la axila debe realizarse a todas las pacientes en las que se esté investigando cáncer de mama tempranamente invasivo. Si se identifican ganglios linfáticos anormales, la toma de muestra con aguja guiada por ultrasonido debe ser ofrecida.	Rendimiento de la ecografía axilar	
				En la revisión sistemática de Alvarez y cols., 2006 (2)de los 22 estudios incluidos, uno es una revisión sistemática y metanálisis de 16 estudios de series de casos que presenta un estimador agrupado por ecografía. Hubo heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios individuales. *Metanálisisde pacientes con ganglios palpables y pacientes con ganglios no palpables combinados Alvarez y cols., 2006 (2):* Criterio del tamaño ganglionar[2]: Sensibilidad: 69.2% (IC 95% 63.4 -74.6) Especificidad: 75.2% (IC 95% 70.4-79.6) Criterio morfológico[3]: Sensibilidad: 71.0% (IC 95% 65.2 -76.3) Especificidad: 86.2% (IC 95% 82.6-89.3) Utilizando cualquiera de los criterios se obtiene un rendimiento similar en la sensibilidad; el uso del criterio morfológico mejora la especificidad. *Metanálisisde pacientes con ganglios no palpables Alvarez*	2+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				y cols., 2006(2) Considerando solamente los estudios de pacientes con ganglios no palpables, la ecografía reduce la sensibilidad, cuando se usa el criterio morfológico para evaluar la afectación ganglionar hay un pequeño cambio en la especificidad: Criterio del tamaño ganglionar: Sensibilidad agrupada: 60.9% (IC 95% 54.5-67.1) Especificidad agrupada: 77.3% (IC 95% 72.5-81.6) Criterio morfológico: Sensibilidad agrupada: 43.9% (IC 95% 37.1 – 50.8) Especificidad agrupada: 92.4% (IC 95% 88.7 – 95.2) *Metanálisis de pacientes en quienes fue posible obtener material de biopsia por ecografía Alvarezy cols., 2006(2):* Sensibilidad agrupada: 75.0% (IC 95% 70.3 -79.3) Especificidad agrupada: 98.3% (IC 95% 96.2 – 99.4) *Metanálisis de pacientes con biopsia por ultrasonido planeada pero fallida por ausencia de ganglio e incapacidad para obtener material Alvarez y cols., 2006(2):* Sensibilidad agrupada: 45.4% (IC 95% 40.0 -50.9) Especificidad agrupada: 99.6% (IC 95% 98.6 –100)	
				Ecografía sin doppler 11 estudios (Altinyollar y cols., 2005; Bartonkova y cols., 2006; Brancato y cols., 2004; Chandawarkar y cols., 1997; Damera y cols., 2006; Esen y cols., 2005; Heusinger y cols., 2005; Lee y cols., 2005; Hergan y cols., 1996; Sato y cols., 2004; Van Rijk y cols., 2006) (3-13) proporcionan datos de desempeño de la estadificación de ecografía sin doppler. El resumen de la estadística se	Todos los estudios: 3

<table>
<tr><th>Población</th><th>Intervención</th><th>Desenlace</th><th>Recomendación</th><th>Evidencia en la que se basa la recomendación</th><th>Nivel de la evidencia[1]</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>presenta:
<table>
<tr><th></th><th>Sensibilidad</th><th>Especificidad</th><th>VPP[1]</th><th>VPN[2]</th></tr>
<tr><td>Promedio</td><td>62%</td><td>87%</td><td>86%</td><td>71%</td></tr>
<tr><td>Mediana</td><td>64%</td><td>87%</td><td>87%</td><td>75%</td></tr>
<tr><td>Superior</td><td>81%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>88%</td></tr>
<tr><td>Inferior</td><td>35%</td><td>71%</td><td>74%</td><td>46%</td></tr>
</table>
[1]VPP: Valor Predictivo Positivo
[2]VPN: Valor Predictivo Negativo</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Ecografíacon doppler color:

Ocho estudios (Couto y cols., 2004; Dixon y cols., 1992; Esen y cols., 2005; Lee y cols., 1996; Nori y cols., 2005; Perre y cols., 1996; Podkrajsek y cols., 2005; Walsh y cols., 1994) (8, 10, 14-19) proporcionan los datos del desempeño en la estadificación de la ecografía más doppler color. Se presentan las estadísticas resumidas:
<table>
<tr><th></th><th>Sensibilidad</th><th>Especificidad</th><th>VPP</th><th>VPN</th></tr>
<tr><td>Promedio</td><td>65%</td><td>89%</td><td>78%</td><td>81%</td></tr>
<tr><td>Mediana</td><td>71%</td><td>92%</td><td>85%</td><td>81%</td></tr>
<tr><td>Superior</td><td>86%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>90%</td></tr>
<tr><td>Inferior</td><td>38%</td><td>71%</td><td>52%</td><td>73%</td></tr>
</table></td><td>Todos los estudios: 3</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Ecografía más Biopsia de Aspiración Con Aguja Fina (BACAF):

Ocho estudios (Brancato y cols., 2004; Damera y cols., 2003; De Kanter y cols., 2006; Deurloo y cols., 2003; Lemos y cols., 2005; Podkrajsek y cols., 2005; Stewart y cols., 2006; Van Rijk y cols., 2006) (5, 7, 13, 18, 20-23) presentan datos en el desempeño de la estadificación de la BACAF con guía ecográfica. Se presenta el resumen de estadísticas</td><td>Todos los estudios: 3</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Población</th><th>Intervención</th><th>Desenlace</th><th>Recomendación</th><th>Evidencia en la que se basa la recomendación</th><th>Nivel de la evidencia[1]</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Sensibilidad</th><th>Especificidad</th><th>VPP</th><th>VPN</th></tr>
<tr><td>Promedio</td><td>43%</td><td>100%</td><td>99%</td><td>72%</td></tr>
<tr><td>Mediana</td><td>46%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>73%</td></tr>
<tr><td>Superior</td><td>59%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>85%</td></tr>
<tr><td>Inferior</td><td>21%</td><td>98%</td><td>97%</td><td>63%</td></tr>
</table>

Tres estudios observacionales reportan datos sobre sensibilidad y especificidad. Ciatto y cols., 2007 (24) reportan una sensibilidad global del 72.6% y especificidad de 95.6% con un VPN de 67.2% y VPP 96.6% cuando excluyeron los resultados inadecuados del análisis. Si se incluyen los resultados inadecuados como negativos la sensibilidad fue de 64.6%, especificidad de 95.7%, VPN 61.35 y VPP 96.6%.

Sahoo y cols., 2007 (25), reportan una sensibilidad general de 96% y especificidad 93%.

Evidencia de los dos estudios muestra que la probabilidad de que la BACAF del ganglio fuera positiva estuvo ligada con el estado del tumor. Ciatto y cols., 2007 (24) también reportaron una asociación significativa con el grado tumoral (p <0.00001) y el número de ganglios comprometidos (p<0.001). Somasundar y cols., 2006 (26) reportaron un aumento en la sensibilidad del estado T1 (35%) a T3/4 (78%) y especificidad de T1 (96%) a T3/4 (100%) (significancia estadística no reportada). Sahoo y cols., 2007 (25) reportaron que 40 pacientes (70%) con BACAF guiada por ecografía positiva se les evitó el paso adicional de biopsia de ganglio centinela mientras que Somasundar y cols., 2006 (26) reportaron que 79 pacientes (47%) con BACAF guiado por ecografía positiva se les obvio la biopsia de ganglio centinela.</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Procedimientos quirúrgicos innecesarios evitados</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>En el estudio de Brancato y cols., 2004 (5), un análisis</td><td>3</td></tr>
</table>

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				posterior demostró que en la serie de 155 pacientes el uso de ecografía axilar con BACAF, en la visualización de todos los ganglios axilares, se evitaron 6 vaciamientos axilares inapropiados (en pacientes con confirmación histológica negativa) y 5 de 34 procedimientos de biopsia de ganglio centinela inadecuado (en pacientes con confirmación histológica positiva del ganglio) que se habrían hecho sin el uso del BACAF guiada por ecografía.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.
[2]Ganglio sospechoso de tamaño superior a 5 mm por ecografía
[3]Ganglio sospechoso basado en la morfología ecográfica

Actualización

No se encontraron metanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura relevantes.

Márgenes quirúrgicos

Estrategia PICO

Población	**Intervención**	**Comparación**	**Desenlace**
Pacientes con cáncer de mama temprano llevadas a cirugía conservadora de mama	Diferentes anchos de borde: Menor de 1 mm Menor de 2 mm Menor de 5 mm Menor de 10 mm	Diferentes anchos de borde: Mayor de 1 mm Mayor de 2 mm Mayor de 5 mm Mayor de 10 m	Tasa de recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (8) Cosmesis (7) Supervivencia global (6) Morbilidad psicológica (5) Economía de la Salud (4)

TABLA 6.2.Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos, GPC "Management of Breast Cancer"

Guía: Management of Breast Cancer (27)
Autor y fecha de publicación: Ministerio de Salud de Malasia, 2010
Fecha de búsqueda: Febrero de 2010
Lugar en el que se realizó: Malasia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora de la mama	Diferentes anchos de borde	Recurrencia local	Completa excisión del tumor con márgenes claros (mayor o igual a 2mm) es aconsejada en cirugía conservadora de la mama (Grado A). Si el margen es menor de 2 mm, varios factores deben ser considerados al determinar si se requiere reexcisión. Estos incluyen: -Edad -Histología del tumor (invasión linfovascular, grado, componente extensivo in situ y tipo de tumor tal como carcinoma lobular) -Cuál margen es aproximado por el tumor (pequeños márgenes pueden ser aceptables para márgenes superficiales y profundos) -Alcance del cáncer que se aproxima al margen	Una revisión sistemática de la guía de manejo de cáncer de mama temprano de Nueva Zelanda (28) mostró evidencia limitada sobre el óptimo margen libre de tumor. No hubo consistencia sobre el margen óptimo y reportó controversia en curso acerca de la amplitud del margen de excisión, dado que no hay ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad. Hubo evidencia de que dejar márgenes claros da como resultados tasas inaceptablemente altas de recurrencia local. NICE (1) evaluó unos pocos ensayos clínicos aleatorizados y concluyó que la tasa de recurrencia cruda estuvo entre 20% y 38% para el margen de 1 mm o menos y entre 13% y 34% para el margen de 2 mm o menos. Esta tasa se redujo a 13-19% con la adición de radioterapia a un margen de 1-2 mm. Sin embargo con un margen de 2 mm o más la tasa de recurrencia fue de 2% (con radioterapia) y de 11% (sin radioterapia). No se incluyó el margen piel/superficial y el margen fascia/profundo porque puede ser imposible obtener un vaciamiento de 2 mm.	Evidencia basada en revisiones realizadas por las guías NICE y de Nueva Zelanda. No reportada.

1. Grados de recomendación modificados del sistema de la Red intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés).

TABLA 6.3.Perfil de evidencia para márgenes quirúrgicos, estudio "Meta-analysis of the impact of surgical margins on localrecurrence in women with early-stage invasive breastcancer treated with breast-conserving therapy"

Estudio: Meta-analysis of the impact of surgical margins on localrecurrence in women with early-stage invasive breastcancer treated with breast-conserving therapy (29)
Tipo de estudio: Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Houssami y cols., 2012

Fecha de búsqueda: Mayo de 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos (I y II en al menos el 90% de los sujetos), tratados con terapia de conservación de la mama (cirugía conservadora de la mama y radioterapia)	Márgenes microscópicos negativos, positivos o estrechos. La distancia considerada es 1 mm, 2 mm y 5 mm. Positivos: presencia de cáncer invasivo y/o CDIS en el margen quirúrgico seccionado o tinturado. Negativos: ausencia de tumor dentro de una distancia especificada (mm) del margen de resección. Estrechos: presencia de tumor dentro de la distancia	1.Primera recurrencia local: cuando se reporta como el primer sitio de recaída incluyendo estudios que reportan su ocurrencia simultánea con recaída distante o regional 2.Cualquier recurrencia local: cuando se reporta en cualquier momento ya sea como el primer sitio de recaída y o concurrente con o después de recaída regional o distante	Se incluyeron 21 estudios (31-51). Todos, excepto 1 (45), fueron retrospectivos. La mediana de los tiempos de seguimiento fue 104.4 meses (Rango intercuartílico: 60-121-2). La mediana de tiempo a la recurrencia local (basada en 12 estudios) fue 52.3 meses (Rango intercuartílico: 42.7-60). Aproximadamente 96% de los sujetos tuvieron cáncer de mama invasivo en estadios I y II. Se llevaron a cabo dos modelos de regresión teniendo en cuenta el estatus del margen (positivo, estrecho o negativo) y la distancia (1 mm, 2 mm o 5 mm). El estudio de Voogd y cols., 2001 (38) que usa un campo de alto poder como umbral de distancia fue incluido en el grupo de 1 mm. El estudio de Perez y cols., 2003 (42) que usa 3 mm fue incluido en el grupo de 5 mm. El chance de recurrencia local ajustando los modelos por tiempo de seguimiento se asoció en forma estadísticamente significativa con el estatus del margen (negativo, positivo o estrecho) pero no con la distancia del margen (1mm versus 2 mm versus 5 mm). En los modelos sin ajustar se observó una tendencia estadísticamente significativa a disminuir el chance de recurrencia local conforme incrementa la distancia para declarar márgenes negativos; esto no se observó en los modelos ajustados. (Ver resultados abajo). Los autores concluyen que es poco probable que la adopción de márgenes más amplios en comparación con márgenes estrechos, para declarar márgenes negativos, tenga un beneficio adicional sustancial en el control local a largo plazo en terapia conservadora de la mama. **Resultados del modelo 1** En este modelo se incluyen todos los estudios. La mediana de seguimiento fue 8.7 años. El estatus se incluye como variable dicótoma (positivo/estrecho versus negativo). Se reporta la recurrencia local en 1026 de 14571 con datos sobre márgenes quirúrgicos positivos (estrechos o negativos). 6 estudios usaron 1 mm, 9 usaron 2 mm y 6 usaron 5 mm. Modelo completo: sin ajustar la respuesta de acuerdo a la presencia /ausencia de variables Hubo efecto del estatus del margen ($p<0.001$). El OR para márgenes positivos/ estrechos versus negativos fue 2.03, IC 95% 1.72-2.40 (estadísticamente significativo). Hubo efecto de la distancia para los márgenes negativos ($p=0.019$). El OR para la distancia 2 mm versus 1 mm fue 0.62, IC 95% 0.34-1.14 (estadísticamente no significativo). El OR para la distancia 5 mm versus 1 mm fue 0.37, IC 95% 0.19-0.72 (estadísticamente significativo).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
	pero no el margen de resección.		La tendencia a disminuir el chance de recurrencia local cuando aumenta el umbral para declarar márgenes negativos es estadísticamente significativa (p=0.005). Ajustando por tiempo de seguimiento Hubo efecto del estatus del margen (p<0.001). El OR para márgenes positivos/ estrechos versus negativos fue 2.02, IC 95% 1.71-2.38 (estadísticamente significativo). No hubo efecto de la distancia para los márgenes negativos (p=0.27). El OR para la distancia 2 mm versus 1 mm fue 0.85, IC 95% 0.46-1.56 (estadísticamente no significativo). El OR para la distancia 5 mm versus 1 mm fue 0.58, IC 95% 0.28-1.17 (estadísticamente no significativo). La tendencia a disminuir el odds de recurrencia local cuando aumenta el umbral para declarar márgenes negativos no es estadísticamente significativa (p=0.11). La única covariable asociada con la recurrencia locoregional fue la edad (p=0.048). Si se tiene en cuenta esta variable el OR para el efecto del estatus del margen es 1.95 (p<0.05, estadísticamente significativo).	
			Resultados del modelo 2	
			En este modelo se incluyen estudios que reportan datos en las tres distancias (1 mm, 2 mm o 5 mm) y el estatus se incluye teniendo en cuenta las tres categorías (positivo versus estrecho versus negativo). La mediana de seguimiento fue 9 años. Se reporta la recurrencia local en 674 de 9555 con datos sobre márgenes quirúrgicos positivos (estrechos o negativos). 5 estudios usaron 1 mm, 8 estudios usaron 2 mm y 3 estudios usaron 5 mm. Sin ajustar Hubo efecto del estatus del margen (p<0.001). El OR para márgenes estrechos versus negativos fue 1.80, IC 95% 1.44-2.26 (estadísticamente significativo). El OR para márgenes positivos versus negativos fue 2.43, IC 95% 1.94-3.04 (estadísticamente significativo). Hubo efecto de la distancia para los márgenes negativos (p=0.045). El OR para la distancia 2 mm versus 1 mm fue 0.59, IC 95% 0.33-1.06 (estadísticamente no significativo). El OR para la distancia 5 mm versus 1 mm fue 0.39, IC 95% 0.19-0.82 (estadísticamente significativo).	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			La tendencia a disminuir el odds de recurrencia local cuando aumenta el umbral para declarar márgenes negativos es estadísticamente significativa (p=0.014). Ajustando por tiempo de seguimiento Hubo efecto del estatus del margen (p<0.001). El OR para márgenes estrechos versus negativos fue 1.80, IC 95% 1.43-2.25 (estadísticamente significativo). El OR para márgenes positivos versus negativos fue 2.42, IC 95% 1.94-3.02 (estadísticamente significativo). No hubo efecto de la distancia para los márgenes negativos (p=0.23). El OR para la distancia 2 mm versus 1 mm fue 0.75, IC 95% 0.39-1.45 (no fue estadísticamente significativo). El OR para la distancia 5 mm versus 1 mm fue 0.51, IC 95% 0.23-1.16 (no fue estadísticamente significativo). La tendencia a disminuir el odds de recurrencia local cuando aumenta el umbral para declarar márgenes negativos no es estadísticamente significativa (p=0.097).	

TABLA 6.4. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 2mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 1 (Metanálisis;Houssami y cols., 2012)

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Márgenes negativos de 2 mm	Márgenes negativos de 1 mm	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia locoregional (modelo sin ajustar por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 7.8 años)												
18	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	348/5086 (6.8%)	320/2918 (11%)	OR 0.62 (0.34 - 1.14)	39 menos por 1000 (de 69 menos a 13 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional (modelo ajustado por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 7.8 años)												
18	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	Seria[4]	Ninguna	348/5086 (6.8%)	320/2918 (11%)	OR 0.85 (0.46 - 1.56)	15 menos por 1000 (de 56 menos a 52 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Se incluyeron estudios retrospectivos. El metanálisis no reporta evaluación de la calidad de los estudios que permita hacer una estimación objetiva del riesgo de sesgo.
[2]Aunque no se reporta una prueba de heterogeneidad, el foresplot reportado permite observar considerable heterogeneidad entre los estudios incluidos.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[4]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable.

TABLA 6.5. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 5mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 1 (Metanálisis;Houssami y cols., 2012)

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Márgenes negativos de 5 mm	Márgenes negativos de 1 mm	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia locoregional (modelo sin ajustar por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 7.8 años)												
12	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	362/6567 (5.5%)	320/2918 (11%)	OR 0.37 (0.19 - 0.72)	66 menos por 1000 (de 28 menos a 87 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional (modelo ajustado por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 7.8 años)												
12	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	362/6567 (5.5%)	320/2918 (11%)	OR 0.58 (0.28 - 1.17)	43 menos por 1000 (de 76 menos a 16 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Se incluyeron estudios retrospectivos. El metanálisis no reporta evaluación de la calidad de los estudios que permita hacer una estimación objetiva del riesgo de sesgo.
[2]Aunque no se reporta una prueba de heterogeneidad, el foresplot reportado permite observar considerable heterogeneidad entre los estudios incluidos.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.

TABLA 6.6. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 2mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 2 (Metanálisis;Houssami y cols., 2012)

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Márgenes negativos de 2 mm	Márgenes negativos de 1 mm	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia locoregional (modelo sin ajustar por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 9 años)												
13	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	338/5040 (6.7%)	232/2160 (10.7%)	OR 0.59 (0.33 - 1.06)	41 menos por 1000 (de 69 menos a 6 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional (modelo ajustado por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 9 años)												
13	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	Seria[4]	Ninguna	338/5040 (6.7%)	232/2160 (10.7%)	OR 0.75 (0.39 - 1.45)	25 menos por 1000 (de 63 menos a 41	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Márgenes negativos de 2 mm	Márgenes negativos de 1 mm	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
										más)		

[1]Se incluyeron estudios retrospectivos. El metanálisis no reporta evaluación de la calidad de los estudios que permita hacer una estimación objetiva del riesgo de sesgo.
[2]Aunque no se reporta una prueba de heterogeneidad, el foresplot reportado permite observar considerable heterogeneidad entre los estudios incluidos.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[4]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable.

TABLA 6.7. Perfil de evidencia GRADE comparando márgenes negativos de 5mm versus márgenes negativos de 1 mm en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos, modelo 2 (Metanálisis;Houssami y cols., 2012)

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Márgenes negativos de 5 mm	Márgenes negativos de 1 mm	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia locoregional (modelo sin ajustar por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 9 años)												
8	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	362/6567 (5.5%)	320/2918 (11%)	OR 0.39 (0.19 - 0.82)	64 menos por 1000 (de 18 menos a 87 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional (modelo ajustado por tiempo de seguimiento) (seguimiento mediana 9 años)												
8	Estudios observacionales	No serio[1]	Seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	362/6567 (5.5%)	320/2918 (11%)	OR 0.51 (0.23 - 1.16)	51 menos por 1000 (de 82 menos a 15 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Se incluyeron estudios retrospectivos. El metanálisis no reporta evaluación de la calidad de los estudios que permita hacer una estimación objetiva del riesgo de sesgo.
[2]Aunque no se reporta una prueba de heterogeneidad, el foresplot reportado permite observar considerable heterogeneidad entre los estudios incluidos.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.

TABLA 6.8.Perfil de evidencia para evaluación axilar, estudio "Margin Status Influence on the Outcome of Patients Treated with Breast Conserving Surgery"

Estudio: Margin Status Influence on the Outcome of Patients Treated with Breast Conserving Surgery (30)
Tipo de estudio: Estudio retrospectivo
Autor y fecha de publicación: Akbari y cols., 2011
Lugar de realización: Irán

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama llevadas a cirugía conservadora de la mama (se excluyeron pacientes con cáncer primario previo, metástasis o carcinoma inflamatorio)	Márgenes positivos: presencia de células malignas en algunos de los bordes del tejido. Márgenes estrechos: presencia de células malignas dentro de 2 mm o menos de los bordes del tejido. Márgenes libres: espacio mayor a 2 mm entre el carcinoma y los bordes del tejido.	Recurrencia local: detección de cáncer en la mama tratada y ganglios linfáticos axilares. Recurrencia sistémica: cualquier recurrencia distante de la mama, regiones ganglionares axilares o mamaria interna.	Los márgenes quirúrgicos fueron evaluados por medio de una sección congelada durante la cirugía. Se incluyeron 384 pacientes, quienes fueron seguidos entre 1 y 12 años. La mediana de seguimiento fue 8.2 años en pacientes con márgenes libres y 7 años en pacientes con márgenes estrechos. 13.3% de los pacientes tuvo márgenes estrechos y 86.7% tuvo márgenes libres. No se observaron diferencias entre estos grupos en edad (media 51.5 versus 54.6 años), tamaño del tumor (media 2.94 versus 3.35 cm), ganglios linfáticos positivos, estatus de Receptor Estrogénico (ER por su sigla en inglés) (72.5% versus 70.2%), estatus de Receptor de Progesterona (PR por su sigla en inglés) (76.4% versus 66.3%) aunque si las hubo en el número de ganglios linfáticos axilares removidos (8.3 versus 10). Se observaron 34 casos (9%) de recurrencia: 32 casos entre los pacientes con márgenes libres (9.6%) y 2 casos entre los pacientes con márgenes estrechos (3.9%); pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, p=0.2. En el grupo con márgenes libres 14 recurrencias fueron locales y 18 sistémicas. En 16 casos se observó invasión linfovascular (47%). En el grupo con márgenes estrechos las 2 recurrencias fueron locales. En los dos casos se observó invasión linfovascular. Entre los casos con márgenes libres y con márgenes estrechos con recurrencia se observaron diferencias estadísticamente significativas entre positividad para PR (42.4% versus 50%, p=0.015), positividad para ER (17 casos versus 1 caso, p= 0.02) e invasión linfovascular (17 casos versus 1 caso, p= 0.01). Se presentó mortalidad en 40 pacientes (10.4%). La supervivencia global estimada para 10 años fue 81%. Los autores concluyeron que no hay diferencias en los resultados del tratamiento entre pacientes con márgenes estrechos y márgenes negativos y que no hay consenso en la comunidad quirúrgica en la definición de un ancho de margen aceptable en cirugía conservadora de la mama por lo que se requieren más estudios para responder esta pregunta.	En este estudio retrospectivo no se puede descartar un sesgo de clasificación dado que no se menciona si el grupo encargado de evaluar la recurrencia local lo hizo sin conocer el margen quirúrgico. De acuerdo con el sistema grade la calidad de la evidencia es muy baja.

Indicaciones de vaciamiento axilar

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano llevadas a biopsia de ganglio centinela	Resultado patológico ganglio centinela con micrometástasis o células tumorales aisladas	Resultado patológico ganglio centinela negativo	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de enfermedad (7) Número de ganglios positivos en el vaciamiento definitivo (9)

TABLA 6.9. Perfil de evidencia para vaciamiento axilar, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama invasivo con ganglios axilares histológicamente positivos demostrados por un procedimiento quirúrgico, por ejemplo biopsia de ganglio centinela o muestra de 4 ganglios.	Vaciamiento axilar completo comparado con radioterapia o no tratamiento axilar o cambio en el tratamiento sistémico	1.Supervivencia libre de enfermedad 2.Tasa de recurrencia axilar 3.Supervivencia global	Ofrecer tratamiento axilar adicional a pacientes con cáncer de mama invasivo temprano quienes: - Tengan macrometastasis o micrometastasis mostrada en un ganglio linfático centinela. - Tengan biopsia preoperatoria con aguja guiada por ultrasonido con cáncer metastásico comprobado histológicamente. La técnica preferida es la ALND porque esta da información adicional de estadificación. No ofrecer tratamiento axilar adicional a pacientes en quienes se ha encontrado células tumorales aisladas en sus ganglios linfáticos centinela. Estas pacientes deben ser consideradas como ganglios linfáticos negativos.	A partir de evidencia de ensayos clínicos no se encontró diferencias significativas en la supervivencia global entre los grupos que recibieron disección axilar o muestreo axilar con radioterapia de ganglios linfáticos regionales en pacientes con ganglios linfáticos positivos (Chetty y cols., 2000 (52), Forrest y cols., 1995 (53)): Chetty y cols., 2000: Supervivencia global a 5 años: 82.6% en el grupo vaciamiento axilar y 88.6% en el grupo muestreo axilar más radioterapia, p=0.2. Forrest y cols., 1995: Supervivencia global a 11 años: 76 muertes en el grupo vaciamiento axilar y 71 muertes en el grupo muestreo axilar más radioterapia, HR 1.11, IC 95% 0.80-1. De forma similar no hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre los grupos que recibieron biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB por sus siglas en inglés) y disección axilar y los que sólo recibieron SLNB o	Todos los estudios: 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
			(Estas recomendaciones están basadas en un gran cuerpo de evidencia principalmente observacional que muestra que el incremento del tamaño de metástasis en el ganglio linfático centinela está asociado con el incremento de la probabilidad de metástasis adicional en ganglios linfáticos no-centinela).	disección axilar en pacientes con ganglios linfáticos positivos (Veronesi y cols., 2003 (54)): Veronesi y cols., 2003 Supervivencia global en 60 meses: 6 muertes disección axilar y 2 muertes en SLNB, p=0.15. Finalmente, no hubo diferencias significativas entre los grupos para recurrencias loco-regionales o recurrencias axilares (Chetty y cols., 2000 (52), Forrest y cols., 1995 (53) y Veronesi y cols., 2003 (54)). Chetty y cols., 2000: Tiempo a la recurrencia axilar: p=0.94 Tiempo a la recurrencia en la mama: p=0.97 Forrest y cols., 1995: HR 1.35, IC 95% 0.83-2.19 Veronesi y cols., 2003: 15 eventos relacionados con cáncer de mama en disección axilar y 10 en SLNB, p=0.26.	
				Hubo puntos de vista contradictorios a partir de estudios observacionales acerca de si los pacientes con micrometástasis pueden evitar la cirugía axilar. La mayoría de pacientes con macrometástasis en estudios observacionales, recibieron vaciamiento axilar, a menos que hubiera razones clínicas para no hacerlo o se negaran (Chagpar y McMasters, 2006 (55); EORTC Intergroup Study, 2007 (56); Ganaraj y cols., 2003 (57); Giard y cols., 2004 (58); Gipponi y cols., 2006 (59); Guenther y cols., 2003 (60); Katz y cols., 2006 (61); Langer y cols., 2005 (62); Lyman y cols., 2005 (63); Naik y cols., 2004 (64); Park y cols.,2007 (65); Pinkney y cols., 2007 (66) y Viale y cols., 2001 (67)). Un estudio retrospectivo de series de casos de Samoilova y	Cserni y cols., 2004; Degnim y cols., 2003: nivel 2- Todos los demás estudios: 3 Chagpar, EORTC y Lyman: nivel no reportado

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				cols., ,2007 (68) reportó que la variable que separó más confiablemente los pacientes de N1a de los de N2-3 fue el tamaño de los depósitos tumorales en los ganglios linfáticos centinelas. Todas las pacientes con depósitos tumorales en ganglios linfáticos centinelas ≤ 5mm tenían tres o menos ganglios linfáticos positivos; 95% fueron sólo ganglios linfáticos centinelas positivos y 91% tenían ganglio linfáticos simples comprometidos. La presencia de invasión linfovascular en el tumor primario fue estadística y significativamente diferente entre los pacientes N1a y los N2-3 y la presencia de extensión extracapsular del tumor en el ganglio linfático centinela fue también estadística y significativamente diferente entre los pacientes N1a y los N2-3. El papel de la radioterapia en la reducción de la recurrencia regional no fue claro. Cinco estudios observacionales reportan la proporción de pacientes que se sometieron a ALND después del hallazgo de ganglios linfáticos centinela metastásicos por medio de SLNB, fuera de todos de los pacientes con ganglios linfáticos centinela metastásicos. El rango de valores fue de 63.2% - 95.2% con la tasa más alta reportada en un pequeño estudio retrospectivo (de Widt-Levert y cols., 2003 (69)) y los demás valores de estudios más grandes pero retrospectivos. Ocho estudios observacionales indican una tendencia según la cual se asocia el mayor tamaño de la metástasis en el ganglio linfático centinela con tasas más altas de metástasis en ganglios linfáticos no-centinela. La proporción media de pacientes con metástasis en ganglios linfáticos centinela fue de 10 % para células tumorales aisladas de ganglios linfáticos centinela, 17.7% para micrometástasis de ganglios linfáticos centinela y 53.2% para macrometástasis de ganglios linfáticos centinela (de Widt-Levert y cols., 2003 (69); Goyal y cols., 2004 (70) ;	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Bolster y cols., 2007 (71); Calhoun y cols., 2005 (72); Houvenaeghel y cols., 2006 (73); Katz y cols., ,2006a (74); van Rijk y cols., 2006 (13) y Viale y cols., 2005 (75)). A partir de dos revisiones sistemáticas (Cserni y cols., 2004 (76) y Degnim y cols., 2003 (77)) el estimado agrupado para la tasa de ganglios linfáticos no-centinela metastásicos en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos centinela de 2mm o menos fue de 20.2% (95% IC 15.5%-24.9%) cuando la metástasis de ganglio linfático centinela es detectada por tinción H&E y 9.4% (95% IC 6.2%-12.6%) cuando la metástasis de ganglios linfáticos centinela es detectada por técnicas inmunohistoquímicas. La evidencia de estudios observacionales sugiere que el tamaño de la metástasis de ganglios linfáticos centinela fue frecuentemente un factor predictivo independiente estadísticamente significativo junto con otras variables relacionadas con el tumor/tratamiento (Goyal y cols., 2004 (70); Bolster y cols., 2007 (71); Degnimy cols., 2005 (77); Houvenaeghely cols., 2006 (73); Katzy cols., 2006a (74) y Vialey cols., 2005 (75)). De cuatro estudios que reportan el tamaño de la metástasis en ganglios linfáticos no-centinelas en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos centinela que se sometieron a ALND (Bolster y cols., 2007; Calhoun y cols., 2005; van Rijk y cols., 2006 y Viale y cols., 2005 (75)) los datos indican que los pacientes con células tumorales aisladas de ganglios linfáticos centinelas (<0.2mm de tamaño) y aquellas con micrometástasis en ganglios linfáticos centinela (de tamaño 0.2-2mm) tenían una mayor metástasis en ganglios linfáticos no-centinela cuando se realizó la ALND y en tasas potencialmente altas, aunque debidas a números pequeños, las estimaciones de las tasas no son confiables.	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				De los estudios incluidos sólo uno (Calhoun y cols., 2005) proporcionó datos para la recurrencia y la supervivencia. Todas las pacientes estaban vivas en un seguimiento promedio de 80.5 meses (6 años y 8 meses).	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.10. Perfil de evidencia para vaciamiento axilar, estudio "Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis"

Estudio:	Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis (92)
Tipo de estudio:	Metanálisis
Autor y fecha de publicación:	Wang y Chen, 2011
Fecha de búsqueda:	Marzo de 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes mayores de 18 años con carcinoma de mama invasivo primario confirmado histopatológicamente.	Biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB por sus siglas en inglés) y Vaciamiento linfático axilar (ALND por sus siglas en inglés) comparado con SLNB	1.Supervivencia global 2.Supervivencia libre de enfermedad 3.Recurrencia ganglionar linfática regional 4.Morbilidad posquirúrgica (linfedema, entumecimiento o parestesia,	Fueron incluidos 8 ensayos clínicos aleatorizados (54, 78-94), publicados entre 2003 y 2011, con 8560 pacientes (4301 en el grupo SLNB y 4259 en el grupo ALND). El tamaño de la muestra varió entre 225 y 3986. No hubo diferencias en las características de línea de base (edad, tamaño del tumor, tipo histológico, grado del tumor, tipo de cirugía, terapia adyuvante) entre los grupos. La exactitud de la SLNB estuvo entre 93.0 y 97.1%. La tasa de falsos negativos varió entre 5.5 y 22.9%. 61.4 a 83.3% de los pacientes en el grupo ALND no tuvieron metástasis adicionales en los ganglios axilares removidos por ALND. Los resultados son presentados para todo el grupo de pacientes y para el subgrupo de pacientes ganglio linfático centinela (SLN por sus siglas en inglés) positivo y el grupo de pacientes con SLN negativo.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
	sola	movilidad del brazo) 5.Calidad de vida	**Supervivencia global**	
			Datos disponibles en 5 estudios (78, 81, 85, 88, 92). Todos los pacientes: HR 1.07, IC 95% 0.90-1.27 (diferencia estadísticamente no significativa). Pacientes con SLN positivo: HR 0.79, IC 95% 0.56-1.11 (diferencia estadísticamente no significativa). Pacientes con SLN negativo: HR 1.19, IC 95% 0.97-1.46 (diferencia estadísticamente no significativa).	
			Supervivencia libre de enfermedad	
			Datos disponibles en 5 estudios (78, 81, 85, 88, 92). Todos los pacientes: HR 1.00, IC 95% 0.88-1.14 (diferencia estadísticamente no significativa). Pacientes con SLN positivo: HR 0.82, IC 95% 0.58-1.16 (diferencia estadísticamente no significativa). Pacientes con SLN negativo: HR 1.03, IC 95% 0.90-1.19 (diferencia estadísticamente no significativa).	
			Recurrencia ganglionar linfática regional	
			Datos disponibles en 6 estudios (78, 81, 83, 85, 88, 92). Todos los pacientes: OR 1.65, IC 95% 0.77-3.56 (diferencia estadísticamente no significativa). Pacientes con SLN positivo: OR 1.94, IC 95% 0.35-10.62 (diferencia estadísticamente no significativa). Pacientes con SLN negativo: OR 1.59, IC 95% 0.67-3.75 (diferencia estadísticamente no significativa).	
			Morbilidad posquirúrgica - Linfedema (6 meses después de la cirugía, datos reportados por los pacientes)	
			Datos disponibles en 5 estudios (54, 79, 83, 85, 94), 2707 pacientes. OR 0.24, IC 95% 0.11-0.53, tasa de linfedema más alta en el grupo ALND (diferencia estadísticamente significativa). El estudio de Veronesi y cols., 2003 fue la principal fuente de heterogeneidad.	
			Morbilidad posquirúrgica - Entumecimiento o parestesia	
			Datos disponibles en 6 estudios (54, 79, 83, 85, 86, 94), 6114 pacientes. OR 0.19, IC 95% 0.11-0.33, más frecuente en el grupo ALND (diferencia estadísticamente significativa). El estudio de Veronesi y cols., 2003 fue la principal fuente de heterogeneidad.	
			Morbilidad posquirúrgica – Movilidad del brazo	
			Datos disponibles en 6 estudios (54, 79, 83, 84, 86, 91). Mayor deterioro en el movimiento del brazo (flexión y abducción) en el grupo ALND (diferencia estadísticamente significativa).	
			Morbilidad posquirúrgica – Otras complicaciones relacionadas	
			Dos estudios (91, 94) con 1827 pacientes reportaron infección de la herida dentro de los primeros 30 días. La tasas de infección posquirúrgica fue mayor en el grupo ALND, OR 0.50, IC 95% 0.36-0.70 (diferencia estadísticamente significativa). Tres estudios (79, 91, 94) con 2125 pacientes reportaron datos de formación de seroma axilar	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			dentro de los primeros 30 días. Esta fue mayor en el grupo ALND, OR 0.39, IC 95% 0.31-0.49 (diferencia estadísticamente significativa).	
			Calidad de vida	
			Datos disponibles en 5 estudios (79, 83, 84, 87, 91). Se usaron diferentes escalas. Fue mayor en el grupo SLNB excepto en el estudios de Zavagno y cols., 2008, quienes no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.	

TABLA 6.11. Perfil de evidencia GRADE comparando biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB) versus vaciamiento linfático axilar (ALND) en pacientes mayores de 18 años con carcinoma de mama invasivo primario confirmado histopatológicamente (Metanálisis; Wang y Chen, 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB)	Vaciamiento linfático axilar (ALND)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	NR	NR	HR 1.07 (0.90 - 1.27)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria[2]	Ninguna	NR	NR	HR 0 (0.90 - 1.19)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia ganglionar linfática regional												
6	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	NR	NR	OR 1.65 (0.77 - 3.56)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Linfedema												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	Seria[3]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.24 (0.11 - 0.53)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Entumecimiento o parestesia												
6	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	Seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.19 (0.11 - 0.33)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Infección posquirúrgica												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB)	Vaciamiento linfático axilar (ALND)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna	NR	NR	OR 0.50 (0.36 - 0.70)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Seroma												
3	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.39 (0.31 - 0.49)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]No es claro el cegamiento en la evaluación de los desenlaces, el sesgo de reportaje y otro tipo de sesgos. Potencial sesgo de selección fue introducido debido a diferentes criterios de inclusión entre los estudios. Potencial sesgo de desempeño fue causado por la habilidad del cirujano, escala de la cirugía y tipos de terapia adyuvante.
[2]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[3]Hay heterogeneidad entre los estudios: χ^2, p=0.000. I^2 =85.6%.
[4]Hay heterogeneidad entre los estudios: χ^2, p=0.000. I^2=92.7%.
[5]Aunque no se reporta el número de eventos los autores consideran que el tamaño de muestra es pequeño. La heterogeneidad es alta, I^2=40.5% aunque no es estadísticamente significativa.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 6.12. Perfil de evidencia para vaciamiento axilar, estudio "Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis:A randomised Clinical Trial"

Estudio:	Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis:A randomised Clinical Trial (92)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico aleatorizado
Autor y fecha de publicación:	Giuliano y cols., 2011
Fecha de búsqueda:	No aplica
Lugar en el que se realizó:	USA

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama invasivo T1 – T2, adenopatía	Disección de ganglio linfático centinela sólo comparada con Disección	1.Supervivencia global (tiempo desde la aleatorización hasta la	En este ensayo clínico aleatorizado fase III multicéntrico se consideró la supervivencia global como una medida de no inferioridad de la disección de ganglio linfático centinela solo (SLND por sus siglas en inglés) comparado con la disección de ganglios linfáticos axilares (ALND por sus siglas en inglés). La no inferioridad clínica se definió como una supervivencia a 5 años en el grupo SLND no menor a 75% de la observada en el grupo ALND o un HR de mortalidad menor a 1.3. El reclutamiento se detuvo temprano (después de 5 años) por recomendación del comité de monitoría dado que la tasa de mortalidad fue baja: si se hubiese	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
no palpable y 1 a 2 ganglios linfáticos con metástasis tratadas con tumorectomía, terapia sistémica adyuvante y radiación tangencial de la mama total. Antes de la aleatorización las pacientes experimentaron disección de ganglio linfático centinela	de ganglios linfáticos axilares	muerte por cualquier causa) 2.Supervivencia libre de enfermedad (tiempo desde la aleatorización hasta la muerte o primera recurrencia documentada de cáncer de mama) La recurrencia se definió como enfermedad locoregional o metástasis distante	continuado se requerirían 20 años de seguimiento para observar 500 muertes. Las características en línea de base estuvieron balanceadas entre los dos grupos. No se observaron diferencias entre las proporciones de mujeres que recibieron quimioterapia, terapia hormonal o ambas.	evidencia GRADE
			Supervivencia global	
			Se observaron 42 muertes en el grupo SLND y 52 en el grupo ALND. El HR no ajustado fue 0.79, IC 95% 0.56-1.10. El límite superior del intervalo no supera 1.3 por lo que no es inferior la intervención en relación con la comparación.	
			Supervivencia global a 5 años	
			92.5% (IC 95% 90.0-95.1) en el grupo SLND y 91.8% (IC 95% 89.1-94.5) en el grupo ALND. El HR ajustado por terapia adyuvante y por edad fue 0.87, IC 95% 0.62-1.23. El límite superior del intervalo no supera 1.3 por lo que no es inferior la intervención en relación con la comparación.	
			Supervivencia libre de enfermedad a 5 años	
			83.9 % (80.2-87.9) en el grupo SLND y 82.2% (78.36-86.3) en el grupo ALND. El HR sin ajustar fue HR 0.82, IC 95% 0.58-1.17 y HR 0.88, IC 95% 0.62-1.25) luego de ajustar por edad y terapia adyuvante. El límite superior del intervalo no supera 1.3 por lo que no es inferior la intervención en relación con la comparación.	
			Número de ganglios	
			La mediana de ganglios removidos fue 2 (rango intercuartílico 1-4) en el grupo SLND solo y 17 (rango intercuartílico 13-22) en el grupo ALND. El número de ganglios con involucramiento tumoral (histológicamente demostrado) fue 1 (rango intercuartílico 1-2) en los dos grupos.	
			Metástasis	
			En el grupo SLND se identificaron metástasis en ganglios linfáticos centinela en 137 de 365 pacientes (37.5%) mientras que en el grupo ALND se identificaron en 164 de 366 pacientes (44.8%), p=0.05. En 97 de 355 (27.3%) pacientes en el grupo ALND se identificaron metástasis adicionales en ganglios linfáticos.	
			Otros desenlaces	
			La supervivencia libre de recurrencia locoregional a 5 años fue 96.7% (94.7-98.6) en el grupo SLND y 95.7% (93.6-97.9) en el grupo ALND, p=0.28 (diferencia estadísticamente no significativa entre los grupos). La tasa de recurrencia local a 5 años fue 1.6% (0.7-0.33) en el grupo SLND y 3.1% (1.7-5.2) en el grupo ALND, p=0.11 (Diferencia estadísticamente no significativa entre los grupos). La proporción de morbilidad quirúrgica (infecciones de la herida, seromas axilares y parestesias) fue 25% en el grupo SLND y 70% en el grupo ALND, p<0.01 (Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos).	

TABLA 6.13. Perfil de evidencia GRADE comparando disección de ganglio linfático centinela sólo (SLNB) versus disección de ganglios linfáticos axilares (ALND) en pacientes con cáncer de mama invasivo (Ensayo clínico aleatorizado; Giuliano y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideracioness	Disección de ganglio linfático centinela sólo	Disección de ganglios linfáticos axilares	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	42 muertes	52 muertes	HR 0.79 (0.56 - 1.1)[2]	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global a 5 años (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	92.5% (IC 95% 90.0-95.1)	91.8% (IC 95% 89.1-94.5)	HR 0.87 (0.62 - 1.23)[3]	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de ganglios removidos (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Mediana 2 (IQR 1-4)	Mediana 17 (IQR 13-22)	NR	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Número de ganglios con involucramiento tumoral histológicamente demostrado (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Mediana 1 (IQR 1-2)	Mediana 1 (IQR 1-2)	NR	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Metástasis identificadas en ganglios linfáticos centinela (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	164 de 366 pacientes (44.8%)	137 de 365 pacientes (37.5%)	NR	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Metástasis adicionales en ganglios linfáticos (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	Seria[1]	No serias	No seria	Ninguna	NR	97 de 355 pacientes (27.3%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (sin ajustar por edad y terapia sistémica) (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	83.9 % (80.2-87.9)	82.2% (78.36-86.3)	HR 0.82 (0.58 - 1.17)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (ajustando por edad y terapia sistémica) (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	83.9 % (80.2-87.9)	82.2% (78.36-86.3)	HR 0.88 (0.62 - 1.25)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideracioness	Disección de ganglio linfático centinela sólo	Disección de ganglios linfáticos axilares	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de recurrencia local a 5 años (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1.6% (0.7-3.3)	3.1% (1.7-5.2)	NR	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de recurrencia locoregional a 5 años (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	96.7% (94.7-98.6)	95.7% (93.6-97.9)	NR	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Morbilidades quirúrgicas (infeccinoes de la herida, seromas axilares y parestesias) (seguimiento mediana 6.3 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	25%	70%	NR	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]No se especifica el método de aleatorización y no es posible deducir si se realizó ocultamiento de la aleatorización. No se realizó cegamiento (lo cual se explica por el tipo de intervención estudiada). El estudio fue cerrado temprano sin basarse en un análisis interino preespecificado sino en la baja tasa de mortalidad, por lo que el número de pacientes reclutado fue menor al estimado (menor a la mitad) lo que lleva a una disminución del poder del estudio.
[2]HR no ajustado.
[3]HR ajustado por terapia adyuvante y edad.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

Reconstrucción inmediata versus diferida

Estrategia PICO cáncer de mama temprano

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos mastectomizadas tributarias de manejo con radioterapia	Reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama quienes requieren tratamiento con radioterapia	Reconstrucción diferida en pacientes con cáncer de mama quienes requieren tratamiento con radioterapia	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de progresión (9) Recurrencia local (9) Efectos secundarios (9) Calidad de vida (7)

TABLA 6.14. Perfil de evidencia para reconstrucción imediata versus diferida, GPC "Management of Breast Cancer"

Guía Management of Breast Cancer (27)

Autor y fecha de publicación: Ministerio de Salud de Malasia, 2010
Fecha de búsqueda: Febrero de 2010
Lugar en el que se realizó: Malasia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación[1]	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[2]
Pacientes con cáncer de mama candidatas a reconstrucción de la mama con colgajo libre	Radioterapia	1.Cosmesis 2.Complicaciones tardías	En pacientes candidatas a reconstrucción de la mama con colgajo libre quienes necesitan radioterapia postmastectomía, la reconstrucción debería demorarse hasta que la radioterapiase haya completado.	La opinión de expertos del New Zealand Guidelines Group notó que la radioterapia en la mama reconstruida puede resultar en un desenlace cosmético significativamente peor, especialmente cuando un implante ha sido usado (28). Un estudio retrospectivo relizado en el MD Anderson Cancer Centre mostró que de 32 pacientes con radioterapia luego de reconstrucción inmediata con colgajo miocutáneo recto abdominal transverso libre (TRAM por sus siglas en inglés) 87.5% tuvo complicaciones tardías comparado con 8.6% de 70 pacientes con reconstrucción tardía después de la radioterapia. Se presentó contorno distorsionado por contracción del colgajo debido a la radioterapia que requirió reoperación en 28% de los pacientes (95).	(95): nivel III

1. Grados de recomendación modificados del sistema de la Red intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés).
2. Niveles de evidencia propuestos de acuerdo con en US/Canadian Preventive Services Task Force.

TABLA 6.15. Perfil de evidencia para reconstrucción inmedita versus diferida, estudio "Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis"

Estudio: Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis (96)
Tipo de estudio: Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Barry y Kell, 2011
Fecha de búsqueda: Enero de 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama con reconstrucción de la mama	Radioterapia	Morbilidad postoperatoria: contractura capsular, fibrosis,	Se incluyeron estudios que examinaron los efectos de la radioterapia en la reconstrucción de la mama demorada o inmediata, con tejido autologo o prótesis (colgajo del dorsal ancho (LD) o miocutáneo recto abdominal transverso (TRAM)). 4 estudios examinaron los efectos de la radioterapia en reconstrucción inmediata de la mama usando	Ver calificación por desenlaces en la tabla de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
		necrosis de la grasa e infecciones en el sitio de la cirugía que requieren remover la prótesis o reintervernir quirúrgicamente	implantes o expansores (97-100), 4 estudios examinaron los efectos de la radioterapia en reconstrucción inmediata de la mama usando un implante autologo o prótesis (101-104), 3 estudios evaluaron los efectos de la radioterapia en la reconstrucción autóloga de la mama demorada versus inmediata (95, 105, 106). Fueron identificados 1105 pacientes en estos 11 estudios.	perfil de evidencia GRADE
			Reconstrucción inmediata con prótesis y radioterapia versus reconstrucción inmediata con prótesis sin radioterapia (n=424)	
			Las pacientes con reconstrucción inmediata y radioterapia probablemente presentan mayor morbilidad comparados con las que no reciben radioterapia: OR: 4.19, IC 95% 2.43-7.22 (estadísticamente significativo).	
			Reconnstrucción inmediata autologa y radioterapia vesus reconstrucción inmediata con prótesis y radioterapia (n=380)	
			Las pacientes que recibieron radioterapia y reconstrucción inmediata autologa presentan menos morbilidad que las pacientes llevadas a radioterapia y con reconstrucción inmediata con prótesis: OR 0.20, IC 95% 0.11-0.39 (diferencia estadísticamente significativa).	
			Reconstrucción autologa inmediata y radioterapia versus radioterapia y reconstrucción autologa inmediata(n=301)	
			No hay diferencias en morbilidad en pacientes llevadas a reconstrucción autologa con radioterapia inmediata comparadas con pacientes sometidas a reconstrucción autologa con radioterapia demorada: OR: 0.87, IC 95% 0.47-1.62 (diferencia estadísticamente no significativa).	

TABLA 6.16. Perfil de evidencia GRADE comparando radioterapia versus no radioterapia en mujeres con cáncer de mama con reconstrucción de la mama (Revisión sistemática de la literatura;Barry y Kell, 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Radioterapia	No radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Complicaciones postoperatorias (evaluadas con: Número de eventos de contractura capsular, infecciones, necrosis, reoperación)												
4	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	65/196 (33.2%)	30/228 (13.2%)	OR 4.19 (2.43 - 7.22)	257 más por 1000 (de 138 más a 391 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]No se reporta evaluación de calidad de los estudios incluidos en este metanálisis. El riesgo de sesgo es alto dado que se trata de estudios no aleatorizados.
[2]No se reporta prueba de heterogeneidad aunque se observa traslape entre los desenlaces.
[3]El número de eventos es menor a 300.

TABLA 6.17. Perfil de evidencia GRADE comparando reconstrucción autóloga versus reconstrucción con prótesis en mujeres con cáncer de mama con reconstrucción de la mama (Revisión sistemática de la literatura;Barry y Kell, 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Reconstrucción autologa	Reconstrucción con prótesis	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Complicaciones postoperatorias (evaluadas con: Número de eventos de contractura capsular, infecciones, necrosis, reoperación)												
4	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	30/164 (18.3%)	144/216 (66.7%)	OR 0.20 (0.11 - 0.39)	381 menos por 1000 (de 228 menos a 486 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]No se reporta evaluación de calidad de los estudios incluidos en este metanálisis. El riesgo de sesgo es alto dado que se trata de estudios no aleatorizados.
[2]No se reporta prueba de heterogeneidad aunque se observa traslape entre los desenlaces.
[3]El número de eventos es menor a 300.

TABLA 6.18. Perfil de evidencia GRADE comparando reconstrucción autóloga inmediata y radioterapia versus radioterapia y reconstrucción autóloga demorada en mujeres con cáncer de mama con reconstrucción de la mama (Revisión sistemática de la literatura;Barry y Kell, 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Radioterapia inmediata	Radioterapia demorada	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Complicaciones postoperatorias (evaluadas con: Número de eventos de contractura capsular, infecciones, necrosis, reoperación)												
3	Estudios observacionales	Seria[1]	No seria[2]	No serias	Seria[3]	Ninguna	57/85 (67.1%)	44/216 (20.4%)	OR 0.87 (0.47 - 1.62)	22 menos por 1000 (de 96 menos a 89 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]No se reporta evaluación de calidad de los estudios incluidos en este metanálisis. El riesgo de sesgo es alto dado que se trata de estudios no aleatorizados.
[2]No se reporta prueba de heterogeneidad aunque se observa traslape entre los desenlaces.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable. El número de eventos es menor a 300.

Quimioterapia neoadyuvante

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama tempranoy	Antraciclinas más taxanos	Antraciclinas	Tasa de cirugia conservadora de la mama

localmente avanzado llevadas a quimioterapia neoadyuvante.			(9) Tasa de respuesta patológica completa (8) Tasa de respuesta clínica completa (8) Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Calidad de vida (6) Cosmesis (6)

TABLA 6.19. Perfil de evidencia para quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment"

La Guía NICE, 2009 (1) presenta una recomendación general sobre la terapia sistémica primaria. Hace referencia a dos preguntas, de una parte aborda la pregunta en pacientes ancianas, no candidatas a cirugía o que deciden no ir a cirugía y de otra, el escenario de terapia neoadyuvante con el objetivo de lograr una cirugía conservadora de la mama. No emite recomendación específica para el esquema antraciclinas taxanos comparado con régimen de antraciclina sola en terapia neoadyuvante que es el objeto de esta revisión. Se presenta la tabla de evidencia extraída de la guía NICE y se actualiza la búsqueda.

Guía: Breast cancer (early and locally advanced):diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes quienes reciben terapia médica primaria con el objetivo de lograr una cirugía conservadora de la mama	Terapia médica primaria: Quimioterapia neoadyuvante o terapia endocrina	1.Tasa de cirugía conservadora 2.Recurrencia 3.Supervivencia 4.Cosmesis 5.Aceptabilidad de la paciente 6.Calidad de vida	Se puede ofrecer terapia sistémica primaria a pacientes con cáncer de mama temprano en quienes se considera que la cirugía conservadorano es posible al momento de la evaluación. Sin embargo, después de la terapia sistémica, el incremento del riesgo de recurrencia local con cirugía conservadorade la mama mas radioterapia comparado con el riesgo cuando se realiza masteactomía, debe ser discutidocon lapaciente.	**Quimioterapia primaria**	
				Una revisión sistemáticaMieog y cols.,2007(107) y publicaciones de revisionesposteriores, Rastogi y cols., 2008(108) no encontraron diferencias significativasen la supervivencia globalo en la supervivencia libre de enfermedadentre la quimioterapia preoperatoria y la posoperatoria. Análisisde datosagrupadosdeexperimentos clínicos de buena calidad,reportan una diferencia estadísticamente significativaen la tasade mastectomíaa favor de la quimioterapia preoperatoria Mieog y cols., 2007(107)	Mieog 1 ++ Rastogi No reporatado.
				Quimioterapia Primaria basada en Taxanos	
				No se citan en este resumenlos datos de la revisión sistemáticade experimentos clínicos realizada porTrudeau y	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				cols., 2005(109),sobre quimioterapia basada en taxanospor exceder el alcance del tópico, sin embargo se anota que: • el estudio compara regímenesdetaxanos con regímenessin taxanos como quimioterapia primaria. • comparadiferentes dosis y ciclos de quimioterapia primaria con taxanos. Los datos citados hacen referenciaa la comparación de taxanos en neoadyuvanciacon el uso de taxanos como quimioterapia adyuvante.	
				Quimioterapia neoadyuvantecomparada con quimioterapia adyuvante. Mieog y cols.,2007(107)	
				La revisión Cochrane deMieog y cols.,2007es la fuente demayor calidad de evidencia sobre quimioterapia primaria, el tiempo mediano de seguimiento en los 14estudios incluidos está en el rango de 18 a 124 meses.	Mieog 1 ++
				Supervivencia global	
				El análisis de 10 experimentos clínicos (4620 mujeres). No mostró diferencias significativas entre la quimioterapia neoadyuvante y la quimioterapia adyuvante en supervivencia global: HR 0.98, IC 95% 0.87-1.09, p=0.67.	Mieog 1 ++
				Supervivencia libre de progresión	
				El análisis de 10 experimentos clínicos (4510 mujeres) no mostró diferencias significativas entre la terapia neoadyuvante y la quimioterapia adyuvante en supervivencia libre de progresión HR 0.97, IC 95% 0.89-1.07, p=0.58.	Mieog 1 ++
				Tiempo a la recurrencia locoregional	
				Datos de 11 experimentos clínicos (5041 mujeres). El estudio mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de la quimioterapia adyuvante: HR 1.21, IC 95% 1.02-1.43, p=0.03.	Mieog 1 ++
				Respuesta tumoral	
				Datos de 11 estudios reportan tasas de respuesta clínica completa con quimioterapia neoadyuvante (1761 pacientes). Rango entre 0% y 64.7% Respuesta global: Rango 11.1% a 83.3% (11 estudios) Respuesta patológica completa: Rango 4% a 29.2% (7	Mieog 1 ++

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				estudios).	
				Asociación de la respuesta patológica completa con el desenlace clínico	
				La revisión Cochrane porMieog y cols.,2007(107) comparó la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad entre pacientes con respuesta patológica completa y aquellos con enfermedad residual al examen patológico. Cuatro experimentos clínicosreportaron datos de supervivencia global para 1290 pacientes con una estimación de 381 muertes. Hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de aquellos que habían tenido respuesta patológica completaHR 0.48, IC 95% 0.33-0.69. Cinco estudios reportaron datos para supervivencia libre de enfermedad con datos de 1741 pacientes. Hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de del grupo con respuesta patológica completa: HR 0.48, IC 95% 0.37-0.63).	Mieog 1 ++
				Quimioterapia primaria y tasas de tratamiento con cirugía conservadora.	
				La revisión deMieog y cols.,2007(107) presenta una estimación de datos agrupados de la tasa de mastectomía después de la quimioterapia preoperatoriacomparada con la quimioterapia postoperatoria, basada en 10 experimentos clínicoscon 5292 mujeres, de las cuales2395 fueron a mastectomía. En 3 de estos estudios el reporte de la tasa de cirugía conservadorafue realizado después de varios seguimientos, teniendo en cuenta la mastectomíacomo una cirugía secundaria para tratar la recurrencia local (Bordeaux 1991, Instituto Curie 1994; Royal Marsden 1998). Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de la quimioterapia preoperatoria RR 0.71, IC 95% 0.67-0.75, p<10-5), representando una diferencia de riesgos de 16.6% (IC 95% 15.1-18.1; riesgo en el grupo control 52.9%; NNT=6). Para este resultado hay heterogeneidad considerable entre los estudios. Los autores excluyen 2 estudios del análisispor la heterogeneidad clínica y reanalizan los datos solo con 8 experimentos clínicos(3709 mujeres,de las cuales1452 fueron	Mieog 1 ++

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				amastectomía). Hubodiferencias estadísticamente significativas en la tasa de mastectomía a favor de la quimioterapia preoperatoria RR 0.82, IC 95% 0.76-0.89, p<10-5), representando una diferencia de riesgo del 8.0% (IC 95% 6.3-9.7; riesgo en el grupo control, 43.1%; NNT=13); con moderada heterogeneidad entre los estudios.	
				Cambios en el tratamiento locoregional originalmente planeado (5 experimentos clínicos)	
				En la revisión Cochrane porMieog y cols.,2007(107)cinco estudios reportaroncambios en el tratamiento locoregionalrespecto al tratamiento planeado originalmenteen el brazo de quimioterapiapreoperatoria (1549 mujeres). En los estudiosen 397 mujeres se modificó el plan de tratamiento quirúrgico debido areducción en el estadio tumoral (25.6%; IC 95% 23.5 a 27.8), 1086 mujeresno cambiaron el tratamiento planeado (70.1%; IC 95% 67.8 a 72.4), y66 mujeresrequirieron cirugíamás radical de la originalmente planeada (4.3%; IC 95% 3.3 a 5.3).En la misma revisión2 experimentos clínicos compararon los desenlaces en pacientesquienes recibieroncirugía conservadora por reducción en el estadio tumoral con aquellas que recibieron la terapia planeada de cirugía conservadora de la mama en el brazo de quimioterapia preoperatoria. No hubo diferencias significativasni en la supervivencia globalOR 1.33, IC 95%0.67-2.63 ni en la recurrencia locoregionalRR 1.34, IC95% 0.85-2.13. Sin embargo los autores de la revisión concluyen que la evidencia directarelacionada con el pronóstico a largo plazo y el riesgo de recurrencia localen este campo es insuficiente.	
				Eventos adversos	
				En la revisión Cochrane por Mieog y cols., 2007(107), sieteexperimentos clínicos aleatorizados proveen información sobre eventos adversos. Noexisten diferencias significativas entre la quimioterapia pre y la postoperatoria en relación ala presencia de náuseas, vómito y alopecia. Los eventos de cardiotoxicidad fueron menos frecuentesen mujeres que recibieron quimioterapia preoperatoriapero sin diferencias	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				significativas RR 0.74, IC 95% 0.53-1.04, p=0.08. En los 4 estudios que reportan leucopenia,neutropenia,infeccionesdatos de 2799 mujeresmostraronuna diferencia estadísticamente significativa a favor de la quimioterapia preoperatoria: RR 0.69, IC 95% 0.56 a 0.84, p=0.0003); diferencia de riesgo 4.2% (IC 95%, 2.3 a 5.6; riesgo en el grupo control, 13.8%; NNT=24).	
				Calidad de vida	
				En la revisión Cochrane porMieog y cols.,2007(107), no se presenta datos para este desenlace.	
				Quimioterapia neoadyuvante con taxanos en el tratamiento del cáncer de mama no metastásico. Trudeau y cols., 2005 (109)	
				Incluyó 18 publicaciones (6225 pacientes)	Trudeau 1-
				Respuesta tumoral	
				Respuesta patológica completa: Rango 0% a 31%, promedio 15.6% Respuesta patológica parcial: Rango 0% a 57%, promedio 28.5% Respuesta clínica completa: Rango 0% a 84%,promedio24% (21 estudios). Respuesta clínica parcial: Rango 3% a 96%,promedio53.8% (25 estudios).	Trudeau 1-
				Compromiso ganglionardocumentado en la cirugía	
				Datos de unexperimento clínico: 61% de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel y doxorubicina tenían ganglios negativosal momento de la cirugía comparado con el 38% de las pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante (p=0.0001).	Trudeau 1-
				Quimioterapia primaria y tasas de tratamiento con cirugía conservadora	
				En la revisión sistemática de quimioterapia primaria con taxanos porTrudeau y cols., 2005(110), la proporción de pacientes que recibieron cirugía conservadora de la mama se reporta en 21 brazos de 14 estudios experimentales, promedio54%, mediana 56% y rango20% a 85%.	Trudeau 1-
				Eventos adversos	
				En la revisión sistemática de quimioterapia preoperatoria con	Trudeau 1-

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				taxanos porTrudeau y cols., 2005(110)se reportan gran cantidad de datos de eventos adversos, toxicidad hematológica, cardiotoxicidad, neurotoxicidad , toxicidad gastrointestinal y otras toxicidades.Losautores concluyen que en generalla toxicidad hematológica especialmente neutropenia y neutropenia febril son más frecuentes en los regímenes que contienen taxanos comprado con los regímenes sin taxanos. La neurotoxicidad podría estar asociada con la administración de paclitaxel en quimioterapia neoadyuvante y el síndrome mano-pie puede estar asociado con docetaxel como terapia primaria. Existe poca evidencia para sugerir que otros eventos adversos ocurren más frecuentemente con taxanos.	
				Resultados de los principales estudios no incluidos en las revisiones sistemáticas	
				El experimento deAvril y cols., 1998(111) comparó la quimioterapia primaria (seguida de tratamiento locoregional) con mastectomía(seguida de quimioterapia adyuvante). A 10 años de seguimientola supervivencia global estimada fue de 60%enambos grupos. A los 10años de seguimiento la supervivencia libre de recurrenciafuedel50% en el grupo de quimioterapia primaria y57% en el grupo de mastectomía.	Avril 1-
				El experimento clínico deRagaz y cols., 1986 (112) No encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a 2 años de seguimiento(p>0.1),al comparar quimioterapia primaria un régimen con un ciclo de quimioterapia administrada antes de la cirugía con CMFseguida de 8 ciclos adicionales como adyuvancia después de la cirugíacontra otro régimen de quimioterapia con CMF en el cual los 9 ciclos se administraron como terapia adyuvante.	Ragaz 1-
				El estudio deScholl ycols., 1991(113)comparó la quimioterapia primaria con la terapiamultimodalbasado principalmente en radioterapia pero tambiéntuvo en cuenta la cirugía y la terapia adyuvante. En un seguimiento mediano de 54 meses no se reportandiferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad(quimioterapia	Scholl 1-

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				primariacomparada con quimioterapia adyuvante), p=0.4. En el mismo período de seguimientono hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (quimioterapia primariacomparada con quimioterapia adyuvante); p=NS; log-rank test. La tasa de recurrencia local entre los gruposaleatorizados fue similar: 18% en el grupo de quimioterapia primaria y20% en el grupo de quimioterapia adyuvante(no se reporta valor p). La tasa de cirugía conservadora de la mama fue 56% en el grupo de quimioterapia primaria y 35% en el grupo de quimioterapia adyuvante.	
				Actualización de la evidencia (von Minckwitz et al 2008 (114))	
				El estudio de von Minckwitz(114) (GeparTrio study) comparó 6 ciclos de doxorubicina-docetaxel y ciclofosfamida con 8 ciclos de TAC en pacientes con cáncer de mama unilateral o bilateral no tratadas previamente. No hubo diferencias estadísticamente significativasentre los tratamientos para los desenlaces respuesta clínica, respuesta patológica completa y tasas de cirugía conservadora de la mama. La leucopenia grado3 y grado 4 y el edema fueron más frecuentes en pacientes que recibieron 8 ciclos de TAC que en quienes recibieron 6 ciclos. La tasa de descontinuación de la terapia por eventos adversos, fue mayor en quienes recibieron 8 ciclos de TAC.	GeparTrio study von Minckwitz 1-
				Rastogi, 2008. Estudios B-27 y B-18 (108) **B-18: Comparación quimioterapia neoadyuvante con quimioterapia adyuvante.** **B-27:Adición de taxano a quimioterapia neoadyuvante con AC**	
				El estudio presenta una actualización de los desenlaces de 2 ensayos con quimioterapia neoadyunvate. El NSABP B-18 con seguimiento a 16 años y el B-17 con seguimiento a 8.5 años. B-18: evaluó si la quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresióncuando se compara con quimioterapia adyuvante. (Este artículo fue incluído en la	No reportada

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				revisión Cochrane, Mieog y cols., 2007). B-27: evaluó si la adición de docetaxel a quimioterapia neoadyuvante con AC incrementaba la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama operable (Este estudio fue incluído en la revisión sistemática de Trudeau 2005). La revisión no mostró diferencias estadísticamente significativas ni enla supervivencia global, ni enla supervivencia libre de progresión cuando se comparó la quimioterapia neoadyuvante con la quimioterapia adyuvante. HR, IC 95%(p) B-18 Supervivencia global: HR 0.99,IC 95% 0.85-1.16, p=0.90. B-18 Supervivencia libre de progresión: HR 0.93, IC 95% 0.81-1.06, p=0.27. B-27 Supervivencia global: HR no reportado, p=0.76. B-27 Supervivencia libre de progresión: No reportado En el estudio B-18 las pacientes que tuvieron respuesta patológica completa tuvieron mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, cuando se compararon con aquellas que no presentaron respuesta patológica completa: supervivencia libre de progresión HR 0.47 (p<0.0001); supervivencia global HR 0.32 (p<0.0001). En el estudio B-27 la respuesta patológica completa fue predictora de de mejoría en la supervivencia libre de progresión (HR=0.49, p<0.0001) y en lasupervivencia globalHR=0.36, p<0.0001).	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de

confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.20. Perfil de evidencia para quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama temprano, estudio "Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients"

Se incluyó el metanálisis de Kong y cols.,2011 (115) y el metanalaisis de Cupponne (116). Una reimpresión del metaanálisis de Mieogy cols., en 2009 (107) y otra en 2012 presentan la misma evidencia y las mismas conclusiones y solo se acualizan algunas tablas de resultados por lo cual no se realizó evaluación crítica.

Estudio: Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predictsfavourable prognosis for breast cancer patients (115)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura. Metaanálisis
Autor y fecha de publicación: Kong y cols.,2011
Fecha de búsqueda: Noviembre de 2010

<table>
<tr><th>Población</th><th>Intervención</th><th>Desenlace</th><th>Resultados</th><th>Nivel de la evidencia</th></tr>
<tr><td>Pacientes con cáncer de mama</td><td>Quimioterapia neoadyuvante</td><td>1.Respuesta patológica completa
2.Respuesta parcial
3.Supervivencia global
4.Supervivencia libre de enfermedad</td><td>Se incluyeron estudios de quimioterapia neoadyuvante con información sobre respuesta patológica completa y respuesta parcial con definiciones claras de los desenlaces. Se excluyeron estudios con tratamiento adyuvante adicional (como radioterapia) para evitar que el tratamiento adyuvante fueran factor de confusión en los resultados.
Cumplieron criterios de elegibidad 16 publicaciones (3776 pacientes), de las cuales 7 evaluaron combinación de antraciclinas con taxanos.

Estudios que evalúan combinación antraciclinas mas taxanos en neoadyuvancia (n=7)
<table>
<tr><th>Estudio</th><th>Seguimiento</th><th>No pacientes</th><th>Estado TNM</th><th>% de respuesta patológica completa</th></tr>
<tr><td>Abrial y cols</td><td>Mediano 91.2 meses</td><td>710</td><td>II y III</td><td>13%</td></tr>
<tr><td>Andre y cols*</td><td>Mediano 31.2 meses</td><td>534</td><td>I,II y III</td><td>19%</td></tr>
<tr><td>Toi y cols*</td><td>Mediano 40 meses</td><td>202</td><td>No reportado</td><td>25%</td></tr>
<tr><td>Eralp y cols</td><td>Mediano 43 meses</td><td>110</td><td>II y III</td><td>11.7%</td></tr>
<tr><td>Frasci y cols*</td><td>Mediano 41 meses</td><td>71</td><td>No reportado</td><td>62%</td></tr>
<tr><td>Jung y cols*</td><td>Mediano 61.5 meses</td><td>66</td><td>II y III</td><td>15.2%</td></tr>
<tr><td>Al-Tweigeri y cols*</td><td>Total 60 meses</td><td>59</td><td>No reportado</td><td>24%</td></tr>
</table>
*antraciclinas mas taxanos mas otros.</td><td>No se realiza GRADE

SIGN 1-</td></tr>
</table>

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Estudios que evalúan neoadyuvancia con taxanos mas otros agentes en quimioterapia (n=3) Estudio / Seguimiento / No pacientes / Estado TNM / % de respuesta patológica completa Ezzat y cols / Mediano 37.5 meses / 126 / II A,IIB;IIIA,IIIB / 23.6% Sikov y cols / Mediano 28 meses / 55 / No reportado / 45% Chang y cols / Mediano 22.8 meses / 74 / No reportado / 26.8% Estudios que evalúan resultados con antraciclinas mas otros agentes en neoadyuvancia (n:6) Estudio / Seguimiento / No pacientes / Estado TNM / % de respuesta patológica completa Fisher y cols / Total 60 meses / 743 / No reportado / 112% Honkoop y cols / Mediano 32 meses / 42 / IIIA, IIIB / 54.8% Kuerer y cols / Mediano 58 meses / 372 / IIA,IIB,IIIA,IIIB,IV / 12% Dieras y cols / Mediano 31 meses / 200 / No reportado / 14.6% Ring y cols / Mediano 53 meses / 439 / I, II,III / 12% Huang y cols / Mediano 63.4 meses / 119 / IIB,IIIA,IIIB,IIIC / 18.5% El metanaálisis incluye tratamiento neoadyuvante con antraciclinas, taxanos o antraciclinas más taxanos. Los investigadores concluyen que la respuesta patológica completa es un factor pronóstico de de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia libre de reacaída. La falta de información sobre calidad de estudios incluidos impiden la evaluación con la herramienta GRADE. Existe amplia heterogeneidad de los estudios en el diseño, población de estudio y tiempos de seguimiento. **Asociación tasa de respuesta patológica completa con supervivencia global y libre de progresión** Supervivencia global: OR 3.44, IC 95% 2.45-4.84); supervivencia libre de progresión OR 3.41, IC 95% 2.54-4-58. **Asociación tasa de respuesta patológica completa con supervivencia libre de racída** OR 2.45, IC 95% 1.59-3.80 (estadísticamente significativo). **Seguridad**	

Tabla 6.21. Perfil de evidencia GRADE comparando tratamientode quimioterapia neoadyuvante en el grupo con respuesta patológica completa versus el grupo sin respuesta patológica completa (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Kong y cols., 2011)

Evaluación de la Calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Respuesta patológica completa	No respuesta patológica completa	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (Honkoop 1998,Fisher 1998,Kuerer 1999,Ring 2004,Ezzat 1994,Abrial 2005,Andre 2008,Eralp 2009,Huang 2009,Sikov 2009,Al-Twegeri 2010)												
11	Ensayos aleatorizados	No información[1]	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	458/496 (92.3%)	2027/2686 (75.5%)	OR 3.44 (2.45 - 4.84)	16 más por 100 (de 13 más a 18 más)	No información	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión(Honkoop 1998,Fisher 1998,Kuerer 1999,Ezzat 1994,Dieras 2004,Abrial 2005,Toi 2008,Huang 2009,Eralp 2009,Frasci 2009,Jung 2010,Al-Twegeri 2010)												
12	Ensayos aleatorizados	No información[1]	Seria[3]	No serias	No seria	Ninguna	381/452 (84.3%)	1450/2331 (62.2%)	OR 3.41 (2.54 - 4.58)	23 más por 100 (de 18 más a 26 más)	No información	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaída (assessed with: Andre 2008,Chang 2010,Fisher 1998,Sikov 2009)												
4	Ensayos aleatorizados	No información[1,2]	Seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	206/232 (88.8%)	817/1109 (73.7%)	OR 2.45 (1.59 - 3.80)	14 más por 100 (de 8 más de 18 más)	No información	CRÍTICO

[1]No información sobre calidad de estudios primarios.No información para clasificar el diseño de los estudios primarios.
[2] Prueba de heterogeneidad valor p 0.07. I^2 43% Modelo de efectos fijos. Diseño de estudios, tiempos de seguimiento y población heterogénea (estadios I a IV).
[3] Prueba de heterogeneidad valor p 0.12. I^2 34% Modelo de efectos fijos. Diseño de estudios, tiempos de seguimiento y población heterogénea(estadios I a IV).
[4] Prueba de heterogeneidad valor p 0.20. I^2 35% Modelo de efectos fijos. Diseño de estudios, tiempos de seguimiento heterogénea. Solo reporta estado TNM el estudio de Andre (I a III)

TABLA 6.23. Perfil de evidencia para quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama temprano, estudio "Taxanes as Primary Chemotherapy for Early Breast Cancer"

Estudio:	Taxanes as Primary Chemotherapy for Early Breast Cancer(116)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática de la literatura,Metaanálisis
Autor y fecha de publicación:	Cuppone y cols., 2008
Fecha de búsqueda:	Noviembre de 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama	Quimioterapia neoadyuvante con	Objetivo primario:	Se incluyeron experimentos clínicos que compararan antraciclinas más taxanos con taxanos en terapia sistémica primaria de pacientes con cáncer de mama temprano. La combinación antraciclinas más taxanos se consideró como la terapia experimental y la terapia comparador solo antraciclinas. Se excluyeron estudios	Ver calificación por

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia[1]
temprano	antraciclinas más taxanos comparado con antraciclinas	1.Tasa de respuesta patológica completa 2. Cirugía conservadora de la mama	con taxanos en ambos brazos y estudios que administraran taxanos como monoterapia. Se seleccionaron 8 estudios y posteriormente se excluyó uno por incluir pacientes con enfermedad en estado IIIA y III B. Estudios incluidos 7 (n=2455 pacientes). Los investigadores describen resultados del análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la administración secuencial o concomitante de taxanos pero los resultados deben interpretarse con precaución por el riesgo de sesgo presente. El aparente beneficio de la administración secuencial debe tener en cuenta la discrepancia en el número de estudios, el tamaño de muestra y la población de pacientes, adicionalmente la duración diferente de los tratamientos es un factor de confusión. Los datos del estudio son insuficientes para analizar la supervivencia global.	desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA6.24. Perfil de evidencia GRADE comparando esquema de antraciclinas más taxanos secuencial o concomitante versus cualquier quimioterapia con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Cuppone y cols., 2009)

Evaluación de la Calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios[1,2]	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Antraciclinas (doxorubicina o epirubicina) más taxanos (docetaxel o paclitaxel secuencial o concomitante)	Cualquier quimioterapia con antraciclinas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa(diferentes definiciones entre los estudios;este desenlace describe tanto terapia concomitante como secuencial.[3])												
7	Ensayos aleatorizados[4]	Serio[5]	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna[7]	NR	NR	RR 1.22 (0.95 - 1.55)[8]	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de mama												
6	Ensayos aleatorizados [9]	Serio[5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[7]	NR	NR	RR 1.11 (1.02 - 1.21)[10]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta completa												
6	Ensayos aleatorizados [11]	Serio[5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[7]	NR	NR	RR 1.59 (1.44 - 1.74)[12]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta parcial												

Evaluación de la Calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios[1,2]	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Antraciclinas (doxorubicina o epirubicina) más taxanos (docetaxel o paclitaxel secuencial o concomitante)**	**Cualquier quimioterapia con antraciclinas**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
6	Ensayos aleatorizados [11]	Serio[5]	Seria	No serias	Seria[13]	Ninguna [7]	NR-	NR	RR 0.98 (0.66 - 1.45)[14]	NC	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE
Ganglio negativo												
4	Ensayos aleatorizados[15]	Serio [5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna [7]	NR-	NR	RR 1.13 (1.02 - 1.21)[16]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de enfermedad												
5	Ensayos aleatorizados [17]	Serio [5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna [7]	NR	NR	RR 0.91 (0.8 - 1.02)[18]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Se excluyeron experimentos clínicos que no incluían taxanos en algún brazo de tratamiento o los que tenían taxanos en ambos brazos y experimentos clínicos en los que se administró taxanos sin antraciclinas.
[2]Se excluyeron experimentos con pacientes en estadios III no resecables.
[3]Los estudios reportan diferentes definiciones de respuesta patológica completa y los métodos y criterios para evaluarla no están estandarizados.
[4]7 estudios. 2455 pacientes. Dos estudios administraron taxanos de manera secuencial y 5 concomitante.
[5]No describe evaluación de calidad de los estudios incluidos en el metanálisis. No hay información sobre métodos de aleatorización, perdidas en seguimiento, análisis por intención a tratar.
[6]IC 95% no muestra efecto y el límite superior muestra beneficio apreciable.
[7]No reportado.
[8]p= 0.11. Prueba de heterogeneidad valor p 0.05.
[9]6 estudios. 2425 pacientes.
[10]p=0.012. Prueba de heterogeneidad valor p=0.43. I^2 no reportado.
[11]6 estudios. 2405 pacientes.
[12]p<0.001. Prueba de heterogeneidad valor p 0.37. I^2 no reportado
[13]IC 95% muestra no efecto y el intervalo de confianza muestra daño considerable y beneficio apreciable. Límite superior e inferior superan el 25%.
[14]p=0.92. Prueba de heterogeneidad valor p<0.001. I^2 no reportado.
[15]4 estudios. 2272 pacientes
[16]p=0.013. Prueba de heterogeneidad valor p=0.11. I^2 no reportado.
[17]5 estudios. 2375 pacientes.
[18]p=0.12.Prueba de heterogeneidad valor p=0.19. I^2 no reportado.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA6.25. Perfil de evidencia GRADE comparando esquema antraciclinas más taxanos en administración secuencial versus cualquier quimioterapia con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Cuppone y cols., 2009)

Evaluaciónde la Calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Antraciclinas (doxorubicina o epirubicina) más taxanos (docetaxel o paclitaxel) administración secuencial.	Cualquier quimioterapia con antraciclinas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa												
2	Ensayos aleatorizados[1]	Serio	No seria	No serias	No seria	Ninguno	NR	NR	RR 1.73 (1.12 - 2.68)[2]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama												
2	Ensayos aleatorizados[1]	Serio	No seria	No serias	No seria	Ninguno	NR	NR	RR 1.08 (0.98 - 1.19)[3]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta completa												
2	Ensayos aleatorizados[1]	Serio	No seria	No serias	No seria	Ninguno	NR	NR	RR 1.59 (1.44 - 1.75)[4]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta parcial												
2	Ensayos aleatorizados[1]	Serio	Seria[5]	No serias	No seria	Ninguno	NR	NR	RR 0.74 (0.43 - 1.29)[6]	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Ganglio negativo												
2	Ensayos aleatorizados[1]	Serio	No seria	No serias	No seria	Ninguno	NR	NR	RR 1.12 (1.02 - 1.22)[7]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de enfermedad												
2	Ensayos aleatorizados[1]	Serio	No seria[8]	No serias	Seria	Ninguno	NR	NR	RR 0.92(0.80 -1.05)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]2 estudios.1709 pacientes.
[2]p=0.013. Prueba de heterogeneidad valor p=0.65. I^2 no reportado.
[3]p=0.095.Prueba de heterogeneidad valor p=0.12. I^2 no reportado.
[4]p<0.001. Prueba de heterogeneidad valor p=0.76.
[5]Prueba de heterogeneidad valor p=0.04. I^2 no reportado.
[6]p=0.29.
[7]p=0.01. Prueba de heterogeneidad valor p=0.26. I^2 no reportado.
[8]Estudios heterogéneos.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 6.26. Perfil de evidencia GRADE comparando esquema de antraciclinas más taxanos en administración concomitante con cualquier quimioterapia con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática de la literaturay metanálisis; Cuppone y cols 2009)

Evaluación de la Calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Antraciclinas (doxorubicina o epirubicina) mas taxanos (docetaxel o paclitaxel) administración concomitante.	Cualquier quimioterapia con antraciclinas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa												
5	Ensayos aleatorizados[1]	Serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	NR	NR	RR 1.04 (0.78 - 1.39)[3]	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama												
4	Ensayos aleatorizados[4]	Serio	No seria	No serias	No serias	Ninguna	NR	NR	RR 1.22 (1.02 - 1.47)[5]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta completa												
4	Ensayos aleatorizados[6]	Serio	No seria	No serias	No serias	Ninguna	NR	NR	RR 1.57 (1.1 - 2.24)[7]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta parcial												
4	Ensayos aleatorizados	Serio	No seria	No serias	Seria [8]	Ninguna	NR	NR	RR 1.13 (0.87 - 1.46)[9]	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

Ganglio negativo												
2	Ensayos aleatorizados[10]	Serio	No seria	No serias	Seria [2]	Ninguna	NR	NR	RR 0.92 (0.56 - 1.5)[11]	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de enfermedad												
3	Ensayos aleatorizados	Serio	No seria	No serias	Seria [12]	Ninguna	NR	NR	RR 0.85 (0.65 - 1.11)[13]	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]5 estudios.746 pacientes.
[2]IC 95% muestra no efecto y el límite inferior y superior superael 25%.
[3]p=0.77. Prueba de heterogeneidad valor p=0.06. I^2 no reportado.
[4]4 estudios. 716 pacientes.
[5]p=0.027. Prueba de heterogeneidad valor p=0.78. I^2 no reportado.
[6]4 estudios.696 pacientes.
[7]p=0.013. Prueba de heterogeneidad valor p=0.15. I^2 no reportado.
[8]IC 95% muestra no efecto. Límite superior del intervalo supera 25%.
[9]p=0.33. Prueba de heterogeneidad valor p=0.05. I^2 no reportado.
[10]2 estudios.563 pacientes.
[11]p=0.74. Prueba de heterogeneidad valor p=0.04. I^2 no reportado.
[12]IC 95% muestra no efecto. Límite inferior del intervalo supera 25%.
[13]p=0.25. Prueba de heterogeneidad valor p=0.39. I^2 no reportado.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

Terapia hormonal neoadyuvante

Quimioterapia versus terapia hormonal

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama no candidatas a cirugía conservadora de mama	Terapia sistémica primaria: Terapia hormonal Quimioterapia	No terapia sistémica primariahormonal Mastectomía	Tasa de cirugía conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica (8) Tasa de respuesta clínica (8) Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Cosmesis (6)

			Calidad de vida (6)

TABLA 6.27. Perfil de evidencia para quimioterapia versus terapia hormonal en cáncer de mama temprano, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1).
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama temprano	Terapia hormonal neoadyuvante	1.Supervivencia global 2.Supervivencia libre de progresión 3.Eventos adversos 4.Control local de la enfermedad 5.Supervivencia libre de metástasis a distancia 6.Calidad de vida	En pacientes con cáncer de mama temprano invasivo, independiente de la edad, tratar con cirugía y terapia sistémica apropiada y no solo con terapia endocrina, a menos que existan comorbilidades importantes contraindiquen la cirugía. Se puede ofrecer terapia sistémica primaria a pacientes con cáncer de mama temprano no candidatas a cirugía conservadora de la mama al momento de la valoración; sin embargo el incremento en el riesgo de recurrencia local con cirugía conservadora y radioterapia comparado con la mastectomía, debe discutirse con la paciente.	**1.TerapiaEndocrina Primaria versus cirugía en pacientes mayores de 70 años**	
				La revisión sistemática Hind y cols., 2006(117), provee los datos para recomendar el uso de terapia endocrina como tratamiento inicial en pacientes mayores de 70 años. No hubo diferenciassignificativas en la supervivencia global al compararla cirugía y el tratamiento endocrino primario. Para la supervivencia específica hay diferenciasestadísticamente significativasafavor de la cirugía más terapia endocrinasobre la terapia endocrina.	Hind 2006 1+
				Supervivencia global	
				Los resultados agrupados en una revisión Cochrane de 3 experimentos(117); 495 pacientes; la diferencia en la supervivencia global entre cirugía y la terapia sistémica primaria: HR 0.98,IC 95% 0.74 - 1.30, p=0.9 (estadísticamente no significativo)	Hind 2006 1+
				Supervivencia libre de progresión	
				Un experimento clínico incluido en la revisión de Hind y cols., 2006 (117), provee losdatossobre la supervivencia libre de progresióny favorece la cirugíasobre la terapia primaria hormonal: HR 0.55, IC 95% 0.39-0.77, p=0.0006(estadísticamente significativo)	Hind 2006 1+
				Eventos Adversos	
				La revisión Cochrane de Hind y cols., 2006 no presenta suficientes datos para un análisis cuantitativo de los eventos adversos(117). En un experimento aleatorizado ningún	Hind 2006 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				paciente descontinuó la terapiaendocrina primaria. Ocho pacientes tuvieron un total de 10 eventos adversos incluyendo oleadas de calor, rash cutáneo, sangrado vaginal, indigestión, mastalgia e insomnio.	
				Controllocal de la enfermedad	
				No se citan datosde control local dado el riesgo de sesgo que se introduce por riesgo competitivo, heterogeneidad de las intervenciones y censura informativa (117).	Hind 2006 1+
				Supervivencia libre de metástasis a distancia	
				Datos de un experimento clínico incluido en la revisión de Hind y cols., 2006 (117) con 164 mujeresno mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la cirugía y la terapia hormonal primaria: HR 0.77, IC 95% 0.37-1.58, p=0.47 .Esta diferencia incluyemetástasis a distanciaregistradas como el primer evento olas identificadasen la progresión de la enfermedad.	Hind 2006 1+
				Calidad de vida	
				Ningún experimento incluido en la revisión de Hind y cols., (117)reporta información sobre calidad de vida.	
				2.Cirugía mas terapia endocrina adyuvantecomparada con terapia endocrina primaria	
				Supervivencia global	
				Los datos agrupados de 3 experimentos clínicosde la revisión Cochrane Hind y cols., 2006 (117) basados en el estudio de1076 mujeres demostraronuna tendencia a favor de la cirugía mas terapia endocrina comparado con la terapia endocrina primaria, HR 0.86, IC95%0.73 - 1.00, p=0.06 (estadísticamente no significativo).	Hind 2006 1+
				Supervivencia global según estado del receptor hormonal	
				Un experimento incluido en la revisión de Hind y cols., (117), compara cirugía más terapia hormonal adyuvante versus terapia hormonal adyuvante en 147 pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo. Diferencias en la supervivencia global: HR 0.80, IC 95% 0.28-2.32, p=0.68 (estadísiticamente no significativo)	Hind 2006 1+
				Supervivencia global por edad	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Los análisis porsubgrupos de edadno son posibles en la revisión sobre la base de los datos publicadosHind y cols.,2006(117).En un resumende una conferencialos autores reportaronun análisis combinado de pacientes individualesde los 2 experimentos. La edad fue el determinante más importante de la supervivencia en pacientes de 75 y más años. En pacientes con edades de 70 a 75 años la cirugía inicial (más que la terapia hormonal primaria) fue determinante en la supervivencia.	
				Supervivencia específica por cáncer de mama	
				Un metaanálisisde datos de pacientes individuales de 2 experimentos clínicos Hind y cols., 2006(117) encontró diferencias a favor de la cirugía mas la terapia endocrina sobre la terapia endocrina primaria : HR 0.7, IC 95% 0.51-0.95 (estadísticamente significativo).	Hind 2006 1+
				Supervivencia libre de progresión	
				Un experimento clínico citado porHind y cols., 2006(117) reporta las diferencias entre la cirugíamas terapia hormonal versus la terapia hormonal neoadyuvante sola: HR 0.65, IC 95% 0.53-0.81, p = 0.0001 (estadísticamente significativo).	Hind 2006 1+
				Eventos adversos	
				Los datos son insuficientes para justificar cualquier análisis cuantitativo de eventos adversos Hind y cols.,2006(117).	
				Control local de la enfermedad	
				Los datos agrupados de 2 experimentos clínicosincluidos en la revisión de Hind y cols., 2006 (117)con 929 mujeres, muestra las diferencias entre la cirugía más terapia endocrina versus la terapia endocrina primaria: HR 0.28, IC 95% 0.23-0.35, p< 0.00001 (estadísticamente significativo). No existen datos suficientes para justificar algún análisis cuantitativo de desenlacesprospectivos. Sin embargo un experimento que incluyó únicamente pacientescon tumor receptor hormonal positivo reportó mejor control local en el grupo de cirugía más terapia endocrina. Un experimento que aportó datos para el cálculo dela medida de efecto (HR) arriba presentada, reporta este	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				desenlacepor tipo de cirugía comparando mastectomía (52 de 225 mujeres)y cirugía conservadora (159 de 225 mujeres)contra la población en terapia endocrina primaria (230 mujeres).Los autores reportaron un mejor control de la enfermedad en los grupos llevados a mastectomía y cirugía conservadora que aquellas en terapia endocrina primaria.	
				Intervalo libre de metástasis a distancia	
				Aunque los datos están disponibles en un estudio, no fueron tenidos en cuenta en la revisión debido a la calidad cuestionada de los datosHind y cols.,2006(117).	
				Calidad de vida	
				No existen datos suficientes para realizar un análisis cuantitativo para este desenlace (117). Sin embargo en un estudio publicado, incluido en la revisión Cochranelos autores utilizaron elGeneral Health Questionnaire 28, diseñado para detectar morbilidad psiquiátricay un cuestionario socio demográfico para investigar los niveles de soporte en el hogar y aislamiento social. A los 3 meses de iniciado el tratamiento,el grupo llevado a cirugía tuvo más morbilidad psicosocial que el grupo de terapia hormonal primaria (p=0.03). No se encontraron diferencias entre los grupos a los 2 años de seguimiento.	
				Principales resultados de experimentos clínicosno incluidos en las revisiones sistemáticas citadas	
				Tresexperimentosclínicos aleatorizados compararon la terapia hormonal primaria en pacientes con cáncer de mama versus quimioterapia primaria (Tan y cols., 2001(118)) o administradaen combinación la quimioterapia primaria(Cocconi y cols., 1990(119); Von Minckwitz y cols., 2001b(120)).	
				El estudio deCocconi y cols.,1990(119) con un número reducido de pacientes (n=49) yposiblementecon un bajo poder, comparóquimioterapia CMFseguida de mastectomía y CMF en adyuvancia con terapia quimioendocrina(CMF mástamoxifeno),seguida de mastectomía y la misma combinación quimioendocrina en adyuvancia en pacientes	Cocconi 1-

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				con cáncer de mama localmente avanzado. No encontró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo mediano hasta progresióno en la recurrencia en el grupo que recibió CMF, 58.3 meses comparado con CMF más tamoxifeno 29.1 meses, p= 0.38, test Cox-Mantel. La supervivencia global fue 79.7 meses y 41.5 meses p=0.05.	
				El experimento aleatorizado de Von Minckwitz y cols., 2001b (120),evaluóla adición de tamoxifeno al régimen de quimioterapia primaria (doxorubicina-docetaxel), comparadacon la quimioterapia primaria sola, reportó desenlaces a corto plazo. No encontró diferencias significativas en la tasa de respuesta patológica completa: 10.3% en el brazo de quimioterapia primariay 9.1% en el grupo de quimioterapia mas tamoxifeno (diferencia de riesgos 1.2%, IC 95% -8.6 a +6.2). El estudio mostró una pequeña diferencia en la toxicidad entre los grupos (muchas variables tabuladas; no se realizaron test para evaluar diferencias). En el grupo de quimioterapia primaria más tamoxifenoexistió una mayor incidencia de infecciones severas, mayor proporción de neutropenia grado 3 y 4;sin embargo la incidencia de neutropenia febril fue similar, 8.3% en el grupo de quimioterapia primaria mas tamoxifeno y 8.7% en el grupo de quimioterapia primaria. Además de la alopecia, el evento adverso más común fue la fatiga y pérdida de apetito. Todas las otras toxicidades ocurrieron en menos del 5% de los ciclos. La tasa de cirugía conservadora no varió de manera significativa, 68.6%enquimioterapia mas tamoxifenoy 69% en quimioterapia primaria Diferencia de Riesgos -0.4, IC 95% -12.0% a +11.1%.	Von Minckwitz 1-
				El experimento clínico deTan y cols., 2001 (118)comparó la terapia hormonal primariacon quimioterapia primariaen pacientes con cáncer de mamalocalmente avanzado. El tiempohasta el primereventolocoregional fue significativamente menor en el grupo de terapia hormonal primaria inicial comparado con el grupo de terapia	Tan 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				multimodal(P<0.01).No hubo diferencias en el número de pacientesque desarrollaron metástasis a distancia (n=29 y n=30 para aquellos tratados con terapiahormonal inicialy la terapia multimodal, respectivamente), ni en el tiempo hasta metástasis a distancia(p=0.84). No hubodiferencias estadísticamente significativas en la supervivenciaglobal entre los grupos(p=0.22).	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.28. Perfil de evidencia para quimioterapia versus terapia hormonal en cáncer de mama temprano, estudio "GEICAM 2006-03. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study"

Se incluyeronestudios con población tanto en estado temprano como localmente avanzado. La mayoría de artículos incluyen ambos subgrupos de población. Terapia hormonal versus quimioterapia: Estudio fase II de Alba y cols., 2010 (121, 122), Semiglazov y cols., 2007 (123)

Estudio:	GEICAM 2006-03. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study(121, 122)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico fase II, resumen
Autor y fecha de publicación:	Alba y cols., 2010,2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo. HER2 -	Quimioterapia neoadyuvante comparada con terapia hormonal neoadyuvante	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta clínica, evaluada por RM. Objetivo secundario 1. Tasa de respuesta patológicacompleta. 2.Toxicidad	Ensayo clínico Fase II, incluyó pacientes con cáncer de mama temprano o localmente avanzado de tipo luminal (receptor estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo, HER2 negativo, citoqueratina 8/18+). Comparó quimioterapia neoadyuvante con epirubicina 90 mg/ m^2mas ciclofosfamida 600 mg/m^2, 4 ciclosseguido de docetaxel 100 mg/m^2,4 ciclos [EC-T] con terapia hormonal neoadyuvante exemestane 25 mg día por 24 semanas(combinada con goserelin en pacientes premenopáusicas). Pacientes en quimioterapia neoadyuvante (n=47) Pacientes en terapia hormonal neoadyuvante (n= 48) Pacientes premenopáusicas 54%. Grado I 23% grado III 17% ,T276% , N0 55% La tasa de respuesta clínica se evaluó con RM. Aunque el estudio mostró una tendencia a favor de la quimioterapia para la respuesta clínica, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Los datos deben interpretarse con precaución por limitaciones en el poder del estudio para detectar diferencias.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta clínica	
			Quimioterapia: 66% (13% respuesta completa,53% respuesta parcial). Terapia hormonal: 48% (6% respuesta completa,42% respuesta parcial, p = 0.07	

TABLA 6.29. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia neoadyuvante versus exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado luminal (Ensayo clínico Fase II; Alba y cols., 2010, 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia neoadyuvante Epirubicina 90 mg/m2 mas ciclofosfamida 600 mg/mt2 x 4 ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/mt2	Exemestane 25 mg día x 24 semanas combinado con goserelin en el grupo de pacientes pre menopáusicas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta clínica (completa y parcial),seguimiento 24 semanas; evaluación de imágenes por Resonancia Magnética												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2,3]	Ninguna	31/47 (66%)	23/48 (47.9%)	RR 1.38 (0.96 - 1.97)[4]	18 más por 100 (de 2 menos a 46 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa (seguimiento 24 semanas; evaluación de imágenes por Resonancia Magnética)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Quimioterapia neoadyuvante Epirubicina 90 mg/m2 mas ciclofosfamida 600 mg/mt2 x 4 ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/mt2**	**Exemestane 25 mg día x 24 semanas combinado con goserelin en el grupo de pacientes pre menopáusicas**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
1	Ensayo aleatorizado	Serio [1]	No seria	No serias	Seria s[2,5]	Ninguna	6/47 (12.8%)	3/48 (6.3%)	RR 2.04 (0.54 - 7.69)[4,5]	6 más por 100 (de 3 menos a 42 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (seguimiento 24 semanas)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio [1]	No seria	No serias	Seria [2,3]	Ninguna	25/47 (53.2%)	20/48 (41.7%)	RR 1.28 (0.83 - 1.96)[4]	12 más por 100 (de 7 menos a 40 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta patológica completa (seguimiento 24 semanas)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio [1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	3/47 (6.4%)	0/48 (0%)	NC	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de mastectomía (seguimiento 24 semanas)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio [1]	No seria	No serias	S[2,3]	Ninguna	23/47 (48.9%)	17/48 (35.4%)	RR 1.38 (0.85 - 2.23)[3,4]	13 más por 100 (de 5 menos a 44 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad Grado 3 y 4												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	23/47 (48.9%)	9/48 (18.8%)	RR 2.61 (1.35 - 5.04)[4]	30 más por 100 (de 7 más a 76 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Estudio abierto.
[2]Limitaciones en tamaño de muestra para encontrar diferencias.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto pero la amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[4]RR calculado a partir de datos crudos.
[5]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable y apreciable beneficio.

TABLA 6.30. Perfil de evidencia para quimioterapia versus terapia hormonal en cáncer de mama temprano, estudio "Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer"

Estudio:	Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausalpatients with estrogen receptor-positive breast cancer(123)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico fase II
Autor y fecha de publicación:	Semiglazovy cols., 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante comparada con quimioterapia neoadyuvante	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta objetiva Objetivo secundario 1.Tasa de cirugía conservadora	Ensayo clínico Fase II, abierto, asignación 1:1, incluyó pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (II a a IIIb),receptor hormonal positivo (estrógeno o progesterona)y expectativa de vida superior a 6 meses. Comparó terapia hormonal neoadyuvante con anastrazol 1 mg/día o exemestane 25 mg/día administrado por 3 mesescon doxorubicina 60 mg/m^{2}con paclitaxel200 mg/m2 (cada 3 semanas x4 ciclos) Grupo terapia hormonalneoadyuva nte (n 560) Grupo quimioterapia neoadyuvante (n 561) **Respuesta objetiva** RR 1.01, IC 95 % 0.84-1.23 (estadísticamente no significativo).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

TABLA 6.31. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante versus quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase II; Semiglazov y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Neoadyuvancia con terapia endocrina primaria (anastrazol 1mg/día) o exemestane (25 mg/día) por 3 meses	Control Quimioterapia Doxorubicina 60 mg/mt2 mas paclitaxel 200 mg/t2 (4 ciclos cada 3 semanas)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta objetiva global (respuesta completa mas respuesta parcial). Inhibidores aromatasa vs quimioterapia. (La cirugía fue programada a los 3 meses a partir de la fecha de inicio del tratamiento. Evaluación del desenlace: Examen clínico y palpación de la mama. Respuesta completa regresión 100% y parcial regresión: > 50%.Criterios WHO.)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Neoadyuvancia con terapia endocrina primaria (anastrazol 1mg/día) o exemestane (25 mg/día) por 3 meses**	**Control Quimioterapia Doxorubicina 60 mg/mt2 mas paclitaxel 200 mg/t2 (4 ciclos cada 3 semanas)**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
1	Ensayo aleatorizado[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Reporte de sesgo[3]	78/121 (64.5%) Anastrazol 62% Exemestane 67%	75/118 (63.6%)	RR 1.01 (0.84 - 1.23)[4]	1 más por 100 (de 10 menos a 15 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (La cirugía fue programada a los 3 meses a partir de la fecha de inicio del tratamiento. Evaluación del desenlace Criterios OMS. Evaluación mensual. Regresión >50%. Evaluación por examen físico, palpación.)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria[5]	Reporte de sesgo[3]	66/121 (54.5%)	63/118 (53.4%)	RR 1.02 (0.81 - 1.129)[6]	1 más por 100 (de 10 menos a 7 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa (La cirugía fue programada a los 3 meses a partir de la fecha de inicio del tratamiento.; evaluación con criterios WHO. Evaluación mensual. Regresión del 100% de la lesión tumoral por examen físico, palpación.)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[3]	12/121 (9.9%)	12/118 (10.2%)	RR 0.98 (0.46 - 2.08)[6]	0 menos por 100 (de 5 menos a 11 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta patológica (La cirugía fue programada a los 3 meses a partir de la fecha de inicio del tratamiento.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[7]	Reporte de sesgo[3]	4/121 (3.3%)[8]	7/118 (5.9%)	RR 0.56 (0.17 - 1.85)[7]	26 menos por 1000 (de 49 menos a 50 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta clínica determinada por mamografía (La cirugía fue programada a los 3 meses a partir de la fecha de inicio del tratamiento.)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Reporte de sesgo[3]	73/121 (60.3%)[8]	74/118 (62.7%)[8]	RR 0.95 (0.78 - 1.16)[6]	3 menos por 100 (de 14 menos a 10	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Neoadyuvancia con terapia endocrina primaria (anastrazol 1mg/día) o exemestane (25 mg/día) por 3 meses	Control Quimioterapia Doxorubicina 60 mg/mt2 mas paclitaxel 200 mg/t2 (4 ciclos cada 3 semanas)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
										más)		
Cirugía conservadora de la mama (follow-up La cirugía fue programada a los 3 meses a partir de la fecha de inico del tratamiento.)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[5]	Reporte de sesgo[3]	40/121 (33.1%)[8]	28/118 (23.7%)[8]	RR 1.39 (0.92 - 2.1)[5,6]	9 más por 100 (de 2 menos a 26 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad												
1	Ensayo aleatorizado[1]	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[7]	Reporte de sesgo[3]	11/121 (9.1%)[8]	11/118 (9.3%)[8]	RR 0.98 (0.44 - 2.16)[6,7]	0 menos por 100 (de 5 menos a 11 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Recurrencia local (follow-up mean 36 months)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	No serio	No seria	No serias	Seria[7]	Reporte de sesgo[3]	4/121 (3.3%)[8]	4/118 (3.4%)[8]	RR 0.98 (0.25 - 3.81)[4,7]	0 menos por 100 (de 3 menos a 10 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Neutropenia grado 2-4 (follow-up mean 36 months; assessed with: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/121 (0%)	51/118 (43.2%)	NR	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Neutropenia febril (follow-up mean 36 months; assessed with: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/121 (0%)	6/128 (4.7%)	NR	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Oleadas de calor (follow-up mean 36 months)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Neoadyuvancia con terapia endocrina primaria (anastrazol 1mg/día) o exemestane (25 mg/día) por 3 meses	Control Quimioterapia Doxorubicina 60 mg/mt2 mas paclitaxel 200 mg/t2 (4 ciclos cada 3 semanas)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	28/121 (23.1%)	2/128 (1.6%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Sangrado vaginal (follow-up mean 36 months)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8/121 (6.6%)	0/118 (0%)	NR	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Artralgia (follow-up mean 36 months)												
1	Ensayo aleatorizado[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8/121 (6.6%)	2/128 (1.6%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Estudio fase II. 239 pacientes
[2]Estudio abierto.
[3]Limitaciones en tamaño de muestra para encontrar diferencias.
[4]Valor p > 0.05
[5]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio
[6]RR calculado a partir de datos crudos. valor p >0.05
[7]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio y daño considerable.
[8]número de eventos no descrito,aproximación obtenida a partir de la proporción reportada.

Comparación de terapias hormonales en posmenopausia

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano	Terapia sistémica primaria hormonal Antiestrógenos Inhibidores de aromatasa Análogos LHRH	Comparación entreterapias sistemicas hormonales	Tasa de cirugia conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica completa (8) Tasa de respuesta clínica completa (8) Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Calidad de vida (7)

			Eventos adversos grado 3 y 4 (8) Eventos adversos grado 1 y 2 (6) Cosmesis (6) Eventos adversos(8) : cáncer de endometrioyeventos tromboembolicos. Eventos adversos(6):Oleadas de calor, artralgias, disminucion de densidad mineral osea

TABLA 6.32. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, GPC "Breast cancer (early and locally advanced):diagnosis and treatment"

Guía: Breast cancer (early and locally advanced):diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama temprano	Terapia hormonal neoadyuvante		No genera recomendación específica	**Terapia hormonal**	
				La terapia hormonal neoadyuvante en pacientes con receptores hormonales puede usarse como una alternativa a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, aunque se asocia a menor tasa de respuesta patológica completa(124). No existe correlación entre la respuesta a la neoadyuvancia hormonal y la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global. La terapia neoadyuvante se reserva para pacientes ancianas con comorbilidades o quienes no son candidatas o no aceptan la cirugía o la quimioterapia. El tamoxifeno ha sido utilizado por muchos años en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, especialmente en mujeres ancianaso pacientes que no están en condiciones de recibir quimioterapia, con tasas de respuesta entre33% y 68%.Esta amplia variación es explicada por un número deestudios previos en los cuales no se seleccionaban las pacientes a partir del conocimiento de receptores hormonales positivos.Robertson y cols., 1992,Hoff y cols., 2000(124, 125). La respuesta a la terapia hormonal puede ser lenta; de 3 a 6meses antes de que el tumor pueda ser clasificado como	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				no respondedor,Husband y cols., 2004(126). Los ensayos clínicos con tamoxifeno solo comparado con cirugía, con o sin tamoxifeno adyuvante, en pacientes mayores con carcinomade la mama operable, no han mostrado beneficio en la supervivencia global pero si se observa aumento de las tasas de recurrencia local. Bates y cols 1991, Robertson y cols 1992(125, 127). Esta experiencia sugiere que si un tumor que inicialmente no tiene indicación quirúrgica, sevuelve susceptible de intervenir como consecuencia del tratamiento con la terapia hormonal neoadyuvante, entonces se podría llevar a cabo la cirugía si el paciente se encuentra en condiciones para realizarla. Comparaciones indirectas y directas de inhibidores de aromatasa se asocian a respuestas locales mayores y mas procedimientos de cirugía conservadora cuando se compara con tamoxifeno. No existen grandes estudios que demuestren que la cirugía conservadora después de la neoadyuvancia es tan efectiva como la mastectomía en cuanto al control local.	
				Inhibidores de aromatasa	
				La tasa de respuesta varía entre 30% a50% a 70%, Smith y cols., 2005(128, 129). Su uso se ha incrementado en neoadyuvancia.	
				Letrozole	
				El producto tiene licencia para terapia neoadyuvante en cancer de mama.Produce una supresión potente del estradiol circulante. Haynes y cols., 2003(130)y es superior al tamoxifeno como primera línea en enfermedad metástasica. Mouridseny cols., 2003(131).Con tasas de respuesta de55% versus 36% (p<0.001), después de 4 meses de terapia neoadyuvante mejora la tasa de cirugía conservadora de la mama(45% letrozole versus 35% tamoxifen p = 0.02), Eiermanny cols., 2001(129)	
				Anastrazol	
				Un análisis agrupado de 2 estudios comparando anastrazol con tamoxifeno en cáncer de mama localmente avanzado	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				mostró la superioridad de anastrazolen tiempo hasta progresión en pacientes con tumoresreceptor hormonal positivo10.7 v ersus 6.4 meses; p =0.02. Bonneterrey cols., 2001 y Dixon y cols(132, 133) El estudio IMPACT comparóanastrazol con tamoxifeno con la combinación de las 2 terapias. Tasas de respuesta 37%, 36% y 39% respectivamente. La cirugía conservadora de la mama se realizó en el44% de pacientes recibiendo anastrazol y en el, 31% con tamoxifen y 24% en terapia combinada, p = 0.23 Cataliotti y cols., 2006(134). El estudio PROACT compared Anastrazol with tamoxifeno, con similares tasas de respuesta 39.5% v 35.4%, aunque hubo un incremento en cirugía conservadora de la mama 43% v 31% P = 0.04).	
				Exemestane	
				Exemestane ha mostrado ser efectivo en neoadyuvanciaTubianaHulin y cols., Miller y cols., (135, 136). Comparaciones directas con tamoxifen mostraron incremento en la tasa de respuesta clínica76% v 41% p = 0.05 y tasa de cirugía conservadora 36.8% v 20% p = 0.05, Semiglazov y cols., (137)	
				Ihnibidores de la aromatasa	
				No existe información sobre el uso de inhibidores de aromatasa en mujeres premenopáusicas, usualmente estas mujeres cuando no son candidatas a quimioterapia, la Ooforectomía o el uso de análogos LHRH puede ser apropiado	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.33. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "ACOSOG Z1031AC. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype"

Estudio:	ACOSOG Z1031AC. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype(138)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico fase II, resumen
Autor y fecha de publicación:	Ellis y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante Letrozol, anastrazol, exemestane Comparación entre inhibidores	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta clínica Objetivo secundario 1.Tasa de cirugía conservadora de la mama	Ensayo clínico Fase II, abierto, asignación 1:1:1,incluyó pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (T2 a T4c,N 0-3,M0),receptor hormonal positivo,con lesión palpable de al menos 2 cm, ECOG 0 a 2. Comparó, letrozol, anastrazol y exemestane con el propósito de seleccionarel inhibidor de aromatasapara un estudio fase III. Incluyó374 pacientes. La calidad de la evidencia del estudio es baja. Tasa de respuesta clínica 74.8%, 69.1% y 62.9% para letrozol, anastrazol y exemestane respectivamente.La respuesta completafue 21.3%, 17.9% y 21.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

TABLA 6.34. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con letrozol versus exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase IIACOSOG Z1031AC; Ellis y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol	Exemestane		
Respuesta completa (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	27/127 (21.3%)	27/124 (21.8%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	68/127 (53.5%)	51/124 (41.1%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta clínica completa (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper). Agrega respuesta completa y respuesta parcial)										

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol	Exemestane		
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria [2]	Ninguna	95/127 (74.8%)	78/124 (62.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta estable (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper))										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria [2]	Ninguna	20/127 (15.7%)	28/124 (22.6%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresion de la enfermedad (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria [2]	Ninguna	6/127(4.7%)	8/124(6.5%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Estudio abierto.
[2]Limitaciones en tamaño de muestra para encontrar diferencias.

TABLA 6.35. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con anastrazol versus exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase IIACOSOG Z1031AC; Ellis y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Exemestane		
Respuesta completa (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	22/123 (17.9%)	27/124 (21.8%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	63/123 (51.2%)	51/124 (41.1%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta clínica completa (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper). Agrega respuesta completa y respuesta parcial)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	85/123 (69.1%)	78/124 (62.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta estable (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	20/123 (16.3%)	28/124 (22.6%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	9/123(7.3%)	8/1246.5%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Estudio abierto.
[2]Limitaciones en tamaño de muestra para encontrar diferencias.

TABLA 6.36. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con letrozol versus anastrazol en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase IIACOSOG Z1031AC; Ellis y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol	Anastrazol		
Respuesta completa (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	27/124 (21.8%)	22/123 (17.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	68/127 (53.5%)	63/123 (51.2%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta clinica completa (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper). Agrega respuesta completa y respuesta parcial)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	95/127 (74.8%)	85/123 (69.1%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta estable (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO. mediciones con caliper)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	20/127 (15.7%)	20/123 (16.3%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad (seguimiento 16 semanas; evaluación con criterios WHO.)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	6/127 (4.7%)	9/123 (7.3%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Estudio abierto.
[2]Limitaciones en tamaño de muestra para encontrar diferencias.

TABLA 6.37. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Letrozol vs tamoxifeno como terapia neoadyuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado"

Estudio:	Letrozol vs tamoxifeno como terapia neoadyuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado(140)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico
Autor y fecha de publicación:	Novoay cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de	Terapia hormonal	Objetivo primario	Estudio doble ciego, incluyó pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (II a a IIIb),receptor hormonal positivo.	Ver calificación

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.	neoadyuvante Letrozol versus tamoxifeno	1.Tasa de respuesta objetiva completa	Comparó, letrozol 2.5 mg día con tamoxifeno 20 mg día administrados por 48 meses consecutivos. Tamaño de muestra 40 pacientes. No describe el tiempo de neoadyuvancia. La calidad de la evidencia del estudio es muy baja. Tasa de respuesta clínica No presentaron respuesta clínica el 20% de las pacientes que recibieron letrozol y el 25% de las que recibieron tamoxifeno.	por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

TABLA 6.38. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con letrozol versus tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Novoa y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol 2.5 mg dia n=20	Tamoxifeno 20 mg dian=20	Relativo IC 95%	Absoluto		
Respuesta completa GIIReducción mayor del 50% del volumen tumoral en su diámetro mayor.Seguimiento: no descrito tiempo de neoadyuvancia;												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Muy seria[1]	Ninguna	80%	75%	NR[2]	5%	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta clínica completa GI												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Muy seria[1]	Ninguna	55%	45%	NR	10%	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta patológica												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Muy seria[1]	Ninguna	15%	5%	NR	10%	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta objetivarespuesta clínica completa mas respuesta patológica completa												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Muy seria[1]	Ninguna	80%	83%	NR. Valor p =0.59		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
No respuesta a terapia neoadyuvante												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Muy seria[1G]	Ninguna	19%	25%	NR		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Limitaciones por tamaño de muestra.
[2]RR no reportado.
NR:No reportado.

TABLA 6.39. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial "

Estudio:	Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial(139)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico Fase II
Autor y fecha de publicación:	Olson y cols., 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante Letrozol.	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta clínica	Ensayo clínico Fase II, multicéntrico. Incluyó pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (estado II o III),receptor hormonal positivo con tumores palpables de más de 2 cm. ECOG 0 a 2. El 90% de las pacientes se encontraban en estado T2 y T3y un 10% en estado T4. Las pacientesrecibieron letrozol 2.5 mg día por 16 a 24 semanas. Participaron 115 mujeres ,edad promedio 67 años.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta clínica y tasa de cirugía conservadora de la mama	
			La tasa de respuesta clínica global (completa y parcial) fue del 62% : 12 % presentaron progresión de la enfermedad. El 50%fuerona cirugíaconservadora de la mama. Todas las pacientes que inicialmente eran consideradas inoperables (n: 11) fueron llevadas a cirugía después del tratamiento con letrozol(3 casos decirugía conservadora de la mama).	

TABLA 6.40. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con letrozol en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase II; Olson y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes n= 106	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol neoadyuvante 2.5 mg/día por 16 a 24 semanas		
Respuesta clínica completa (seguimiento 16 a 18 semanas[1]) Evaluación mensual bidimensional con caliper del tumor primario y de la axila (examen físico).Criterios RECIST.									
1	Estudios observacionales[2]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13/100 (13%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes n= 106	Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Letrozol neoadyuvante 2.5 mg/día por 16 a 24 semanas**		
Respuesta clínica parcial (seguimiento 16 a 18 semanas[1])									
1	Estudios observacionales[2]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	49/100 (49%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresión (seguimiento 16 a 18 semanas[1])									
1	Estudios observacionales[2]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/100 (12%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Enfermedad estable (seguimiento 16 a 18 semanas[1])									
1	Estudios observacionales[2]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	26/100 (26%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama (seguimiento 16 a 18 semanas[1])									
1[3]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	48/96 (50%)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mastectomía (seguimiento 16 a 18 semanas1)									
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	48/96 (50%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta patológica (seguimiento 16 a 18 semanas),mejoría en el grado histológico Grado 1									
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Pretratamiento 21%.Postratamiento 32%.	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta patológica (seguimiento 16 a 18 semanas),mejoría en el grado histológico Grado 2									
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Pretratamiento 55%.Postratamiento 60%.	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta patológica (seguimiento 16 a 18 semanas),mejoría en el grado histológico Grado 3									
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Pretratamiento 23%.Postratamiento 8%.	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Recurrencia de cáncer de mama (seguimiento mediano 36 meses)Recurrencia a distancia o con recurrencia local concurrente									
1[5]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	6/106 (5.7%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes n= 106	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol neoadyuvante 2.5 mg/día por 16 a 24 semanas		
Supervivencia global (seguimiento mediano 36 meses)									
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	96/106 (90.6%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Letrozol administrado por 16 a 18 semanas en neoadyuvancia, excepto en 14 pacientes que tuvieron respuesta parcial a las 16 semanas y se extendió tratamiento con letrozol a 24 semanas.
[2]Estudio no aleatorizado. Evalúa tamaño tumoral antes y después de la terapia neoadyuvante. Tamaño de muestra 106 pacientes, disponibles para análisis 100.
[3]96 pacientes fueron llevadas a cirugía.
[4]48/96 pacientes tuvieron cirugía conservadora de la mama .Incluye 30/46 (65%) pacientes que inicialmente fueron clasificadas como marginales para decidir cirugía conservadora de la mama y 15/39 (38%) pacientes que inicialmente no eran candidatas a cirugía conservadora de la mama .Todas las pacientes inoperables n=11 fueron llevadas a cirugías de las cuales 3 se beneficiaron de cirugía conservadora.
[5]Datos disponibles para 106 pacientes.

TABLA 6.41. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial"

Estudio:	Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial(141)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico Fase II
Autor y fecha de publicación:	Barnadasy cols., 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante exemestane.	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta clínica	Ensayo clínico Fase II. Incluyó pacientes posmenopáusicas ,mayores de 65 años, con cáncer de mama localmente avanzadoreceptor hormonal positivo, con tumores palpablesde más de 3 cm, no elegibles para cirugía conservadora de la mama. ECOG 0 a 2. Las pacientes se encontraban en estado localmente avanzado T4a y T4b, N1 o N2. Indice de Karnofsky ≥ 70. Se administró exemestane25 mg día por 6 meses Participaron 55 mujeres,edad promedio 76 años.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta clínica	
			Respuesta global 61.1%	

TABLA 6.42. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con exemestane en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo clínico Fase II; Barnadas y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes n= 54		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Exemestane 25 mg dia	(IC 95%)		
Respuesta clínica objetiva (seguimiento 6 meses).Evaluación por examen clínico al mes y cada 2 meses. CriteriosRECIST										
1	Estudios observacionales[1,2]	Serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	33/54 (61.10%)	(48.1 - 74%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta clínica completa [3](seguimiento 6 meses).Evaluación por examen clínico al mes y cada 2 meses. Criterios RECIST										
1	Estudios observacionales[1,2]	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/54 (5.5%)	(0 – 11.5%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta clínica parcial (seguimiento 6 meses).Evaluación por examen clínico al mes y cada 2 meses. Criterios RECIST										
1	Estudios observacionales[1]	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	30/54 (55.6%)	(42.3 – 68.2%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Enfermedad estable (seguimiento 6 meses).Evaluación por examen clínico al mes y cada 2 meses. Criterios RECIST										
1	Estudios observacionales[1]	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	19/54 (35.1%)	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Progresion de la enfermedad (seguimiento 6 meses): Progresion local de la enfermedad sin metástasis a distancia.)										
1	Estudios observacionales[1]	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/54 (3.70%)	(0 – 8.7%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mastectomía (seguimiento 6 meses). Fueron a cirugía después de administración deExemestane n:43										
1	Estudios observacionales[1]	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	19/43 (44.2%)	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama (seguimiento 6 meses) Fueron a cirugía después de administración deExemestane n:43										
1	Estudios observacionales[1]	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	24/43 (55.80%)	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Oleadas de calor (seguimiento 6 meses)										
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/54 (22.0%)	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Dolor musculo esquelético (seguimiento 6 meses)										

Evaluación de la calidad							No de pacientes n= 54		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Exemestane 25 mg dia	(IC 95%)		
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/54 (22.0%)[4]	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Náusea -vómito (seguimiento 6 meses)										
1	Estudios observacionales[2]	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	5/54 (9.0%)[4]	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cefalea (seguimiento 6 meses)										
1	Estudios observacionales[2]	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/54 (7.4%)[4]	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Estudio abierto.
[2]Serie de casos.
[3]Una paciente al 4 mes y otra la 6o mes de iniciado el tratamiento.
[4]Uno de los casos Grado 3.

TABLA 6.43. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Exemestane as Neoadjuvant Hormonotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Results of a Phase II Trial"

Estudio:	Exemestane as Neoadjuvant Hormonotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Results of a Phase II Trial(135)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico Fase II
Autor y fecha de publicación:	TubianaHulin y cols., 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante exemestane	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta clínica objetiva	Ensayo clínico Fase II,abierto,multicéntrico Ingresaron pacientes con cáncer de mamaT2-T4, No N1,receptor hormonal positivo, no elegibles para cirugía conservadora de la mama. ECOG 0-2. Las pacientes recibieron exemestane, al menos por 16 semanas. Participaron 45 pacientes. El tiempo promedio entre la finalización de la terapia hormonal neoadyuvante y la cirugía fueron 2.5 días. El 32% de las pacientes presentó eventos adversos grado 1-2 .	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta clínica objetiva	
			Se obtuvieron datos radiológicos completos en 31 pacientes (antes y después de la terapia). La tasa de respuesta clínica objetiva fue 73.3	

TABLA 6.44. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con exemestane en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo Fase II, TubianaHulin y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Exemestane 25 mg día		
Tasa de respuesta clínica objetiva (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.; : Criterios RECIST Tasa de respuesta completa y respuesta parcial)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	33/45 (73.3%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta completa (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas; Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/45 (4.4%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta parcial (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas; Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	31/45 (68.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Enfermedad estable (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas; Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/45 (26.7%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresión clínica de la enfermedad (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/45 (0%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta objetiva ultrasonografica (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.; Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	14/31 (45.2%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial ultrasonografica (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.;Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	14/31 (45.2%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa ultrasonografica (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.;Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/31 (0%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresión clínica de la enfermedad por ultrasonografía (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/31 (0%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Exemestane 25 mg día		
Enfermedad estable por ultrasonografía (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.;Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	17/31 (54.8%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta objetiva mamografía (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.;Criterios RECIST.)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13/36 (36.1%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa mamografía (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.; Criterios RECIST)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/36 (0%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial mamografía (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.; Criterios RECIST)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13/36 (36.1%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Enfermedad estable mamografía(Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.; Criterios RECIST)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	23/36 (63.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad por mamografía (Duración mediana de la terapia con exemestane 19 semanas. Rango 14 a 27 semanas.; Criterios RECIST)									
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/36 (0%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casos.

TABLA 6.45. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial"

Estudio:	Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial
Tipo de estudio:	Ensayo clínico
Autor y fecha de publicación:	Cataliottiy cols., 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mamatemprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante anastrazol comparado con tamoxifeno	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta objetiva	Ensayo clínico aleatorizado,multicéntrico, doble ciego,doble enmascarado. incluyó pacientesposmenopáusicas con cáncer de mama, receptor hormonalpositivo y tumores grandes, operables (T2/T3, N0-2,M0) o potencialmente operables (T4b,N0-2,M0). Las pacientes fueron aleatorizadas a anastrazol (n 228) o tamoxifeno (n 223), con o sin quimioterapia neoadyuvante por 12 semanas antes de la cirugía primaria. La cirugía se programó a los 3 meses de iniciada la terapia, después las pacientes continuaron con terapia hormonal adyuvante por 5 años o hasta que presentaran recaída. La tasa de respuesta objetiva se evaluó con ecografía	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta objetiva	
			Valoración por ultrasonografía:39.5% versus35.4% , para anastazol y tamoxifeno, respectivamente. Medicines con caliper: 50% versus 46.2%	

TABLA 6.46. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con anastrazol versus tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo Clínico, PROACT trial, Cataliotti y cols., 2006)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta tumoral objetiva. Todos los pacientes incluye pacientes con y sin quimioterapia neoadyuvante (follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante; assessed with: Medición de tamaño tumoral por ultrasonografía y caliperal 3 mes de iniciada la terapia neoadyuvante. Incluye pacientes con respuesta completa (desaparición del tumor) y pacientes con respuesta parcial (disminución del tamaño del tumor >=30% en el diámetro mayor). Criterios WHO.												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Serio[1]	Ninguna	90/228 (39.5%)	79/223 (35.4%)	OR 1.24 (0.84 - 1.83)[2,3]	5 más por 100 (de 4 menos a 15 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta tumoral objetiva. Únicamente terapia endocrina. No incluye quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante(follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante; assessed with: Medición de tamaño tumoral por ultrasonografía al 3 mes de iniciada la terapia neoadyuvante. Incluye pacientes con respuesta completa (desaparición del tumor) y pacientes con respuesta parcial (disminución del tamaño del tumor >=30% en el diámetro mayor). Criterios WHO.												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Serio[1,4]	Ninguna	59/163 (36.2%)	40/151 (26.5%)	OR 1.57 (0.97 - 2.55)[2,5]	10 más por 100 (de 1 menos a 21 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cambios en la conducta quirúrgica . Todas las pacientes (follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Serio[1]	Ninguna	77/202 (38.1%)[6]	55/184 (29.9%)[6]	OR 1.42 (0.93 -	8 más por 100 (de 1 menos a	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
									2.17)[1,7]	18 más)		
Cambios en la factibilidad de realizar cirugía (antes de la terapia neoadyuvante vs pacientes que pudieron ser llevadas a cirugía). Únicamente terapia endocrina. no incluye quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante(follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Serio[4]	Ninguna	61/142 (43%)[6]	37/120 (30.8%)[6]	OR 1.69 (1.01 - 2.81)[8]	12 más por 100 (de 0 más a 25 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Oleadas de calor (follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[9]	No seria	No serias	Serio[11]	Ninguna	19/228 (8.3%)	16/221 (7.2%)	OR 1.16 (0.58 - 2.33)[10]	1 más por 100 (de 3 menos a 8 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Neutropenia (follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[9]	No seria	No serias	Serio[11]	Ninguna	8/228 (3.5%)	11/221 (5%)	OR 0.69 (0.27 - 1.76)[10]	1 menos por 100 (de 4 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Leucopenia (follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[9]	No seria	No serias	Serio[11]	Ninguna	6/228 (2.6%)	10/221 (4.5%)	OR 0.57 (0.2 - 1.6)[10]	2 menos por 100 (de 4 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Anemia (follow-up 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[9]	No seria	No serias	Serio[11]	Ninguna	5/228 (2.2%)	10/221 (4.5%)	OR 0.47 (0.16 - 141)[10]	2 menos por 100 (de 4 menos a 82 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]IC 95% no muestra efecto pero amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[2]OR ajustado por quimioterapia neoadyuvante, edad (<65 años vs >=65 años), estado de la enfermedad (operable versus localmente avanzado).
[3]Valor p=0.29.
[4]Limitaciones en tamaño de muestra para análisis de subgrupo de pacientes que no recibieron quimioterapia neoayuvante.
[5]Valor p=0.07.
[6]Denominador hace referencia a pacientes que eran inoperables o con indicación de mastectomía antes de la terapia neoadyuvante.
[7]Valor p=0.11.
[8]Valor p=0.04.

[9]No describe control de factores de confusión para este desenlace. Pacientes con y sin quimioterapia neoadyuvante.
[10]OR calculado a partir de datos crudos.
[11]IC 95% no muestra efecto pero amplitud del intervalo muestra daño considerable y apreciable beneficio.

TABLA 6.47. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Outcomes of Japanese breast cancer patients treated with pre-operative and post-operative anastrozole or tamoxifeno.(seguimiento a largo plazo del PROACT en mujeres japonesas)"

Estudio:	Outcomes of Japanese breast cancer patients treated with pre-operative and post-operative anastrozole or tamoxifeno.(seguimiento a largo plazo del PROACT en mujeres japonesas)(142)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico
Autor y fecha de publicación:	Fujiwara y cols 2012.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mamatemprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante anastrazol comparado con tamoxifeno	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta objetiva	Estudio PROACT:Ensayo clínico aleatorizado,multicéntrico, doble ciego, doble enmascarado. Incluyó pacientesposmenopáusicas con cáncer de mama, receptor hormonalpositivo y tumores grandes, operables (T2/T3, N0-2,M0) o potencialmente operables (T4b,N0-2,M0). Las pacientes fueron aleatorizadas a anastrazol (n= 228) o tamoxifeno (n= 223), con o sin quimioterapia. El estudio PROACT levantó el cegamiento después de3.8 años de seguimiento al observar la superioridad del anastrazol sobre el tamoxifeno,sin embargo en Japón el estudio continuó por1.2 años más para dar cumplimiento a los compromisos regulatorios,obteniendo información durante el tratamiento adyuvante. Al levantar el cegamiento, las mujeres japonesas podían reconsentir la opción derecibir anastrazol o letrozol en la fase abierta del estudio. En la fase de neoadyuvancia el 15% de las pacientesrecibieron quimioterapia concomitante con la terapia hormonal. En la fase de adyuvancia los grupos no fueron comparables en el número y tipo de quimioterapias ni radioterapia. Hubo cruzamiento de pacientes del grupo de tamoxifeno a anastrazol generando limitaciones en las conclusiones del estudio. Durante la fasede tratamiento adyuvantepresentaron recurrencia de la enfermedad el 8% de las pacientes en el grupo que recibió anastrazol y el 51% del grupo tratado con tamoxifeno. Supervivencia libre de enfermedad: HR 0.14, IC 95% 0.05-0.41; p=0.0003 (estadísticamente significativo). Se observó incremento en la supervivencia global con anastrazolHR 0.2, IC 95% 0.05- 0.96, p=0.0436 (estadísticamente significativo). En pacientes tratadas con anastrazol la mortalidad fue del 4% respecto al 20%en pacientes tratadas con tamoxifeno.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta objetiva	
			La respuesta completa se observó en 2 pacientes tratadas con tamoxifen 0.05% y ninguna en el grupo de anastrazol. La respuesta parcial se describe enel 40% de las pacientes tratadas con anastrazol y 28% del grupo de tamoxifeno.	

TABLA 6.48. Perfil de evidencia GRADE comparación terapia hormonal neoadyuvante anastrazol, tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.(seguimiento a largo plazo del estudio PROACT en mujeres japonesas, Fujiwara y cols.,2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol mas placebo de tamoxifeno terapia neoadyuvante. Después de la cirugía pacientes continuaron anastrazol	Tamoxifeno mas placebo de anastrazol terapia neoadyuvante. Después de la cirugía pacientes continuaron tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta completa (seguimiento 3 meses de terapia neoadyuvante ; Definición no descrita. Remite al estudio PROACT. Criterios RECIST. PROACT:Medición de tamaño tumoral por ultrasonografía y caliper al 3 mes de iniciada la terapia neoadyuvante. Desaparición del tumor. Criterios WHO.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/43 (0%)	2/43 (4.7%)	NC	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta Parcial (seguimiento 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Serio[2]	Ninguna	17/43 (39.5%)	12/43 (27.9%)	RR 1.42 (0.77 - 2.6)[3]	12 más por 100 (de 6 menos a 45 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Progresion de laenfermedad (seguimiento 3 meses de terapia neoadyuvante)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/43 (0%)[4]	3/43 (7%)[4]	RR 1.63 (1.03 - 2.57)[3]	4 más por 100 (de 2 menos a 11 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaída (seguimiento mediano 62 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy seria[5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8/48 (16.7%)	25/49 (51%)	HR 0.14 (0.05 - 0.41)[6]	41 menos por 100 (de 25 menos a 47 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento mediano 63 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy seria[5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/48 (4.2%)	10/49 (20.4%)	HR 0.21 (0.05 -	15 menos por 100	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol mas placebo de tamoxifeno terapia neoadyuvante. Después de la cirugía pacientes continuaron anastrazol	Tamoxifeno mas placebo de anastrazol terapia neoadyuvante. Después de la cirugía pacientes continuaron tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
									0.96)[7]	(de 7 menos a 19 menos)		

[1]15% de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante. No ajusta resultados.
[2]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[3]RR no reportado. Calculado a partir de datos crudos.
[4]5 pacientes descontinuaron tratamiento.
[5]Levantado el cegamiento 12 pacientes del grupo tamoxifeno iniciaron anastrazol. Grupos disbalanceados en proporción de pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante 23% grupo anastrazol, 47% grupo tamoxifeno.
[6]Valor p=0.0003.
[7]Valor p=0.043.

TABLA 6.49. Perfil de evidencia para terapias hormonales en posmenopausia, estudio "Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cáncer"

Estudio:	Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer(143)
Tipo de estudio:	Metanálisis
Autor y fecha de publicación:	Seo y cols.,2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mamatemprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo.	Terapia hormonal neoadyuvante Inhibidores de aromatasa comparado con tamoxifeno	Objetivo primario 1.Tasa de respuestaclínica Objetiva 2. tasa de respuesta objetiva por ultrasonografía	El metanálisis incluyó ensayos clínicos aleatorizados Fase III, cegados , que compararan inhibidores de aromatasa con tamoxifeno en terapia neoadyuvante. 4 estudios de buena calidad P024(144, 145), IMPACT(128),PROACT (134) y exemestane (146), El estudio P024 comparó en un ensayo doble ciegoletrozol con tamoxifenoenpacientesposmenopáusicas en estado T2a a T4a-c. El IMPACT(128)fueun estudio doble ciegofase III que comparó anastrazol con tamoxifenoy anastrazol mas tamoxifeno con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado.En el estudio de Semiglazov y cols., 2005(146), que comparó exemestane con tamoxifeno se incluyeron pacientesen estados T2 a T4. En el estudio no se presentaron diferencias significativaseneventos adversos:oleadas de calor, náusea y	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		3.Tasa de cirugía conservadora de la mama 4.Toxicidad	fatiga, entre los tratamientos.	
			Tasa de respuesta objetiva	
			Los resultados mostraron beneficio de los inhibidores de aromatasatasa de respuesta clínica RR 1.29, IC 95% 1.10- 1.51, p=0.002 (estadísticamente significativo),	
			Tasade cirugía conservadora de la mama	
			RR1.36, IC 95% 1.16-1.59, p< 0.001 (estadísticamente significativo).Resultados a favor de inhibidores de aromatasa.	

TABLA 6.50. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con inhibidores de aromatasa versus tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano y localmente avanzado receptor hormonal positivo. (Metanálisis; Seo y cols.,2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de aromatasa como terapia neoadyuvante	Tamoxifen como terapia neoadyuvante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de respuesta clínica objetiva (follow-up 12 a 16 semanas de tratamiento)												
4[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias[3]	Seria[4]	Ninguna	NR	NR	RR 1.29 (1.14 - 1.47)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva por ultrasonografía (follow-up 12 a 16 semanas de tratamiento)												
4[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[5]	No serias[3]	Seria[4]	Ninguna	NR	NR	RR 1.29 (1.10 - 1.51)[5]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de cirugía conservadora de mama (follow-up 12 a 16 semanas de tratamiento)												
4[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[6]	No serias[3]	Seria[4]	Ninguna	NR	NR	RR 1.36 (1.16 - 1.59)[6]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cefalea (follow-up 12 a 16 semanas de tratamiento)												
3[7]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[8]	No serias[3]	Seria[4]	Ninguna	NR	NR	RR 2.02 (1.18 - 3.45)[8]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Oleadas de calor (follow-up 12 a 16 semanas de tratamiento)												
3[7]	Ensayos	No	No seria	No serias3	Seria[4,9]	Ninguna	NR	NR	RR 0.84	NC	⊕⊕⊕O	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de aromatasa como terapia neoadyuvante	Tamoxifen como terapia neoadyuvante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados	serio							(0.63 - 1.11)[9,10]		MODERADA	
Nauseas (follow-up 12 a 16 semanas de tratamiento)												
3[7]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria11	No serias3	Seria[4,12]	Ninguna	NR	NR	RR 1.10 (0.79 - 1.53)[11,12]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Fatiga (follow-up 12 a 16 semanas de tratamiento)												
3[7]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias3	Seria[4,12]	Ninguna	NR	NR	RR 0.63 (0.34 - 1.17)[12]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]4 estudios. P024.Eiermann y cols 2001. IMPACT.Smith y cols 2005. PROACT. Cataliotti y cols 2006. Exemestane. Semiglazov y cols 2005. Total pacientes con inhibidores de aromatasa 579. Total pacientes con tamoxifen 581.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p=0.005. I^2 77%. Modelo de efectos aleatorios. Estudio P024 y Exemestane mostraron incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuesta clínica objetiva en el grupo que recibió neoadyuvancia con inhibidores de aromatasa. Estudio IMPACT y PROACT mostraron tendencia opuesta.
[3]La mayoría de estudios incluyeron pacientes consideradas no candidatas para quimioterapia sistémica primaria.
[4]Poder para evaluar el desenlace puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño.
[5]Prueba de heterogeneidad valor p=0.23. $I^2$34.8%. El estudio de exemestane reportó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta objetiva por ultrasonografía en el grupo que recibió el inhibidor de aromatasa comparado con tamoxifen. Los estudios P024, IMPACT y PROACT mostraron la tendencia opuesta.
[6]Prueba de heterogeneidad valor p=0.627. I^2 0%. El estudio Exemestane y el IMPACT reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de los inhibidores de aromatasa en la tasa de cirugía conservadora de la mama. El P024 y el PROACT encontraron la tendencia opuesta.
[7]3 estudios. P024.Eiermann y cols 2001. IMPACT.Smith y cols 2005. PROACT. Cataliotti y cols 2006. Total pacientes con inhibidores de aromatasa 503. total pacientes con tamoxifen 506.
[8]Prueba de heterogeneidad valor p=0.579
[9]El IC 95% muestra que no hay efecto pero la amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[10]Prueba de heterogeneidad valor p=0.454.
[11]Prueba de heterogeneidad valor p=0.743
[12]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable.

TABLA 6.51. Perfil de evidencia para comparación de terapias hormonales en posmenopausia, estudio Terapia combinada inhibidor de aromatasa mas celecoxib, estudio "Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer"

Estudio:	Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer(147)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico aleatorio.
Autor y fecha de publicación:	Chow y cols., 2008

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientesposmenopáusicas con cáncer de mamainvasivo, receptor hormonal positivo	1.Exemestane mas celecoxib comprado con letrozol 2.Exemestane solo comparado con letrozol	1.Tasa de respuesta objetiva	Ingresaron 82 pacientes posmenopáusicas, con cáncer de mama invasivo, receptor hormonal positivo, tamaño tumoral ≥3 cm ECOG ≤3 o Karnofsky ≥70asignadas aleatoriamente a 3 grupos Grupo A: exemestane 25mg día mas celecoxib 400mg dos veces por día (*n*= 30),Grupo B: exemestane 25mg día (*n*=24),Grupo C: Letrozol 2.5 mg día (*n* 28). No se declara cegamiento en el estudio. El tratamiento fue administrado en ciclos mensuales, hasta completar 3 meses y la cirugía se realizó dentro de los 7 días posteriores a la finalización del último ciclo. Si la cirugía no se realizaba, el punto final se evaluó al día 90 del inicio del tratamiento neoadyuvante: Las pacientes respondedoras recibían el mismo manejo por al menos 2 años después de la cirugía.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta clínica	
			Grupo A: (exemestane más celecoxib)58.6% Grupo B: (exemestane) 54.5% Grupo C: (letrozol) 62.0%	
			Promedio de tamaño tumoral	
			Grupo A:(exemestane mas celecoxib)2.53cm Grupo B: (exemestane) 3.05cm Grupo C:(letrozol) 2.10cm Con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y B(p= 0.025).	

TABLA 6.52. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con exemestane asociado a celecoxib versus exemestane y comparando exemestane asociado a celecoxib versus letrozol en mujeres cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo (Ensayo Clínico; Chow y cols.,2008)

Evaluación de la calidad						No de pacientes Efecto			Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Exemestane 25 mg día mas celecoxib 400 mg 2 veces día n=30	Exemenestane 25 mg dían=24	Letrozol 2.5 mg/día n=28		
Respuesta global (follow-up 3 meses; : Respuesta completa mas respuesta parcial)										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	(58.6%)	(54.5%)	(62%)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa										

Evaluación de la calidad						No de pacientes Efecto			Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Exemestane 25 mg día mas celecoxib 400 mg 2 veces día n=30**	**Exemenestane 25 mg día n=24**	**Letrozol 2.5 mg/día n=28**		
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	(10%)	ND	ND	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta patológica completa										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	ND	ND	2 pacientes	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Oleadas de calor										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	6/30(20.0%)	12/ 24(50.0%)	19/ 28(68%)[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Insomnio										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	5/30(17.0%)	3/ 24(13.0%)	5/ 28(18%)[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Dolor muscular y articular										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	3/30(10.0%)	2/ 24(8.0%)	5/ 28(18%)[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Fatiga										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	3/30(10.0%)	1/ 24(4.0%)	4/ 28(14%)[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Alteraciones de memoria										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	2/30(7.0%)	3/ 24(13.0%)	2/ 28(7%)[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Alteraciones del ánimo										
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	2/30(7.0%)	2/ 24(8.0%)	4/ 28(14%)[4]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]ECOG ≤3 o indice Karnofsky ≥70. Tamaño tumoral ≥3 cm.
[2]Estudio abierto.
[3]Limitaciones en tamaño de muestra.
[4]RR no provisto por el estudio.

TABLA 6.53. Perfil de evidencia para comparación de terapias hormonales en premenopausia, estudio"Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial cancer"

Estudio: Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial(148)

Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III

Autor y fecha de publicación: Masuda y cols.,2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano, receptor hormonal positivo	Terapia hormonal neoadyuvante comparando anastrazol con tamoxifeno en pacientes que reciben goserelin	1.Tasa de respuesta global (respuesta parcial mas respuesta completa)	Ensayo clínico Fase III, aleatorio, asignación 1:1, doble ciego, grupo paralelo, multicéntrico. Ingresaron 197 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama susceptible de responder a tratamiento quirúrgico, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, tamaño tumoral entre 2 y 5 cm, sin compromiso ganglionar. Pacientes con estado funcional según OMS 2 o menos Las pacientes fueron asignadas a recibir tratamiento con anastrazol 1 mg día mas goserelin 3.6 mg/mes (n= 98) o tamoxifeno 20 mg/día mas goserelin 3.6 mg/mes por 4 semanas. La aleatorización no fue balanceada, lo que puede producir un sesgo sobrestimando el beneficio de anastrazol (IMC, grado tumoral ,receptor de progesterona). El disbalance en el IMC > 25 Kg/m^2, con mayor proporción de pacientes en el grupo de terapia con anastrazol con sobrepeso u obesidad (21% grupo anastrazol versus 13% grupo tamoxifeno) puede explicar parcialmente el mayor beneficio de anastrazol. El estudio carece de poder para evaluar resultados a largo plazo. La administración de neoadyuvancia por 6 meses a diferencia de otros estudios con ciclos más cortos de terapia neoadyuvante (3 a 4 meses) podrían contribuir a mostrar mayor beneficio de anastrazol en la repuesta tumoral. La evaluación de la tasa de cirugía conservadora de la mama no tenía registros basales de la decisión quirúrgica.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta global	
			Grupo anastrazol 70.4% Grupo tamoxifeno: 50.5% RAR19.9%, IC 95% 6.5% - 33.3%; p=0.004 (estadísticamente significativo)	

TABLA 6.54. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal neoadyuvante con anastrazol versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas que reciben goserelin. (Ensayo Clínico, STAGE trial. Masuda y cols., 2012)

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol mas goserelin	Tamoxifeno mas goserelin	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta clínica tumoral global (follow-up 6 meses; respuesta clínica parcial mas respuesta completa. CriteriosRECIST.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	69/98 (70.4%)	50/99 (50.5%)	OR 2.23 (1.22-4.06)[2]	19 más por 100 (de 5 más a 30 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta clínica completa (follow-up 6 meses;Respuesta completa. Criterios RECIST.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/98 (12.2%)	7/99 (7.1%)	NR. -[2]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta tumoral global por ultrasonido. (follow-up 6 meses; : respuesta parcial mas respuesta completa evaluada por ultrasonido)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	57/98 (58.2%)	42/99 (42.4%)	OR 1.71 (0.96 - 3.06)[2,3]	13 más por 100 (de 1 menos a 27 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta tumoral global por resonancia magnética o tomografía computarizada (follow-up 6 meses; : respuesta parcial mas respuesta completa evaluada por RMN o TAC)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	63/98 (64.3%)	37/99 (37.4%)	OR 2.76 (1.52 - 5.03)[2]	25 más por 100 (de 10 más a 38 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta histopatológica Grado 1b o mayor (: Realizada en cada centro comparando la patología basal y la obtenida en posoperatorio. Grado 0: No respuesta. Grado 1a cambios leves independiente del área. Grado 1b: cambios marcados en 1/3 parte o mas pero menos de 2/3 partes. Grado 2 cambios marcados en 2/3 partes o más. Grado 3: necrosis o desaparición de todas las células cancerosas y reemplazo de todas las células por tejido similar a tejido granulamotoso o fibroso)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	41/98 (41.8%)	27/99 (27.3%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama (seguimiento 6 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	84/98 (85.7%)	67/99 (67.7%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Calidad de vida. Bienestar emocional (seguimiento 6 meses;Cuestionario FACT-B. Functional Assessment of Cancer Therapy Breast questionary (version 4.0) . Subescala bienestar emocional.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna			-2.14(IC95% -4.8- 0.29)	Valor p=0.084	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Calidad de vida. TOI (seguimiento 6 meses;Cuestionario FACT-B. Functional Assessment of Cancer Therapy Breast questionary (version 4.0) . Trial Outcome Index.) bienestar social y familiar												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna	-	-		Valor p= 0.231	⊕⊕OO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol mas goserelin	Tamoxifeno mas goserelin	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado										BAJA	
Oleadas de calor (seguimiento 6 meses;Grado 1 y 2.. Common terminology criteria for adverse events. version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	51/98 (52%)	51/99 (52%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desordenes vasculares (seguimiento 6 meses; : Eventos Grado y 2. Common terminology criteria for adverse events. version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	52/98 (53.1%)	53/99 (54.0%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Desordenes músculo esqueléticos (seguimiento 6 meses; : Eventos Grado y 2.Artalgias. Mialgias. Rigidez musculo esquelética. Rigidez articular. Common terminology criteria for adverse events. versión 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	49/98 (50%)	29/99 (30%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Reducción en densidad mineral ósea. (seguimiento 6 meses; : absortometria dual. Rx)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Promedio de reduccion DMO columna lumbar5.8%	Promedio de reduccion DMO columna lumbar2.9%	NA	Valor p<0.0001	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Grupos disbalanceados. Pacientes con tumores estado 3 : 4% y 14% para anastrazol y tamoxifeno respectivamente.IMC > 2521% en grupo de anastrazol y 13%en el grupo tamoxifeno.Estado del receptor hormonal. Receptor de progesterona positivo en 95% y 88% para anastrazol y tamoxifeno.
[2]OR ajustado por estatus del receptor de progesterona, grado tumoral, y tamaño tumoral
[3]OR IC 95% no muestra diferencia. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[4]No se realizo predicción del método de elección para manejo quirúrgico antes de iniciar la terapia neoadyuvante. No es posible evaluar el cambio en la conducta quirúrgica derivado de la respuesta a la neoadyuvancia hormonal.
[5]Estudio no planeado para encontrar diferencias en calidad de vida. Limitaciones en el poder del estudio para detectar diferencias.

TABLA 6.55. Perfil de evidencia para comparación de terapias hormonales en premenopausia, estudio"Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer"

Estudio:	Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer
Tipo de estudio:	Serie de casos retrospectiva
Autor y fecha de publicación:	Torrisi y cols.,20

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, receptor hormonal positivo	Terapia hormonal neoadyuvante análogo LHRH (triptorelin) mas letrozol por 3 meses.	1.Tasa de respuesta clínica 2.Expresión de factores moleculares	Serie de casos consecutivos admitidos entre enero de 2002 y abril de 2004 en el Departamento de Medicina del Instituto Europeo de Oncología. Pacientes con cáncer de mama estados T2-T4b, receptor hormonal positivo. Pacientes elegibles 37.Recibieron terapia de supresión ovárica con análogo LHRH (triptorelin) Intramuscular 11.25 mg cada 3 meses. Se adicionó letrozol 2.5 mg día una vez el estradiol circulante se encontrara en rango de menopausia. Duración de neoadyuvancia 3 meses. Datos de 32 pacientes estuvieron disponibles para análisis. Duración mediana de administración de letrozol 4 meses (RIQ 3.4 -4.4), seguimiento mediano 36 meses (rango 6 -51meses). Los autores presentan resultados de la comparación de la supervivencia libre de progresión entre respondedores y no respondedores. Resultados sobre recurrencia deben considerar uso de quimioterapia adyuvante en 22 pacientes. Limitaciones del estudio por tamaño de muestra.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Respuesta patológica completa	
			50% (16/32)	
			Supervivencia libre de progresión	
			Toda la serie 76%. Supervivencia libre de progresión en respondedores: 83% Supervivencia libre de progresión en No respondedores:70% , log Rank test (P=0.23)	

TABLA 6.56. Perfil de evidencia GRADE de terapia hormonal neoadyuvante con letrozol y análogo GnRH en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado receptor hormonal positivo.(Serie de casos retrospectiva; Torrisiy cols., 2007)

Evaluación de la calidad						No de pacientes n 32	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Letrozol en combinación con análogo GnRH		
Respuesta clìnica completa (follow-up Tiempo mediano de administración de análogo GN RH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4); : Criterios OMS. Reducción mayor del 50% en el producto de los diámetros mayores del tumor medidos con caliper por el mismo examinador y al menos una medición con imágenes)								
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	1/32 (3.10%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta patológica completa (tiempo mediano de administración de análogo GN RH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4))								
1	Estudios observacionales[1]	Serio	No seria	No serias	No seria	1/32 (3.10%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (follow-up tiempo mediano de administración de análogo GN RH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4);								

Evaluación de la calidad						No de pacientes n 32	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Letrozol en combinación con análogo GnRH		
: Evaluación clínica)								
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	15/32 (46.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial por imágenes (t iempo mediano de administración de análogo GN RH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4); : Confirmación por ultrasonografía o mamografía)								
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	15/32 (46.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta global (tiempo mediano de administración de análogo GN RH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4); : Respuesta completa mas respuesta parcial)								
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	16/32 (50%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta estable (tiempo mediano de administración de análogo GN RH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4))								
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	16/32 (50%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama (tiempo mediano de administración de análogo GN RH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4))								
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	15/32 (46.9%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mastectomía (tiempo mediano de administración de análogo GnRH 5.2 meses (RIQ 4.6-5.6). Tiempo mediano de administración de letrozol 4 meses(RIQ 3.4 - 4.4))								
1	Estudios observacionales[1]	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	17/32 (53.1%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional (seguimiento mediano 36 meses)								
1	Estudios observacionales[1]	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	1/32 (3.1%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Recurrencia a distancia (seguimiento mediano 36 meses)								
1	Estudios observacionales[1]	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	6/32 (18.8%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad (seguimiento mediano 36 meses)								
1	Estudios observacionales[1]	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	2/32 (6.3%)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento mediano36 meses)								
1	Estudios	Serio[1,2]	No seria	No serias	No seria	76%	⊕OOO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad						No de pacientes n 32	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Letrozol en combinación con análogo GnRH		
	observacionales[1]						MUY BAJA	
Falla en la supresión ovárica (3 meses después de la primera administración de triptorelin; : Persistencia de ciclo menstrual y niveles de estradiol en rango de premenopausia)								
1	Estudios observacionales[1]	No serio	No seria	No serias	No seria	2/32 (6.3%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casosretrospectiva.
[2]22 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante basada en antraciclina taxano. 10 pacientes continuaron terapia endocrina. Resultados sobre recurrencias se deben analizar sobre el efecto combinado del régimen neoadyuvante y el adyuvante.

Terapias antiHer2 en neoadyuvancia

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama HER2 +++ o Fish + en terapia neoadyuvante	Quimioterapia más Trastuzumab Quimioterapia más Lapatinib Quimioterapia más Lapatiniby trastuzumab	Quimioterapia	Tasa de cirugia conservadora de la mama (9) Tasa de respuesta patológica completa (8) Tasa de respuesta clínica completa (8) Supervivencia global(7) Supervivencia libre de enfermedad (7) Calidad de vida (7) Eventos adversos grado 3 y 4 (8) Eventos adversos grado 1 y 2 (6) Cosmesis (6)

TABLA 6.57. Perfil de evidencia terapia antiHER2 en neoadyuvancia, estudio "Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial cancer"

No se encontraron recomendaciones para este tópico en la Guía NICE,2009(1).

Actualización

Estudio: Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial(150)

Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III

Autor y fecha de publicación: Untch y cols 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, HER 2 positivo	Terapia anti HER 2 neoadyuvante Lapatinib mas quimioterapia con antraciclina-taxano comparado con neoadyuvancia Trastuzumab mas quimioterapia basad en antraciclina-taxano	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta patológica completa. Objetivo secundario 1.toxicidad 2.tasas de adherencia 3Tasa de respuesta clínica tumoral	El estudio Gepar Quinto es un ensayo clínico fase III, que asignó aleatoriamente a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado a terapia neoadyuvante. Tres grupos. Este reporte solo hace referencia al grupo HER 2 positivo. 1.Pacientes HER 2 positivo(Quimioterapia mas Trastuzumab versus quimioterapia mas Lapatinib) 2.Pacientes HER 2negativo (Quimioterapia mas bevacizumab versus quimioterapia sin bevacizumab) 3. Pacientes HER2negativo, no respondedoras (Quimioterapia mas everolimus versus quimioterapia sin everolimus). Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama invasivo primario, uni o bilateral, no tratadas previamente, HER 2 positivo .Las lesiones debían ser palpables ≥2 ocm o tamaño por ultrasonografía ≥ 1cm.Pacientes con tumores avanzados estados T3 y T4,receptor hormonal negativo o receptor hormonal positivo con compromiso ganglionar (cN+ para T2) o pNcentinela+ en enfermedad T1. Fracción de eyección≥55%.Se excluyeron pacientes con sospecha de enfermedad cardiaca,eventos tromboembólicos previos,diátesis hemorrágica o coagulopatía,cirugía mayor en los 28 días previos o conocimiento de requerir cirugía mayor durante el período de estudio. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente, razón 1:1 ,estratificada por sitio de participación estado de receptor hormonal y extensión de la enfermedad（T1–3 N0–2 versusT4 o N3). Grupo Trastuzumab mas quimioterapia (n 307) : 4 ciclos de EC (epirubicina [90 mg/m² intravenosa] mas ciclofosfamida [600 mg/m² intravenosa], casa 3 semanas), and 4 ciclos de docetaxel (100 mg/m² intravenoso cada 3 semanas) con trastuzumab (6 mg/kg intravenoso,con dosis de carga de 8 mg/kg, por 8, cada 3 semanas. Grupo Lapatinib mas quimioterapia (n 308): 4 ciclos de EC (epirubicina [90 mg/m² intravenosa] mas ciclofosfamida [600 mg/m² intravenosa], casa 3 semanas), y 4 ciclos de docetaxel (100 mg/m² intravenoso cada 3 semanas) con Lapatinib (1000–1250 mg por día, vía oral). Los patólogos que evaluaron los resultados quirúrgicos estaban cegados al grupo de asignación al tratamiento. La dosis de lapatinib fue reducida a 1000 mg por díapara mejorar la tolerabilidad (enmienda al protocolo implementada después dereclutar 210 pacientes en el grupo de lapatinib).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Se administro Pegfilgastrim para profilaxis primariade neutropenia febril en pacientes que recibían lapatinib. Las dosis bajas de lapatinib podrían explicar la diferencia a favor de trastuzumab en respuesta patológica completa, sin embargo cuando se analizanpacientes que no tuvieron reducción de dosis,el OR mantiene el beneficio de la terapia con trastuzumab. El análisis multivariado no mostro relación dosis –respuestaentre 700mg y 1250mg de lapatinib para el desenlace primario. Los autores concluyen que no se recomienda el uso de Lapatinib como único agente anti HER 2 combinado con quimioterapia neoadyuvante, a menos que resultados a largo plazo muestren diferentes resultados.	
			Respuesta patológica completa	
			Grupo Trastuzumab 30.3% (93/307) Grupo Lapatinib 22.7% (70/308) OR 0·68 IC 95% 0·47–0·97; p=0·04.	
			Eventos adversos	
			Quimioterapia mas trastuzmabpresentó mayor frecuencia de edema (119 [39·1%] *versus* 88 [28·7%]) y disnea (90 [29·6%] *versus* 66 [21·4%]). Terapia con Lapatinib presentó mayor frecuencia de diarrea (75·0% *versus* 47·4%) y rash cutáneo (54·9%*versus* 31·9%).	

TABLA 6.58. Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia antiHER2 neoadyuvante lapatinib más quimioterapia versus trastuzumab mas quimioterapia en pacientes con cáncer de mama operable o localmente avanzado (Ensayo clínico Fase III; GeparQuinto, GBG 44,Untch y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Neoadyuvancia con Lapatinib mas quimioterapia basada en régimen antraciclina- taxano	Neoadyuvancia con Trastuzumab mas quimioterapia basada en régimen antraciclina- taxano	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa (No evidencia microscópica de células tumorales en la mama ni en los ganglios (ypT0 y ypN0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	70/308 (22.7%)	93/307 (30.3%)	OR 0.68 (0.47 - 0.97)	7 menos por 100 (de 1 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama (Si el procedimiento quirúrgico final fue tumorectomía, segmentectomía o cuadrantectomía.)												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias[2]	No seria	Ninguna	163/278	178/280	RR 0.91	6 menos	⊕⊕⊕O	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Neoadyuvancia con Lapatinib mas quimioterapia basada en régimen antraciclina- taxano	Neoadyuvancia con Trastuzumab mas quimioterapia basada en régimen antraciclina- taxano	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado						(58.6%)[2]	(63.6%)[3]	(0.77 - 1.05)[4]	por 100 (de 15 menos a 3 más)	MODERADA	
Respuesta clínica global (Respuesta clínica completa y respuesta parcial.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	266/295 (90.2%)[5]	273/303 (90.1%)[6]	RR 1.0 (0.95 - 1.06)[7]	0 menos por 100 (de 5 menos a 5 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Diarrea severidad 3-4 (Grados de máxima severidad por paciente basados en National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTC) Versión 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	36/308 (11.7%)	8/307 (2.6%)	RR 4.49 (2.12 - 9.49)[8]	9 más por 100 (de 3 más a 22 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICO
Edema Grado 1-4 (Grados de máxima severidad por paciente basados en National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTC) Versión 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	88/308 (28.6%)	119/307 (38.8%)	RR 0.74 (0.59 - 0.92)[9]	10 menos por 100 (de 3 menos a 16 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Rash cutáneo (acneiforme) Grado 3 (Grados de máxima severidad por paciente basados en National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTC) Versión 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	22/308 (7.1%)	2/307 (0.65%)	RR 10.96 (2.6 - 46.2)[8]	6 más por 100 (de 1 más a 29 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Falla cardiaca congestiva Grado 3-4 (assessed with: Clasificacion New York Association (NYHA))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/308 (0.65%)	0/307 (0%)	NC[10]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Neoadyuvancia con Lapatinib mas quimioterapia basada en régimen antraciclina- taxano	Neoadyuvancia con Trastuzumab mas quimioterapia basada en régimen antraciclina- taxano	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Fraccion de eyeccion <50% y reducción >10 puntos a partir de la basal.												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/308 (0.32%)	4/307 (1.3%)	RR 0.27 (0.03 - 2.18)[11]	1 menos por 100 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]El 4% de los pacientes suspendieron el tratamiento con trastuzumab y el 17% suspendieron el tratamiento con Lapatinib. La duración mediana del tratamiento anti HER 2 sin reducción de dosis fue significativamente mayor con trastuzumab (24 semanas) que con Lapatinib (21 semanas, p<0.001). Un subgrupo de pacientes recibió menos dosis de tratamiento de lo planeado.
[2]Datos perdidos 30. Los descuentan del denominador.
[3]Datos perdidos 27. Los descuentan del denominador.
[4]RR calculado a partir de datos crudos. Estudio reporta no diferencias entre los grupos para deselance cirugía conservadora de la mama p=0.27
[5]Datos perdidos 13. Los descuentan del denominador.
[6]Datos perdidos 4.Los descuentan del denominador.
[7]RR calculado a partir de datos crudos. Estudio no reporta diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
[8]RR calculado a partir de datos crudos. Valor p<0.001.
[9]RR calculado a partir de datos crudos. Valor p=0.006.
[10]Valor p=0.5
[11]RR calculado a partir de datos crudos. Valor p=0.43.

TABLA 6.59.Perfil de evidencia terapia antiHER2 en neoadyuvancia, estudio "Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial"

Estudio: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial(151)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III
Autor y fecha de publicación: Baselga y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama con	2 comparaciones:	Punto finalPrimario 1.Respuesta	Ensayo clínico Fase III, muticéntrico, abierto, asignaciónenmascarada, estratificada por 4 factores 1.estado del receptor hormonal. 2.compromiso de ganglios axilares (N0-1 versus N≥2). 3.Tamaño tumoral (T2de 2 a 5 cm de diámetro versus ≥T3,> 5cm de diámetro) y 4. Candidata a cirugía conservadora de la mama (si versus	Ver calificación por

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
tumores mayores de 2 cm, HER 2 positivo	Lapatinib oral mas trastuzumab intravenoso versus trastuzumab IV. Lapatinib oral versus trastuzumab intravenoso	patológica completa Punto final secundario 1.Respuesta patológica completa total locoregional 2.Tasa de respuesta tumoral objetiva 3.Ganglio negativo al momento de la cirugía 4.Tasa de cirugía conservadora de la mama 5.Tasa de conversión a cirugía conservadora 6.Seguridad 7.Tolerabilidad	no). Ingresaron pacientes con cáncer de mama invasivo,HER 2 positivo, tumores > 2 cm. Pacientes con adecuada función cardiaca, hepática, renal y de médula ósea. Exclusión: Cancer de mama bilateral, cáncer de mama inflamatorio o metástasis a distancia. Asignación aleatoria estratificada en bloques permutados enmascarada. Lapatinib n: 154 Trastuzumab n: 149 Lapatinib más trastuzumab n: 152. El lapatinib fue administrado diariamente a una dosis de 1500 mgo 1000mg cuando se administró concomitante con trastuzumab. Para reducir la frecuencia de diarrea se redujo la dosis a 750 mg (enmienda al protocolo, solo una tercera parte de las pacientes recibió dosis reducida).Tratamiento administrado por 6 semanas (ventana biológica) seguido de 12 semanasadicionales de la terapia anti HER2mas paclitaxel 80mg/mt^{2}cada semana por 12 semanas. El estudiofue abierto pero los investigadores que evaluaban el desenlace y quienes analizaron los datos estaban cegados.El grupo que recibió trastuzumab tuvo mayor número de pacientes con tamaño tumoral por encima de 5cm y menor proporción de pacientes candidatas a cirugía conservadora. Las pacientes fueron llevadas a cirugía definitiva dentro de las4 semanas siguientes a la última dosis de paclitaxel. Edad de las pacientes promedio 50 años Receptor hormonal positivo lapatinib 51.9%, trastuzumab 50.3%, lapatinib mas trastuzumab 50.7%. Tamaño tumoral > 5 cm: lapatinib 38.3%, trastuzumab 53%, lapatinib mas trastuzumab 35.5%. Candidatas a cirugía conservadora lapatinib 30.5%,trastuzumab 24.8%, lapatinib mas Trastuzumab 30.3%. Altas tasas de descontinuación de la terapia. Lapatinib trastuzumab:39.5% Lapatinib:33.8%. Trastuzumab:8.1%. Elevaciones moderadas de enzimas hepáticas fue criterio de descontinuación de lapatinibpor protocolo. 7.9% en grupo de terapia combinada lapatinib mas trastuzumab y 11.7% en el grupo de lapatinib. Diarrea obligó a descontinuar la terapia en el 8.6% de las pacientes del grupo lapatinib mas trastuzumab yen el 1.3% del grupo de lapatinib. Ningún casode suspensión de terapia se presentó por alteración de función hepática o por diarrea en el grupo de trastuzumab. Reportesobre desenlaces supervivencia libre de enfermedad y libre de enfermedadserán objeto de otros	desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			reportes	
			Tasa de respuesta patológica completa	
			Lapatinib mas trastuzumabversus trastuzumab51.3% vs 29.5%; OR 2.6 (1.5 - 4.58) Lapatinib versus trastuzumab 24.7% vs 29.5% ; OR 0.78 (0.47 - 1.3)	

TABLA 6.60 a. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia antiHER2 neoadyuvante lapatinib mas trastuzumab versustrastuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (Ensayo clínico Fase III NeoALTTO; Baselga y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib mas trastuzumab	Trastuzumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa (Ausencia de células tumorales invasivas en la mama al momento de la cirugía. (Según las guias del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	78/152 (51.3%)	44/149 (29.5%)	OR 2.6 (1.5 - 4.58)[2]	23 más por 100 (de 9 más a 36 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta patológica completa locoregional. (cancer no invasivo en la mama y sin compromiso patológico de ganglios linfáticos axilares)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1,3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	68/145 (46.9%)	40/145 (27.6%)	OR 2.39 (1.36 - 2.46)[4]	20 más por 100 (de 7 más a 21 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Ganglio negativo (pacientes con patología negativa para compromiso ganglionar al momento de la cirugía)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1,5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	100/137 (73%)	82/140 (58.6%)	OR 1.91 (1.15 - 3.17)[6]	14 más por 100 (de 3 más a 23 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de respuesta clínica (Obtenida por examen físico, mamografía ,ecografía o resonancia magnéticaa las 6 semanas, antes de la quimioterapia. Criterios OMS.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	102/152 (67.1%)	45/149 (30.2%)	OR 4.71 (2.9 - 7.67)[7]	369 más por 1000 (de 254 más a 466 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de respuesta clínica al momento de la cirugía (Obtenida por examen físico, mamografía, ecografía o resonancia magnéticaal momento de la cirugía. Criterios OMS.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	122/152 (80.3%)	105/149 (70.5%)	OR 1.7 (1 - 2.9)	98 más por 1000 (de 0 más a 169 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib mas trastuzumab	Trastuzumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Cirugía conservadora de la mama												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[8]	Ninguna	63/152 (41.4%)	58/149 (38.9%)	OR 1.11 (0.7 - 1.76)[7]	3 más por 100 (de 8 menos a 14 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (assessed with: Grado 3.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	32/152 (21.1%)	3/149 (2%)	OR 12.9 (3.8 - 43.4)[7]	189 más por 1000 (de 52 más a 451 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Disfunción hepatica (Grado 3. Elevación concomitante de alanino y aspartato transaminasa 3 veces por encima del valor normal. Bilirrubina total elevada 2 veces por encima del valor normal.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Serio[8]	Ninguna	15/152 (9.9%)	11/149 (7.4%)	OR 1.37 (0.61 - 3.1)[7]	25 más por 1000 (de 27 menos a 124 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]Alta tasa de abandono de la terapia en los grupos.Mayor frecuencia de abandono en terapia combinada y grupo tratado con lapatinib. No completaron tratamiento según lo planeado lapatinib: 33.8%, trastuzumab:8.1%,lapatinib mas trastuzumab:39.5%. En el grupo que recibió trastuzumab mayor proporción de pacientes tenían tumores de más de 5 cm y menor número fueron candidatas a cirugía conservadora.
[2] OR ajustado .IC 97.5% .Valor p=0.0001.
[3] Quince pacientes que no tenían evaluación del compromiso ganglionar axilar fueron excluidas (7 en grupo de terapia combinada, 4 en grupo trastuzumab y 4 en grupo lapatinib)
[4] OR ajustado. IC 97.5%. Valor p=0.007.
[5] 173 pacientes valoradas en el grupo de terapia combinada y 140 en grupo trastuzumab.
[6] OR calculado a partir de datos crudos. IC 95%. Valor p=0.0115.
[7] OR calculado a partir de datos crudos .IC 95%.
[8] IC 95% muestra no efecto. Límite inferior y superior superan el 25%.

TABLA 6.60 b. Perfil de evidencia GRADE comparación terapiaantiHER2 neoadyuvante lapatinib con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado (Ensayo clínico Fase III.NeoALTTO.Baselga y cols 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib	Trastuzumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa (Copy) (assessed with: Ausencia de células tumorales invasivas en la mama al momento de la cirugía. (Según las guias del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project))												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	38/154	44/149	OR 0.78	5 menos por 100	⊕⊕OO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Lapatinib**	**Trastuzumab**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
	aleatorizado						(24.7%)	(29.5%)	(0.47 -1.3)[3]	(de 13 menos a 6 más)	BAJA	
Respuesta patológica completa locoregional. (assessed with: cáncer no invasivo en la mama y sin compromiso patológico de ganglios linfáticos axilares)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1,4]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	30/150 (20%)	40/145 (27.6%)	OR 0.66 (0.38 - 1.13)[3]	7 menos por 100 (de 15 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Ganglio negativo (pacientes con patología negativa para compromiso ganglionar al momento de la cirugía)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1,5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	72/139 (51.8%)	NR	NR-[6]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de respuesta clínica (Obtenida por examen físico, mamografía, ecografía o resonancia magnética a las 6 semanas, antes de la quimioterapia. Criterios OMS.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	81/154 (52.6%)	45/149 (30.2%)	OR 2.56 (1.6 - 4.11)[7]	224 más por 1000 (de 107 más a 338 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de respuesta clínica al momento de la cirugía (Obtenida por examen físico,mamografía,ecografía o resonancia magnética al momento de la cirugía. Criterios OMS.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	114/154 (74%)	105/149 (70.5%)	OR 1.19 (0.72 - 1.98)[3]	35 más por 1000 (de 73 menos a 121 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	66/154 (42.9%)	58/149 (38.9%)	OR 1.18 (0.74 - 1.86)[3]	40 más por 1000 (de 69 menos a 153 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (Grado 3.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	36/154 (23.4%)	3/149 (2%)	OR 14.8 (4.46 - 49.4)[7]	213 más por 1000 (de 64 más a 484 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Disfunción hepatica (Grado 3. Elevación concomitante de alanino y aspartato transaminasa 3 veces por encima del valor normal. Bilirrubina total elevada 2 veces por encima del valor normal.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	27/154 (17.5%)	11/149 (7.4%)	OR 2.67 (1.27 - 5.6)[7]	102 más por 1000 (de 18 más a 235 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]Alta tasa de abandono de la terapia en los grupos.Mayor frecuencia de abandono en terapia combinada y grupo tratado con lapatinib. No completaron tratamiento según lo planeado lapatinib: 33.8%, trastuzumab:8.1%,lapatinib mas trastuzumab:39.5%. En el grupo que recibió trastuzumab mayor proporción de pacientes tenían tumores de más de 5 cm y menor número fueron candidatas a cirugía

conservadora.
[2]IC 95% muestra no efecto. Límite inferior y superior superan el 25%.
[3]OR calculado a partir de datos crudos. IC 95% No diferencias estadísticamente significativas
[4]Quince pacientes que no tenían evaluación del compromiso ganglionar axilar fueron excluidas (7 en grupo de terapia combinada, 4 en grupo trastuzumab y 4 en grupo lapatinib)
[5]139 pacientes valoradas.
[6] OR no reportado. Proporción de pacientes con ganglio negativo en grupo trastuzumab no reportada. No diferencias estadísticamente significativas entre grupos. p=0.14.
[7] OR calculado a partir de datos crudos.

TABLA 6.61. Perfil de evidencia terapia antiHER2 en neoadyuvancia, estudio "Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere):a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial"

Estudio: Effi cacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, infl ammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere):a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial(152)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase II
Autor y fecha de publicación: Gianni y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo	Terapia antiHER2 neoadyuvante Grupo A : Trastuzumab mas docetaxel Grupo B: Pertuzumab, Trastuzumab y docetaxel. Grupo C: Pertuzumab mas Trastuzumab Grupo D: Pertuzumab	1.Respuesta patológica completa	Ensayo clínico Fase II,multicéntrico,abierto. Ingresaron mujeres con cáncer de mama HER2 positivo con cáncer de mama operable (T2-3,N2-3,M 0 o T4a-c con cualquier N,M0) o cáncer inflamatorio (T4d,cualquier N,M0),tumores primarios de mas de 2 cm que no hubieran recibido previamente terapia anti cáncer. ECOG 0-1,FEVI 55% o mayor. Se excluyeron pacientes con cáncer metatásico. O pacientes con alteración de función renal,hepática,cardiaca,embarazo. Las pacientes recibieron 4 ciclos de neoadyuvancia: Grupo A (n 107) : Trastuzumab mas docetaxel. Grupo B (n 107): Pertuzumab,Trastuzumab y docetaxel. Grupo C (n 107):Pertuzumab mas Trastuzumab Grupo D (n 96) :Pertuzumab mas docetaxel Dosis y administración: Trastuzumab 8 mg/kg dosis de carga, seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas Pertuzumab se administró con dosis de carga 840 mg, seguido por 420 mg cada 3 semanas. Docetaxel se administró 75 mg/m², escalando dosis, hasta 100 mg/m² cada 3 semanas si se toleraba. El estudio fue planeado como un ensayo fase II con el objetivo de hacer estimaciones preliminares de las asociaciones entre los tratamientos experimentales. Se fijó un nivel alfa de 20%*, en cambio del nivel utilizado de manera convencional 5%. El aumentar el error tipo 1 puede conducir a aceptar diferencias cuando	No se realiza evaluación con GRADE.*

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
	mas docetaxel		no existen. Interpretación de resultados con precaución. No es claro por qué la descripción de resultados presenta intervalos de confianza del 95%. No se realiza evaluación con GRADE por considerar que todos los desenlaces pueden estar afectados por el nivel alfa predeterminado.	
			Tasa de respuesta patológica	
			Grupo B pertuzumab y trastuzumab mas docetaxel(49 /107); 45·8% IC95%36·1–55·7 Grupo A trastuzumab más docetaxel (31 / 107); 29·0%IC 95% 20·6–38·5; p=0·0141). Grupo D pertuzumab más docetaxel (23 /96);24·0%IC 95% 15·8–33·7) Grupo C pertuzumab más trastuzuma (18 / 107) ;16·8%IC 95% 10·3–25·3	
			Eventos adversos	
			Los eventos adversos más comunes Grado 3 y 4 fueron Neutropenia Grupo A: (61 / 107 mujeres) 57% Grupo B: (48/ 107 mujeres) 44.8% Grupo C: (1/108 mujeres) 9.2% Grupo D: (52 /94 mujeres) 5.3% Neutropenia Febril Grupo A: 8 casos Grupo B: 9 casos Grupo C: ningún caso Grupo D: 7 casos Leucopenia Grupo A: 13 casos Grupo B: 5 casos Grupo C: ningún caso Grupo D: 7 casos El número de eventos adversos serios fue similar en los grupos A,B y D (15 a 20 eventos serios por grupo,10% a 17% de las pacientes)	

TABLA 6.62. Perfil de evidencia terapia antiHER2 en neoadyuvancia, estudio "Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study"

Estudio: Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study(153)

Tipo de estudio: Estudio observacional
Autor y fecha de publicación: Untch y cols., 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER 2 positivo	Terapia neoadyuvante con quimioterapia mas trastuzumab	1.Respuesta patológica completa	Seguimiento de una cohorte de pacientes con cáncer de mama operable o localmente avanzado(T3 o T4), con receptor hormonal positivo o negativo pero con compromiso de ganglios linfáticos. Las pacientes debían tener FEVI ≥ 55%. Recibieron tratamiento neoadyuvante con 4 ciclos deepirubicina/cyclofosfamida, seguido de 4 ciclos de docetaxel cono sin capecitabine y trastuzumab 6 mg/kg (con dosis de carga de 8 mg/kg) cada 3 semanas Las pacientes HER 2 negativo tratadas en el mismo estudio con la misma quimioterapia pero sin Trastuzumab se usaron como grupo de referencia. Participaron445 pacientes HER 2 positivo y 1050 pacientes HER 2 negativo. Grupo control no tiene características basales similares, corresponde a población de mujeres con cancer de mama HER2 negativo. Grupo control tiene mayor proporción de tumores unifocales, mayor proporción de pacientes sin compromiso ganglionar , mayor frecuencia de cancer lobulillar invasivo, mayor proporción de mujeres receptor hormonal negativo.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Tasa de respuesta patológica completa	
			Grupo HER 2 positivo:Quimioterapia neoadyuvante mas trastuzumab tasa de respuesta31.7% Grupo HER 2 negativo: Quimioterapia neoadyuvantesin Trastuzumab, tasa de respuesta 15.7%	

TABLA 6.63. Perfil de evidencia GRADE comparando terapiaantiHER2 neoadyuvante trastuzumab mas quimioterapia basada en esquema antraciclina taxano versus quimioterapia neoadyuvante esquema antraciclina taxano (Estudio observacional Gepar Quattro; Untch y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab mas quimioterapia neoadyuvante basada en esquema antraciclina taxano	Quimioterapia neoadyuvante esquema antraciclina taxano	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa (No evidencia microscópica de células tumorales residuales en la mama y ganglios linfáticos.)												
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	141/445 (31.7%)[2]	165/1050 (15.7%)[2]	RR 2.02 (1.66 - 2.45)[3]	160 más por 1000 (de 104 más a 228 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama (Procedimiento quirúrgico final tumorectomía, segmentectomía o cuadrantectomía.)												
1	Estudios	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	282/445	679/1050	RR 0.98	13 menos	⊕OOO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab mas quimioterapia neoadyuvante basada en esquema antraciclina taxano	Quimioterapia neoadyuvante esquema antraciclina taxano	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	observacionales						(63.4%)	(64.7%)	(0.90 - 1.07)[3]	por 1000 (de 65 menos a 45 más)	MUY BAJA	
Neutropenia febril												
1	Estudios observacionales	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	44/449 (9.8%)	61/1046 (5.8%)	RR 1.68 (1.16 - 2.44)[3]	40 más por 1000 (de 9 más a 84 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

1Estudio no aleatorizado. Grupo control no tiene características basales similares, corresponde a población de mujeres con cancer de mama HER2 negativo. Grupo control tiene mayor proporción de tumores unifocales, mayor proporción de pacientes sin compromiso ganglionar , mayor frecuencia de cancer lobulillar invasivo, mayor proporción de mujeres receptor hormonal negativo.
2El reporte del desenlace primario incluye pacientes sin tumor residual en la mama pero con compromiso ganglionar.
3RR calculado a partir de datos crudos. No provisto por el estudio.

TABLA 6.64. Perfil de evidencia terapia antiHER2 en neoadyuvancia, estudio "Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups"

Estudio: Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups(154).
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase II.
Autor y fecha de publicación: Untch y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano HER 2 positivo.	Quimioterapia neoadyuvante seguido de paclitaxel cada 3 semanas yTrastuzumab.	1.Respuesta patológica completa (no evidencia de tumor invasivo	Estudio multicéntrico, no aleatorizado, prospectivo.Fase II.Cohorte de pacientes expuestas a quimioterapia neoadyuvante con antraciclina taxanos más paclitaxel y trastuzumab. Ingresaron pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo,tumores de 2 cm por clínica o por ultrasonido o cáncer inflamatorio.ECOG 2 con adecuada función cardiaca ,FEVI normal, función renal,hepática y hematológica normales. Se excluyeron pacientes con lesiones metastásicas.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
	No grupo comparador	residual en la mama ni en tejido linfático) 2.Supervivencia global 3.Supervivencia libre de enfermedad	Administración de quimioterapia neoadyuvante esquema epirubicina mas ciclofosfamidaseguido de4 ciclos de paclitaxel cada 3 semanas ytrastuzumab (6 mg/kg) .La terapia con trastuzumab se continuódespués de la cirugía hasta completar un año de tratamiento Seguimiento a 3 años de 312 pacientes con para evaluar supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Realiza análisis comparativo entre quienes tuvieron respuesta patológica completa al momento de la cirugía y quiénes no. La función cardiaca se monitorizó cada 3 meses durante el período de adyuvancia con trastuzumab Proporción de pacientes con estadioclínico tumoralT1 a T383.8% , T4 16.2%.	evidencia GRADE.
			Respuesta patológica completa	
			Tasa de respuesta patológica completa (84/217),38.1% ,IC 95% 32.2 -45.2. Respuesta patológica completa sin compromiso de tumor invasivo o no invasivo en el especimen de la mama y axila removido (49/217)22.6%	
			Otros desenlaces	
			Cirugía conservadora (141/217)65% Respuesta clínica completa de la mama (55/217)28% **Supervivencia libre de enfermedada 3 años** 77.9%. **Análisis Multivariado** Respuesta patológica completa después dequimioterapia neoadyuvante mas trastuzumabHR 2.49, IC 95% 1.22- 5.08, p=0.013. **Análisis Univariado** <u>Supervivencia libre de enfermedad según respuesta patológica</u> • pacientes con respuesta patológica completa (74/84) 88.1%. • pacientes sin respuesta patológica completa(95/173) 71.4%. HR 2.73, IC 95% 1.36- 5.49; p= 0.0033 (estad´pisticamente significativo). <u>Supervivencia libre de enfermedad según estadio clínico tumoral</u> T1-T3 vs T4: HR 2.73 (IC 95% 1.36 -5.49), p=0.0048. <u>Supervivencia libre de enfermedad segúnestatus del receptor hormonal</u> HR 1.16(IC 95% 0.65-2.06, p=0.619) <u>Supervivencia libre de enfermedad segúncategoría de</u>edad < 40 años, ≥40 años HR 1.22(IC95% 0.60-2.44), p=0.586. **Supervivencia global a 3 años84.9%** <u>Supervivencia global según respuesta patológica</u>	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			• pacientes con respuesta patológica completa (3muertes/84) 96.3%. • pacientes sin respuesta patológica completa(20 muertes/133) 85%. p= 0.007 **Adherencia.** 7.3% (16/217)suspendieron tratamiento antes de la cirugía. 201 pacientes completaronlos 8 regímenes de quimioterapia planeados. **Eventos adversos hematológicos** Neutropenia grado 3 y 448.4%, Leucopenia 40.9% **No hematológicos** Cardiotoxicidad 3.7%	

TABLA6.65. Perfil de evidencia GRADE de terapia antiHER2 neoadyuvante con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina-taxano más trastuzumab (Ensayo clínico fase II TECHNO trial; Untch y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina-taxano más trastuzumab	No grupo control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa (seguimiento mediano 41 meses; evaluado como (no evidencia de tumor invasivo residual en la mama ni en tejido linfático)												
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	84/217 (38.7%)	NA	IC 95% (32.2 - 45.2)	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad según respuesta patológica (seguimiento mediano 41 meses; evaluado como no evidencia de tumor invasivo residual en la mama ni en tejido linfático) Comparación pacientes con tasa de respuesta patológica versus pacientes sin repuesta patológica												
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Fuerte asociación[1]	74/84 (88.1%)	95/133 (71.4%)	HR 2.49 (1.22 - 5.1)[2]	24 más por 100 (de 7 más a 28 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia Global según respuesta patológica completa (seguimiento mediano 41 meses; evaluado como (no evidencia de tumor invasivo residual en la mama ni en tejido linfático)												
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Fuerte asociación[3]	NR	NR	HR 4.9 (1.4 - 17.4)[2,3]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neutropenia Grado 3 y 4 (seguimiento mediano 41 meses)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina-taxano más trastuzumab	No grupo control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Incidencia de neutropenia (48.4%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cardiotoxicidad (seguimiento mediano 41 meses)												
1	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Incidencia de cardiotoxicidad (3.7%)	NA	NA	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]HR 2.5, IC 95% 1.2-5.1.
[2]Analisis multivariado.
[3]HR 4.9, IC 95% 1.4-17.4.

TABLA 6.66. Perfil de evidencia terapia antiHER2 en neoadyuvancia, estudio "Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis"

Estudio: Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis(155)
Tipo de estudio: Revisión sistemática y Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Valachis y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo	Trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta patológica completa Objetivo secundario	Objetivo de la revisión evaluar el papel del Trastuzumab asociado a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo .Incluyó estudios Fase III y Fase II. Comparador quimioterapia sola como terapia neoadyuvante. La revisión sistemática actualizó la búsqueda en julio de 2010. En total se analizaron 515 pacientes; 259 aleatorizados a Trastuzumab mas quimioterapia y 256 a solo quimioterapia. Estudios incluídos: Buzdar y cols., 2005 y 2007 (157, 158),H2269s; Chang y cols.,2010 (159),ABCSG-24,Steger y cols., 2009 (160)NOAH;Gianniy cols., 2010(161),Pierga y cols 2010(162).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		1.Tasa de cirugía conservadora de la mama 2.toxicidad grado 3 y 4	Limitaciones del metanálisis: El número de estudios y de pacientes (relativamente pequeño) podría afectar los resultados y por eende el poder del metanálisis. Las definiciones de respuesta patológica completa no están estabdarizadas, diferentes estudios con diferentes definiciones. Estudios primarios no describen apropiadamente datos de caracterización de las pacientes (edad, estado de menopausia, compromiso ganglionar, estado de receptor hormonal), no se pudo realizar analizar análisis de subgrupos. El seguimiento de los estudios incluídos es relativamente corto 3.5 años No permite evaluar el beneficio potencial de la administración de Trastuzumab neoadyuvante en desenlaces de supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad Los autores concluyen que la adición de Trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante mejora la probabilidad de respuesta patológica completa sin aumentar la toxicidad. El Trastuzumab no incrementó la incidencia de neutropenia, neutropenia febril ni eventos cardiacos adversos.	
			Respuesta patológica completa	
			Resultados a favor de Trastuzumab trastuzumab mas quimioterapia RR 1.85, IC 95% : 1.39- 2.46; P<0.001	

TABLA 6.67. Perfil de evidencia GRADE comparando terapiaantiHER2 neoadyuvante trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante versus quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Valachis y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante	Qumioterapia neoadyuvante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica completa (assessed with: Diferentes definiciones en los estudio. Dos estudios la definieron como no evidencia de cáncer invasivo residual tanto en la mama como en la axila. Dos estudios no tenían clara definición. Un estudio reporta por separado la tasa de respuesta patológica en tejido mamario y en la axila. Basados e n el protocolo del metaanálisis se reportó la combinación de tejido mamario y axila.)												
5	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	99/259 (38.2%)	53/256 (20.7%)	RR 1.85 (1.39 - 2.46)[2]	18 más por 100 (de 8 más a 30 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cirugía conservadora de la mama												
4[3]	Ensayos	No	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	79/142	80/138	RR 0.98	1 menos	⊕⊕⊕O	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante	Qumioterapia neoadyuvante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados	serio					(55.6%)	(58%)	(0.80 - 1.19)[5]	por 100 (de 12 menos a 11 más)	MODERADA	
Neutropenia (Grado III y IV)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna	40/202 (19.8%)	37/195 (19%)	RR 0.95 (0.45 - 2.03)[7]	1 menos por 100 (de 10 menos a 20 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Neutropenia febril												
3	Ensayos aleatorizados	No Serio	No seria	No serias	Seria[8]	Ninguna	15/202 (7.4%)	13/195 (6.7%)	RR 1.02 (0.53 - 1.94)[9]	1 más por 1000 (de 31 menos a 63 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Eventos cardiacos adversos												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[10]	Ninguna	22/240 (9.2%)	18/246 (7.3%)	RR 1.16 (0.66 - 2.06)[11]	1 más por 100 (de 2 menos a 8 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Falla cardiaca congestiva												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[12]	Ninguna	2/217 (0.92%)	0/209 (0%)	NC[13]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Muertes relacionadas con el tratamiento												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[14]	Ninguna	0/100 (0%)[15]	0/91 (0%)[15]	NC[13]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Poder del metaanálisis puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño Total población de estudio trastuzumab:259. grupo control n:256. Total de eventos en grupo trastuzumab:99. Total eventos grupo control: 53.
[2]Valor p< 0.001. Prueba de heterogeneidad valor p 0.53. I^2 =0%
[3]4 estudios. 280 pacientes.
[4]Poder para evaluar el desenlace puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño.Total población de estudio trastuzumab:142. grupo control 138. Total de eventos en grupo trastuzumab:79. Total eventos grupo control: 80.
[5]Valor p=0.82. Prueba de heterogeneidad valor p=0.75. I^2=0%
[6]Poder para evaluar el desenlace puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño.Total población de estudio trastuzumab:202. grupo control 195. Total de

eventos en grupo trastuzumab:40 Total eventos grupo control: 37
[7]Valor p=0.12. Prueba de heterogeneidad I^2 0%
[8]Poder para evaluar el desenlace puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño.Total población de estudio trastuzumab:202. grupo control 195. Total de eventos en grupo trastuzumab:15 Total eventos grupo control: 13
[9]Valor p=0.96. Prueba de heterogeneidad I^2 0%.
[10]Poder para evaluar el desenlace puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño.Total población de estudio trastuzumab:240. grupo control 246. Total de eventos en grupo trastuzumab:22 Total eventos grupo control: 18
[11]Valor p=0.61. Prueba de heterogeneidad I^2 0%.
[12]Poder para evaluar el desenlace puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño.Total población de estudio trastuzumab:217. grupo control 209. Total de eventos en grupo trastuzumab:2 Total eventos grupo control: 0
[13]RR No calculado. Prueba de heterogeneidad I^2 no calculado.
[14]Poder para evaluar el desenlace puede estar comprometido por incluir pocos estudios con tamaño de muestra pequeño.Total población de estudio trastuzumab:191. grupo control 100. No se registraron eventos.
[15]No se reportaron eventos.

TABLA 6.68. Perfil de evidencia terapia antiHER2 en neoadyuvancia, estudio "Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials"

Estudio: Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials (156).
Tipo de estudio: Revisión sistemática y Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Petrelli y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientescon cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER 2 positivo.	Trastuzumab mas quimioterapia neoadyuvantebasada en esquema antraciclina-taxano comparada con Quimioterapia neoadyuvante basada en esquema antraciclina-taxano.	1.Respuesta patológica completa 2.Supervivencia libre de enfermedad 3.Supervivencia global 4.Cardiotoxicidad	Metanálisis de 2 estudios: Buzdar y cols., 2005, 2007 (157, 158) y el estudio NOAH,Gianni y cols., 2010(161) Total pacientes para análisis 277. <u>Protocolo en estudio Buzdar</u>: Pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado Trastuzumab concomitante con la quimioterapia neoadyuvante. Cada paciente recibió 4 ciclos de paclitaxel a 225 mg/mt2IV (dosis administrada en 24 horas) a intervalos de 3 semanasseguido de 4 ciclos de FEC. El trastuzumab se administró IV a dosis de4 mg/kg el día 1 del primer ciclo de paclitaxel y continuaron dosis de2 mg/kg semanaIIV(infusión en 30 mn) durante24 semanas. La dosis de paclitaxel se redujoa la mitaden presencia de neurotoxicidad grado 3. <u>Estudio NOAH</u> Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Participantesasignadas a recibir trastuzumab, recibieron dosis de carga de 8 mg/kg IV (infusión 90 mn)seguida de 10 ciclosde 6 mg/kg (infusión en30 min) cada 3 semanasdurante la quimioterapia. Se podía administrar trastuzumab cada 4 semanas durante la quimioterapia con ciclofosfamida,metotrexate y fluoracilo. Se administraron ciclos adicionales detrastuzumabdespués de la cirugíaantes o durante la radioterapiahasta completar 1 año de tratamiento	
			Tasa de respuesta patológica completa	
			Resultados a favor de trastuzumab RR 2.07,IC95% 1.41-3.03 (estadísticamente significativo)	

TABLA 6.69.Perfil de evidencia GRADE comparando terapiaantiHER2 neoadyuvante trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina taxano versusquimioterapia neoadyuvante esquema antraciclina taxano en pacientes con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Petrelli y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab concomitante con quimioterapia neoadyuvante régimen basado en antraciclina-taxano.	Quimioterapia neoadyuvante sola basada en esquema antraciclina taxano	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Respuesta patológica complete (Buzdar, NOAH)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	60/140 (42.9%)	28/137 (20.4%)	RR 2.07 (1.41 - 3.03)[3]	22 más por 100 (de 8 más a 41 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaída. (seguimiento mediano median 3 años) (Buzdar, NOAH)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[4]	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	36/140 (25.7%)	54/137 (39.4%)	RR 0.67 (0.48 - 0.94)[5]	13 menos por 100 (de 2 menos a 20 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (Seguimiento mediano 3 años) (Buzdar, NOAH)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[4]	Seria[2]	No serias	Seria[6]	Ninguna	18/140 (12.9%)	27/137 (19.7%)	RR 0.67 (0.39 - 1.15)[7]	7 menos por 100 (de 12 menos a 3 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cardiotoxicidad												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab concomitante con quimioterapia neoadyuvante régimen basado en antraciclina-taxano.	Quimioterapia neoadyuvante sola basada en esquema antraciclina taxano	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	Seria[8]	Ninguna	20/138 (14.5%)	17/132 (12.9%)	RR 1.09 (0.60 - 1.98)[9]	12 más por 1000 (de 52 menos a 126 más)	⊕⊕OO BAJA	

[1]2 estudios. 277 pacientes.
[2]Pruebas de heterogeneidad tienen bajo poder cuando el número de estudios es reducido o cuando los estudios son de pequeño tamaño. Estudio puede no reportar heterogeneidad estadística pero no significa que no exista.
[3]Valor p=0.0002. Prueba de heterogeneidad valor p=0.63. I^2 =0%.
[4]Estudios no son clínicamente homogéneos. Pacientes del estudio NOAH recibieron trastuzumab en neoadyuvancia y adyuvancia hasta completar 1 año. Este tratamiento puede modificar el desenlace supervivencia libre de recaída y supervivencia global. El estudio Buzdar administró trastuzumab concomitante con quimioterapia solo por 24 semanas.
[5]Valor p=0.02. Prueba de heterogeneidad valor p=0.22. I^2 =32%.
[6]IC 95% muestra no efecto. Límite inferior supera el 25%.
[7]Valor p=0.15. Prueba de heterogeneidad valor p=0.57. I^2=0%.
[8]IC 95% muestra no efecto. Límite inferior y superior superan el 25%.
[9]Valor p=0.77. Prueba de heterogeneidad valor p=0.89. I^2 0%.

Quimioterapia adyuvante

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano	Quimioterapia adyuvante, antraciclinas y taxanos	Otros regímenesde quimioterapia adyuvante	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Eventos adversos (7)

TABLA 6.70. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment"

Guía: Breast cancer (early and locally advanced):diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008

Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
Pacientes con cáncer de mama temprano	Quimioterapia adyuvante	Supervivencia global (9) Supervivencia libre de enfermedad (9)	Ofrecer Docetaxel a pacientes con cáncer de mamatemprano con ganglios linfáticos positivos como parte de un régimen de quimioterapia. Adyuvante. No ofrecer Paclitaxel comotratamiento adyuvante para cáncer de mama temprano con ganglioslinfáticos positivos.	**Resúmen de la evidencia**	
				Existe un volumen considerable de evidencia de alta calidad que evalúa la efectividad clínica y costoefectividad del docetaxel y el paclitaxel para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano. La evidencia incluye la revisión de Ferguson y cols., 2007(163); laevaluación de tecnología sanitariade Ward y cols., 2007(164);y el meta-análisis de De Laurentiis y cols., 2008(165);un análisis de datos agrupados Bria y cols., 2006(166); dos ensayos clínicos Kummel y cols., 2006(167); Piedbois y cols., 2007(168) y un resumen de un ensayo clínico Ellis y cols., 2007 (169). Los estudios que reportan supervivencia global (Ferguson y cols., 2007; Ward y cols., 2007(163, 164)) mostraron que los taxanos mejoran la supervivencia global. El metanálisis y el análisis de datos agrupados (De Laurentiis y cols., 2008(165) y Bria y cols., 2006(166)) también mostró mejorías significativas en la supervivencia global con los taxanos comparado con los tratamientos control. El resumen del TACT (taxotere como quimioterapia adyuvante) (Ellis y cols., 2007) encontró una diferencia no significativa entre el docetaxel y el brazo de quimioterapia control. La supervivencia libre de enfermedad mostró mejoría con los taxanos (Ferguson y cols., 2007(163) y Ward y cols., 2007(164)). El meta-análisis y el análisis de datos agrupados (De Laurentiis y cols., 2008(165) y Bria y cols., 2006(166)) también mostró diferencias significativas con los taxanos comparado con los tratamientos control en supervivencia libre de enfermedad. El estudio TACT (Ellis y cols., 2007) encontró una diferencia no significativa en supervivencia libre de enfermedad con aquellos en el grupo de docetaxel y aquellos en el grupo control. La neutropenia y la neutropenia febril fueron identificados con	Ferguson 1++ Ward 1++ De laurentis 1++ Bria 1.No descrita. Kummel 1+ Piedbois 1+ Ellis. No descrita. Sparano. No descrita

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				mayor frecuencia en el grupo de docetaxel que en el grupo control. En estudios donde se reportó la calidad de vida, las reducciones de ésta asociadas con el tratamiento fueron más altas con el docetaxel que en los grupos control. Con el paclitaxel no hubo diferencias significativas comparadas con el grupo control. La evaluación de tecnología (Ward y cols., 2007(164)) señala que los comparadores usados en muchos estudios restringen la generalización de los resultados al no estar de acuerdo con los estándares actuales de cuidado en el Reino Unido por razones como pocos ciclos de quimioterapia o uso de doxorubicina en lugar de epirubicina. Otro estudio publicado comparó la eficacia del paclitaxel y del docetaxel administrados semanalmente o cada 3 semanas en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama (Sparano y cols., 2008(170)). Todos recibieron 4 ciclos de doxorubicina IV y ciclofosfamida, cada uno de los cuatro grupos fue seguido por paclitaxel o docetaxel (175mg/m2) en intervalos de 3 semanas por 4 ciclos o en intervalos de una semana por 12 ciclos (80mg/m2). La supervivencia libre de enfermedad fue mayor en aquellas pacientes que recibieron paclitaxel cada 3 semanas comparado con quienes lo recibieron semanalmente, y en las que recibieron docetaxel cada 3 semanas, además no hubo diferencias significativas con el docetaxel semanal. Para la supervivencia global, se encontró una supervivencia mayor en pacientes que recibieron paclitaxel cada 3 semanas comparado con quienes recibieron paclitaxel semanal y no hubo diferencias significativas con el docetaxel semanal o el docetaxel administrado 3 veces a la semana. Pacientes con enfermedad HER2-negativa a quienes se les administró paclitaxel semanalmente mejoraron la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. No se observaron diferencias significativas en otros grupos.	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				Los Metaanálisis de experimentos clínicos del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) han indicado que la quimioterapia adyuvante está asociada con reducción en el riesgo de recaída y muerte en mujeres con cáncer de mama temprano (EBCTCG, 2005(171)). Esta reducción en el riesgo depende la edad al momento del diagnostico pero es independiente del pronóstico. Las estimaciones del beneficio de la quimioterapia adyuvante están basadas en la edad de la paciente y el pronóstico derivado de las características patológicas. Herramientas como Adjuvant! Online permiten una estimación del pronostico a partir del cual se puede estimar el beneficio de la quimioterapia en términos de reducción del riesgo de recaída y muerte, basado en los resultados del metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Los regímenes que contienen antraciclinas han sido utilizados rutinariamente en el escenario de la adyuvancia. Resultados de diferentes experimentos clínicos con diferentes clases de taxanos han llevado a la recomendación de docetaxel, administrado simultáneamente con doxorubicina y ciclofosfamida en el tratamiento de cáncer de mama temprano con ganglios positivos (NICE 2006). Algunos estudios posteriores han mostrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global con el uso secuencial de taxanos. El uso de paclitaxel semanal ha mostrado eficacia similar al docetaxel.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.71. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante em cáncer de mama temprano, estudio "Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials"

En la actualizacion se hizo énfasis en taxanos. El beneficio de antraciclinas yaestá suficientemente documentado. Se incluyeron el metanálisis de Ginés y cols,2011(172) y se analizó el subgrupo que compara quimioterapia con taxanos con quimioterapia sin taxanos el EBCTCG,2012(173). Se citan los resultados del metanálisis de Ferguson y cols actualizado en 2010, sin cambio en las conclusiones presentadas en la publicación 2007(163)

Estudio: Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials(172)
Tipo de estudio: Revisión sistemática y Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Ginés y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cancer de mama no metastasico	1.Quimioterapia que contenga taxanos(docetaxel o paclitaxel). 2. Quimioterapia con taxanosen ambos brazos del tratamiento administrados despues de la cirugia, evalúa la manera optima de adminsitrar taxanos pero este analisis no se incluye en el metaanalisis.	1.Supervivencia libre de enfermedad 2.Supervivencia global	Fecha de búsquedaEnero 1998Diciembre de 2009 17experimentos incluidos en el metaanalisis (10 con docetaxel y 7 con paclitaxel): 1.**Antarciclinas versus antraciclinasmas taxanos** BCIRG 001,ECOG 2197,GEICAM 9805. 1.1.Administración simultánea con diferente duración de la quimioterapia GONO-MIG5,Kummel cols 2006. 1.2.Administración secuencial con duración igual o similar de la quimioterapia PACS 01,GEICAM9906,HeCOG 10/97,NCIC CTG MA.21,TACT,HORG,WSG/AGO AM02 1.3.Administración secuencial/simultáneo con duración de la quimioterapia igual o similar: BIG 02-98 1.4.Administración secuencial con diferente duración de la quimioterapia: CALB 9344,NSABP B28, TAXIT 26. 2. **Antarciclinas versus taxanos** USO 9735 30672 pacientes.(16176 pacientes en grupo con taxanos y 14496 en grupo control) La información que provee el estudio permite concluir que los estudios son clínicamente heterogéneos.Ciclos de tratamiento e intensidad diferente. Los autoreshacen mención de la heterogeneidad estadísticay justifican para el metanálisis del objetivo primario el uso de un modelo de efectos aleatorios. I ^{2}no reportado.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Supervivencia libre de enfermedad	
			OR 0.82, IC 95% 0.76-0.88, (estadísticamente significativo) resultados favorecen quimioterapia con taxanos	
			Supervivencia global	
			OR 0.83, IC 95% 0.74-0.86, (estadísticamente significativo)resultados favorecen quimioterapia con taxanos	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Subanálisis pacientes con ganglios positvos	
			OR 0.8, IC 95% 0.74-0.86,(estadísticamente significativo) resultados favorecen quimioterapia con taxanos	
			Comparación indirecta Docetaxel/ Paclitaxelen pacientes con ganglios positivos	
			OR 0.79 (IC 95% 0.63-0.98)(estadísticamente significativo)	

TABLA 6.72.Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia basada en taxanos versus quimioterapia sin taxanos en pacientes con cáncer de mama no metastásico (Revisión sistemática y Metanálisis; Ginés y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia con taxanos	Quimioterapia sin taxanos	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión. Modelo de efectos fijos (28568 pacientes)												
16	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.83 (0.78-0.88)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión. Estudios con docetaxel. Modelo de efectos aleatorios.												
10	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.80 (0.71 - 0.89)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión.Estudios con paclitaxel. Modelo de efectos aleatorios.												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.83 (0.76 to 0. 91)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global. Modelo de efectos fijos.												
17	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.85 (0.80 - 0.91)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global. Estudios con docetaxel. Modelo de efectos aleatorios.												
10	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.76 (0.65 to 0.89)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global. Estudios con paclitaxel. Modelo de efectos aleatorios												
6	Ensayos	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.89	NC	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia con taxanos	Quimioterapia sin taxanos	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados								(0.79 - 0.99)		MODERADA	
Supervivencia libre de progresión. Pacientes con ganglios positivos. Modelo de efectos aleatorios.												
11	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.80 (0.74 - 0.86)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global. Pacientes con ganglios positivos. Modelo de efectos aleatorios.												
11	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.79 (0.69 - 0.89)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]No se describe calidad de estudios primarios ni proceso riguroso de evaluación par.

TABLA 6.73. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante em cáncer de mama temprano, estudio "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials"

Estudio: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials(173)

Tipo de estudio: Metanálisis de datos individuales

Autor y fecha de publicación: EBCTCG, Peto y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cancer de mama no metastásico	Quimioterapia con taxanos comparada con quimioterapia sin taxanos. (Adyuvancia)	1.Mortalidad por cáncer de mama	Se realizó metanálisis de datos individuales de reportes previos entre 2005 y 2010 del EBCTCG. Todos los ensayos clínicos iniciaron entre el año 1973 y el 2003: 1. Régimen basado en taxanos comparado con regímen sin taxanos (datos de 33 experimentos,iniciaron entre 1994 y 2003) 2.Cualquierregímen basado en antraciclinas comparado con régimen estándar CMF o similar (20 experimentos, iniciaron entre 1978 y 1997).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
	El metanálisisrealiza 3 comparaciones A.Régimen de quimioterapia basad en taxanos versus control activo. B.Régimen basado en antraciclinas versus control activo. C.Quimioterapia versus control sin quimioterapia		3.Dosis altas versus dosis bajas de antraciclinas (seis experimentos, iniciaron entre 1985 y 1994. 4.Poliquimioterapia versus no quimioterapia adyuvante (64 experimentos, iniciaron entre 1973 y 19996, incluye 22 con diferentes regímenes de antraciclinas y 12 con régimen CMF o similar) Los datos de estudios con taxanos en seguimiento a largo plazo aún están en espera de ser publicados , estos estudios provienen de 2005 a 2010, aunque se incluyeron 33 (n=45 000), no se incluyeron 3 (n=7000; que iniciaron en 2003). Todos los otros análisis principales incluyen 99% o más de todos los pacientes en los estudios cerrados. Para la actualización se esta guía se hace énfasis en régimen con y sin taxanos	evidencia GRADE.
			Quimioterapia con taxanos comparada con quimioterapia sin taxanos	
			Experimentos que adicionan 4 ciclos separados de taxanos a un régimen fijo basado en antraciclinas muestarn reducción del 24% en el riesgo de morir por cáncer de mama RR 0·86, EE 0·04, two-sided P=0·0005). En experimentos que adicionan4 ciclos de taxanos balanceado en los controles con extensión de otros regímenes de medicamentos citotóxicos ,doblando la dosis de citotóxico (no taxano), , no se observaron diferencias significativas ,RR 0·94, EE 0·06, 2p=0·33	
			Otros hallazgos	
			En todos los metanálisis que incluyen regímenes basados en antraciclinas o taxanos, la reducción del riesgo no se afectó por variables como la edad,compromiso ganglionar,diámetro del tumor,grado de diferenciación,estado d ereceptor hormonal,uso de taxoxifeno.	

TABLA 6.74.Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia con taxanos versus quimioterapia sin taxanos en pacientes con cáncer de mama metastásico (Metanálisis de datos individuales; EBCTCG, Peto y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia con taxanos	Quimioterapia sin taxanos	Relativo (IC 95%)	Error Estándar		
Mortalidad por cáncer de mama												
No definido. 44000 pacientes	Ensayos aleatorizados	No serio[1]	No seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	2641/22128 (11.9%)	2968/22123 (13.4%)	Razón de tasas de muertes anuales 0.87	(EE0.027) p<0.00001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recaída temprana (antes de 5 años)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Quimioterapia con taxanos**	**Quimioterapia sin taxanos**	**Relativo (IC 95%)**	**Error Estándar**		
No definido. 44000 pacientes	Ensayos aleatorizados	No serio[1]	Seria[3]	No serias	No seria	Ninguna	3887/82612 (4.7%)	4441/81028 (5.5%)	Razón de tasas de recaída tempranao.85	(EE 0.022) p < 0.00001	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cualquier recaída												
No definido. 44000 pacientes	Ensayos aleatorizados	No serio[1]	Seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	4453/101060 (4.4%)	5033/99472 (5.1%)	Razón de tasas de cualquier recaídao.85	(EE 0.021) p < 0.00001	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]No se reporta evaluación de calidad de los estudios primarios.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p=0.7.
[3]Prueba de heterogeneidad valor p=0.02.
[4]Prueba de heterogeneidad valor p=0.04.

TABLA 6.75. Perfil de evidencia para quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano, estudio "Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer"

Estudio: Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer (163)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática y Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Ferguson y cols., 2007. Edición 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de Mama Operable estadios I a IIIa	Cualquier regímen que contenga taxanos	Objetivo Primario: 1.Supervivencia Global. Objetivo Secundario 1.Supervivencia libre de enfermedad	La publicación de 2007 se registra en la Guía NICE (1). L a revisión publicada en 2010 modificó los formatos de las tablas de evidencia,formatos GRADE. No se incluyen nuevos estudios. No se modifican las conclusiones. Unicamente incluyó experimentos clínicos que evaluaran taxanos en el escenario de la adyuvancia. de Mujeres de cualquier edad con histología confirmada de cáncer de mama operable (estadios I a IIIA). Comparaciones: 1.Regímen que contenga taxanos versus el mismo regímen sin taxanos. 2. Cualquier regímen que contenga taxanos versus cualquier regímen sin taxanos. 3. Cualquier regímen que contenga taxanos versus el mismo regímen con otro medicamento o medicamentos sustitutos de taxanos.	1++ NICE 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		2.Toxicidad 3.Calidad de vida.	Se permitió terapia hormonal si se administraba el mismo tratamiento a ambos grupos. Los taxanos utilizados fueron Docetaxel y Paclitaxel El metaanálisis incluyo 12 estudios. Once fueron tenidos en cuenta para analizar desenlace primario y secundario. Solo 7 tenían publicación completa y fueron calificados con bajo riesgo de sesgo. Demás publicaciones correspondían a resúmenes con riesgo moderado o riesgo bajo de sesgo. Aunque no se reporta heterogeneidad estadística, si se describe la heterogeneidad clínica entre estudios. Autores reconocen limitaciones de análisis de subgrupos por lo cual las conclusiones deben interpretarse con precaución. Aun quedan por resolver preguntas clínicas que exceden el objetivo de este estudio como la eficacia de los taxanos según el estado del receptor hormonal, eficacia de los taxanos en mujeres con más de 4 ganglios linfáticos axilares comprometidos y el papel del estado HER2.	
			Supervivencia Global	Edición 2010
			11 estudios. 18304 mujeresy 2483 eventos reportados(muertes) HR 0.81 (IC 95% 0.75-0.88. P<0.00001.Chi cuadrado de heterogeneidad 7.13, gl=10, P=0.71	⊕⊕⊕⊕ ALTA
			Supervivencia libre de enfermedad	
			11 estudios 19943 mujeres. 4800 eventos Diferentes definiciones de supervivencia libre de enfermedad entre los estudios. Supervivencia libre de evento(BIG 2-98) Supervivencia libre de progresion(Estudio ECTO) Supervivencia libre de recurrencia (Fin Her Study) Seguimiento 5 años. Seguimiento 5 años. HR 0.81,IC 95% 0.77-0.86, P<0.00001, Chi cuadrado de heterogeneidad 10.23, gl=10,P=0.42	⊕⊕⊕⊕ ALTA
			Calidad de vida	Edición 2010
			Diferentes instrumentos utilizados para la medición. Reapotada en 2 estudios, no encontraron diferencias significativas	
			Cardiotoxicidad	Edición 2010
			Seguimientode 43 a 69 meses. RR 0.9 IC 95% 0.53-1.54. Intervalo de confianza incluye la no diferencia,no decarta pequeño incremento.	⊕⊕⊕O MODERADA
			Neutopenia Febril	Edición 2010
			Seguimiento 36 a 62 meses. RR 2.32 IC 95% 1.1-4.49. (estadísticamente significativo)	⊕⊕⊕O MODERADA
			Náuseas y vómito	Edición 2010
			Seguimiento 36 a 62 meses. RR 0.58 IC 95% 0.42 -0-79 (estadísticamente significativo)	⊕⊕⊕⊕

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
				ALTA
			Análisis de subgrupo. Docetaxel	
			Docetaxel (7 estudios BCIRG 0.01,GIG 2-98, E2197, Fin Her, PACS 01,Taxit 216, US Oncology) Pacientes 9377 mujeres Supervivencia global: HR 0.76, IC 95%0.67-0.86, P,0.00001 Supervivencia libre de enfermedad Pacientes12264 mujeres.HR 0.8,IC 95% 0.74-0.87, P<0.00001 (estadísticamente significativo)	
			Análisis de subgrupo. Paclitaxel	
			Paclitaxel (5 estudios CALGB 9344, ecto,geicam9906, HeCOG,NSABP B-28) Supervivencia Global.Pacientes 8927 mujeres. HR 0.85,IC 95% 0.76-0.94,P<0.00001 Supervivencia libre de enfermedad.Pacientes7679 mujeres.HR 0.82,IC 95%0.76-0.89, P<0.00001 (estadísticamente significativo)	

Terapia hormonal adyuvante en Premenopausia

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes premenopáusicascon cáncer de mama receptor hormonal positivo	Tamoxifeno Tamoxifeno más ooforectomía Inhibidores de la aromatasa más ooferectomía Terapia hormonal mas agonistas LHRH	Combinaciones entre ellos	Supervivencia gobal (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Cáncer de mama contralateral (7) Efectos secundarios (7) Calidad de vida (7)

TABLA 6.76. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas com cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment"

La Guía NICE, 2009(1) presenta recomendaciones sobre la terapia hormonal adyuvante en premenopausia. La Guía del Instituto Nacional de Cancerología ESE (174) emitió recomendaciones basadas en evidencia y en consenso formal de expertos.

Guía: Breast cancer (early and locally advanced):diagnosis and treatment (1)

Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo	Terapia hormonal Ablación/supresión ovárica. LHRH,Ooforectomía, quimioterapia Comparción Qumioterapia con o sin tamoxifeno.	1.Supervivencia libre de enfermedad 2.supervivencia global 3.Calidad de vida 4.Cáncer de mama contralateral	1. No ofrecer ablación/supresión ovárica adyuvante a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama invasivo temprano ER-positivo quienes estén tratadas con tamoxifeno y, si está indicado, quimioterapia 2. Ofrecer ablación/supresión ovárica adyuvante adicional al tamoxifeno a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama invasivo temprano ER-positivo, quienes se les hayan ofrecido quimioterapia pero que decidieron no realizarla	Existegran volumen deevidencia proveniente de ensayos clínicos sobre la ablación ovárica y la supresión ovárica en mujeres con cáncer de mama temprano y numerosas revisiones sistemáticas de alta calidad. La literatura describe ampliamente 2 tipos de intervenciones: Ablación ovárica (con cirugía o radioterapia) o Supresión ovárica, utilizando agonistas LHRH, cada uno usado como adyuvante a la cirugía de la mama.	
				Ablación ovárica o supresión versus no manejo ovárico.	
				En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que es receptor hormonal positivo o desconocido, la ablación ovárica o la supresión produce beneficio e términos de recurrencia cunado se compara con no realizar tratamiento ovárico(47%y 52% respectivamente, p<0.0001) ,también se observa beneficio en mortalidad (40% and 44%, p<0.004), ambas evaluaciones de Desenlace con Seguimiento a15 años (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005(171)).	EBCTCG 1998 1+ EBCTCG2005 1+ Nomura 1- Thompson 2002 1+ Cuzick 1+ Sharma 1++ Kaufmann 1+
				Ablación ovárica y el papel de la quimioterapia	
				La evidencia mas reciente de un metanálisis de datos de pacientes individuales, sugiere que la ablación ovárica tiene beneficio en términos de recurrencia y supervivencia comparado con las mujeres que no reciben ablación ováricacon o sin quimioterapia(EBCTCG 2005(171)). Unmetanálisis mas antiguo realizado por el mismo grupo reporta que este beneficio existeen ausencia de quimioterapiapero no cuando se administra quimioterapia adyuvante. (EBCTCG 1998(175)). Los ensayos clínicos que no fueron incluidos en esta revision han mostrado equivalenciaentre la ablación ováricay a quimioterapia, con tamoxifeno utilizado en algunos brazos de los estudios, en terminosde	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				recurrencia a 10 años y suprevivencia (Nomura y cols., 1999; Thomson y cols., 2002). Un ensayo clínico no mostró ventaja en la adición de goserelin después de quimioterapia para los desenlaces supervivencia libre de evento, en pacientes receptor hormonal ngativo. (Kaufmanny cols., 2007(176)).	
				LHRHa versus no terapia sistémica	
				Un metanálisis relativamente pequeño (n=338) No encontró diferencias en la recurrencia ni en la Supervivencia al compareragonistas LHRH con la no administración d eterapia sistémica (Cuzicky cols., 2007(177)). Un ensayo clínico bien conducido en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama operable mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en seguimiento a 5 y 10 años al administrar tamoxifeno depues de la ooforectomía (Love y cols., 2008(178)).	Cuzick 1+ Love 1+
				LHRHa versus quimioterapia	
				Un metanálisis grande (n=3184)encontró que los agosnistas LHRH sonequivalents a la quimioterapia en términos de recurrencia y supervivencial (Cuzick y cols 2007(177)).	Cuzick 1+
				LHRHa mas tamoxifeno versus LHRH solo o tamoxifeno solo	
				La revisionCochrane (Sharma y cols., 2007(179)). Mostró ue la terapia combinadaLHRH mas tamoxifenoreduce la recurrencia y la mortalidad por cáncer de mama cmparada el tratamiento can cada una de las terapias solas.En contraste un metanálisis de datos individuales no encontró diferencias en la recurrencia o muerte después de la recurrencia al comparara LHRH mas tamoxifeno con tamoxifeno solo (Cuzicky cols., 2007(177)).	Sharma 1++ Cuzick 1+
				LHRHa con o sin tamoxifeno en adición a la quimioterapia	
				La evidencia de una revisionCochranenarrativa y un metanálisis de experimentos clínicos indica que el manejo	Sharma 1++ Cuzick 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				con agonistas LHRH con o sin tamoxifeno asociado a la quimioterapia reduce la recurrencia y la mortalidad por cancer de mama en mujeres premenopáusicas con tumores receptor hormonal positivo (Sharmay cols., 2007(179); Cuzicky cols., 2007(177)).	
				LHRHa cono sin tamoxifeno versus quimioterapia	
				La evidencia de una revisionCochranenarrativa y un metanálisis de experimentos clínicos indica que el manejo con agonistas LHRH con o sin tamoxifeno es tan efectivo como la quimioterapia parareducirla recurrencia y la mortalidad por cancer de mama en mujeres premenopáusicas con tumores receptor hormonal positivo(Sharmay cols., 2007(179); Cuzicky cols., 2007(177)).	Sharma 1++ Cuzick 1+
				Eventos adversos y calidad de vida	
				Tanto laablación como la supresión ovárica y la quimioterapia, tienen efectos adversos y pueden producir síntomas menopáusicos,incluyendo amenorrea(Brunty cols.,2004(180)Groenvoldy cols., 2006(181); Schmidy cols., 2007(182); Love y cols., 1999(183); Sharma y cols., 2007(179); Celio y cols., 2002(184).Un ensayo clínico en mujeres Vietnamitas comparó ooforectomía y tamoxifeno versus observación, el estudio reportó que la aparición de síntomas de menopausia se presentaron en los primeros 12 meses de iniciado el tratamiento (Love y cols., 1999(183)). Una revisión Cochrane cita ensayos que reportan eventos adversos mas severos con agosnistas LHRH mas tamoxifeno comparado con la administración de tamoxifeno solo (Sharma y cols., 2007(179)). La calidad de vida relacionada con la saludmuestra una tendencia a favor de la ablación ovárica o la supresión ovárica respecto a la quimioterapia.Los eventos adversos agudos son mas severos conla quimioterapia.Los síntomas menopáusicos oleadas de calor son mas	Schmid 1+ Groenvold 1- Love 1+ Sharma 1++ Celio 1-

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				marcados con la supresión o ablación ovárica que los producidos con quimioterapia y aparecen mas temprano. La amenorrea pude tener mayor duración después de la quimioterapia que con manejocon agonistas LHRH (Brunt y cols., 2004a; Groenvold y cols., 2006(181); Sharma y cols., 2007(179); Schmid y cols., 2007(182)). En unestudio la autoevaluación dela tolerabilidad por parte de las pacientes favoreció la terapia con agonistas LHRH sobre la quimioterapia con CMF durante los primeros 6 meses pero fue comparable en seguimiento a 2 años (Schmid y cols., 2007(182)).	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.77. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, GPC "Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvanteen pacientes con cáncer de mamareceptor hormonal positivo para Colombia"

Guía:	Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvanteen pacientes con cáncer de mamareceptor hormonal positivo para Colombia (174)
Autor y fecha de publicación:	Ministerio de laProtección Social,Instituto Nacional de Cancerología (INC), Noviembre de 2010
Fecha de búsqueda:	Diciembre de 2007
Lugar en el que se realizó:	Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo	Terapia hormonal Ablación/supresión ovárica. LHRH,Ooforectomía, quimioterapia Comparción Qumioterapia con o sin tamoxifeno.	1.Supervivencia libre de enfermedad 2.Supervivencia global 3.Calidad de vida 4.Cáncer de mama contralateral	1.En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo el tratamiento hormonal adyuvante recomendado es tamoxifeno por 5 años. Recomendación grado A. 2. En mujeres menores de 40 años que continúan premenopáusicas después de haber recibido quimioterapia adyuvante se puede considerar la ablación ovárica (médica, quirúrgica o actínica). Recomendación grado A.1+ 3.La decisión y la selección del tipo de ablación ovárica deben tomarse en conjunto con la paciente, teniendo en cuenta factores de riesgo, efectos colaterales, deseo de paridad, costos y disponibilidad del tratamiento. No existe evidencia suficiente que recomiende tener en cuenta el estado del receptor HER 2 para la selección del tratamiento hormonal adyuvante. En este grupo de pacientes se recomienda eltamoxifeno por 5 años. Recomendación grado D.	**GuíaManagement of early breast cancer (NHMRC)**	
				Poblacion blanco Mujeres con cancer de seno temprano* Fecha publicacion: Agosto de 2001. Fuente de financiación: The National Health and Medical Research Council (NHMRC) La revisión sistemática realizada en Oxford incluye datos de 12 de los 13 ensayos clínicos que comparan la ablaciónovárica con cirugía o radioterapia versusno tratamiento, o igual tratamiento sinablación. Durante 15 años se observó unamejoria significativa en el periodo libre derecurrencia (45% versus39%; p=0,007) y en lasobrevida total (52,4% versus46,2%; p=0,001) en el grupo que recibió ablación En mujeres >50 años la ablación ovárica puede ofrecer resultados similares a los obtenidos con tamoxifeno (nivel de evidencia I). La ablación ovárica no está indicada en mujeres posmenopausicas. Evidencia de un ensayo clinico, el cual muestra que la ablacion ovárica sola fue superior a la quimioterapia enmujeres premenopausicas con receptor de estrogenos positivo, mientras la quimioterapia fue superior si losreceptores fueron negativos (nivel de evidencia II). Los agonistas LHRH como el goserelin producen un estatus endocrino equivalente a la ooforectomia, pero reversible con la cesación de la terapia. Su uso y eficacia en el manejo del cancer de mama son sugeridos por resultados preliminares de ensayos clínicos recientes. La duracion óptima del tratamiento con goserelin no es conocida.	1++ 1+ 4
				Guía Management of breast cancer in women.SIGN	
				Fecha publicación: Diciembre de 2005 Organismo o grupo elaborador SIGN Poblacion blanco Mujeres con cancer de seno Fuente de financiacion Scottish Intercollegiate Guidelines	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Network La supresión ovárica y el tamoxifeno como tratamiento adyuvantes han mostrado mejorar la supervivencia a 5 años; igual, cuando son dados a una población para la cual el estatus de receptor de estrogenos es desconocido. Estos datos confirman que dichos tratamientos no son beneficiosos para pacientes cuyos tumores no expresanreceptores hormonales. La supresión ovárica ha mostrado ser tan efectiva como la quimioterapia CMF sola, ycuando es dada en combinacion con tamoxifeno es aun mas efectiva. La terapia endocrina sola nunca ha sidocomparada con los regímenes basados en antraciclinas o taxanos, que son ahora vistos como estándares. (nivel deEn cáncer de seno avanzado la adición de tamoxifeno a la supresión ovárica con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) mejorala tasa de respuesta y la supervivenciaglobal.	1++ 1+ 1+
				Guía Breast Cancer. Ministerio de Salud de Singapur	
				Fecha publicación2004 Organismo o grupo elaborador Ministerio de Salud de Singapur Poblacion blanco Mujeres con cancer de mama Fuente de financiacion Ministerio de Salud de Singapur Basados en una revisiÓn sistematica de la literatura, 5 años de tamoxifeno reducen el riesgo relativo de recurrencia y muerte en un 47% y un 26%, respectivamente. Tambien reducen a la mitad la incidencia de cáncer contralateral. Estos efectos son observados independientemente de la edad de la mujer, y de si es o no menopáusica. La evidencia actual sugiere que la duración óptima del tratamiento con tamoxifeno son 5 años.	1B

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				La ablación ovárica ha mostrado reducir el riesgo de recurrencia y muerte en mujeres >50 anos de edad con función ovárica conservada y cáncer receptor hormonal positivo. La magnitud del beneficio parece ser equivalente al demostrado por algunos regímenes de quimioterapia.	1B
				GuíaAdjuvant Systemic Therapy for Node-negative Breast Cancer (CCO)	
				Fecha publicacion : 2003 Organismo o grupo elaborador Cancer Ontario Población blanco Mujeres con cancer de seno con ganglios negativos. Fuente de financiacion Cancer Care Ontario, y el Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Metaanálisis con datos de pacientes individuales fueron actualizados en2001. Uno analizó los datos de 17.723 mujeres enroladas en 47 ensayos clínicos aleatorizados con seguimientos largos que evaluaban poliquimioterapia versus no quimioterapia. El otro se basa en los datos de 55 ensayos clínicos aleatorizados de tamoxifeno versus notamoxifeno, con un total de 37.099 participantes. La quimioterapia adyuvante reduce la tasa de recurrencia de la enfermedad (reducción relativa anual del 24% para elriesgo de recurrencia, comparada con no quimioterapia), y mejora la supervivencia (15% de reducción relativa del riesgo de morir) en mujeres con cáncer de seno. Las reducciones relativas en recurrencia y muerte fueron similares para los pacientes con ganglios negativos ypositivos.	No reportado
				Guía Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer(NBCC)	
				Fecha publicación2003 Organismo o grupo elaborador National Breast Cancer Centre Poblacion blanco Mujeres jóvenes con cáncer de seno temprano Fuente de financiacion The National Health and Medical	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Research Council (NHMRC) La terapia endocrina es recomendada para todas las mujeres de 35 años o mas jóvenes que tienen tumores receptor hormonal positivo, independientemente desi ellas estan recibiendo quimioterapia. El tratamiento hormonalcombinado (agonistas LHRH mas tamoxifeno) es superior, en terminos de duracion de la supervivencia, a los agonistas LHRH solos en mujeres con cáncer de mama avanzado.	 1 1

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.78. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women"

Estudio: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women
Tipo de estudio: Revisión sistemática
Autor y fecha de publicación: Goel y cols., 2009
Fecha de búsqueda: Febrero de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientespremenopáusicas con cáncer de mama temprano	Adyuvancia con agonistas LHRH	1.Supervivencia libre de recaída 2.Supervivencia global 3.Toxicidad 4. Calidad de vida	Revisisón sistemática actualiza la publicación de Sharma y cols (179) en la edición pero no cambian las conclusiones. Se incluyeron experimentos que presentaran cualquiera de las siguientes comparaciones a. Agonistas LHRH (brazo experimental) versus otro tratamiento. b. Agonistas LHRHmás anti-estrogeno (brazo experimental) versus otro tratamiento. c. Agonistas LHRH más quimioterapia (brazo experimental) versus otro tratamiento. d. Agosnitas LHRH más antiestrógenos + quimioterapia (brazo experimental)versus otro tratamiento	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Las pacientes de los estudios debían tener cáncer de mama temprano TNM estado 1 y 2. Se identificaron 14 ensayos clínicos con13000 mjeres premenopáusicas, la mayoría receptor hormonal positivo. No existesuficiente evidencia para evaluar elefecto de la adición de agonistas LHRH al manejo estándar actual de quimioterapia mas tamoxifeno La terapia hormonal con agonistas LHRH parece tener menos eventos adversos que la quimioterapia La duración óptima de la terapia con agonistas LHRHno es claro. Se identificaron 7 ensayos comparando agonistas LHRH (solos) con otros tratamientos. Noexiste suficiente evidencia para comparardirectamente agonistas LHRH con tamoxifeno. Cuatro de los ensayos clínicoscompararon agonistas LHRHcon quimioterapia. En mujeres receptor hormonal positivo, estos estudios no mostraron diferencias significativas en la recurrencia o muerte, pero los agonistasLHRH tuvieron menor frecuencia de eventos adversos Seis ensayos compararon agonistas LHRH combinados con tamoxifeno con otros tratamientos. No existe suficiente evidencia para comparar esta combinación con tamoxifeno solo. La asociación análogo LHRH más tamoxifeno puede reducir el riesgo de recurrencia de cáncer de mama pero no la mortalidad cuando se compara con agonista LHRH solo o la quimioterapia sola. No existe suficiente evidenciapara saber si la combinación de agonista LHRH mas un inhibidor de aromatasa tiene una efectividad mayorque la combinación agonista LHRH más tamoxifeno Tres estudios compararonla asociacón agonista LHRH yquimioterapia más tamoxifeno con quimioterapia sola. Se observó reducción en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama y posiblemente de muerte con la terapia combinada. El manejo estándar de cuidado en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano es el tamoxifeno por 5 años usualmente asociado a quimioterapia., Las mujeresque participaron en estos ensayosreuiqren Seguimiento a largo plazo para evaluarResultados después de 10 años d etratamiento. Se requiere mas investigación paraidentificar las diferencias entre los subtipos de análogos LHRH y para definir la duración del tratamiento con estos medicamentos y conocer si hace diferencia la duración en los resultados. No se conoce si hay diferencias importantes entre análogos LHRH y la ablación o supresió ovárica. No se realizó metanálisis por la variabilidad en los reportes de los estudios.	evidencia GRADE.

TABLA 6.79.Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Efectos secundarios, ZIPP												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	56%	17%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Riesgo de recurrencia, Soreide (seguimiento 88 mediano)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[3]	NR	NR	RR 1.10 (0.81 - 1.48)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muertes, Soreide (Seguimiento mediano 88 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[3]	NR	NR	RR 1.16 (0.8 - 1.69)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia, ZBCSG Trial B												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[4]			Seria[5]	Ninguna[3]	NR	NR	HR 0.87 (0.47 -1.63)	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global, ZBCSG Trial B												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[4]			Seria[5]	Ninguna[3]	NR	NR	HR 2.10 (0.38 - 11.49)	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[2]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra apreciable daño.
[3]El estudio fue calificado como B1 de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[4]La calificación de riesgo de sesgo fue B-No claro.
[5]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra apreciable beneficio y daño considerable.

TABLA 6.80.Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recurrencia, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	NR	NR	HR 1.22 (1.05 - 1.4)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia en pacientes ER+, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	NR	NR	HR 1.05 (0.88 - 1.24)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia en pacientes ER-, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	NR	NR	HR 1.64 (1.13 - 2.39)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia en pacientes con ER desconocido, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	NR	NR	HR 2 (1.07 - 3.75)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[1]	NR	NR	HR 1.15 (0.96 - 1.39)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes ER+, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	NR	NR	HR 0.94 (0.75 - 1.18)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes ER-, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	NR	NR	HR 1.83 (1.33 - 2.52)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes con ER desconocido, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[1]	NR	NR	HR 1.81 (0.81 - 4.05)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	42.6%	48%	NR	NR -	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Amenorrea, ZEBRA (seguimiento mediano 87 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	95%	59%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años, IBCSG VIII (seguimiento mediano 84 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[1]	79% (75-87)	82% (78-86)	RR 1.13 (0.83 - 1.53)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes ER+, IBCSG VIII (seguimiento mediano 84 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna[1]	81% (76-87)	81% (76-87)	RR 0.97 (0.66 - 1.42)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia, IBCSG VIII (seguimiento mediano 84 meses)												
1	Ensayo	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[1]	73% (64-81)	84% (71-91)	RR 1.52	NR	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado								(0.89 - 2.58)		MODERADA	
Toxicidad, IBCSG VIII (seguimiento mediano 84 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	4.7%	18.8%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años, TABLE (seguimiento mediano 69 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[4]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	63.9%	63.4%	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Amenorrea, TABLE (seguimiento mediano 69 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[4]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	95%	62%	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años, GABG-IV-A-93												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[4]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	85.0%	81.0%	HR 0.81 (0.56 - 1.17)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[2]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable.
[4]La calificación de riesgo de sesgo fue B-No claro.

TABLA 6.81.Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Tamoxifeno	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recurrencia, ZIPP (seguimiento mediano 66 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	73%	68%	HR 0.80 (0.69 - 0.82)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global, ZIPP (seguimiento mediano 66 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	86%	83%	HR 0.81 (0.67 - 0.99)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Efectos secundarios, ZIPP (seguimiento mediano 66 meses)												
1	Ensayo	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	65%	71%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Tamoxifeno	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado										ALTA	

[1]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.

TABLA 6.82. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus agonistas LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Tamoxifeno	Agonistas LHRH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de eventos, ZIPP (seguimiento mediano 66 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	NR	NR	HR 0.79 (0.68 - 0.92)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global, ZIPP (seguimiento mediano 66 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[1]	NR	NR	HR 0.83 (0.68 -1.02)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Efectos secundarios, ZIPP (seguimiento mediano 66 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	65%	56%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia, ECOG 5188 INT-0101 (seguimiento mediano 115 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	68%	60%	HR 0.73[4]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global, ECOG 5188 INT-0101 (seguimiento mediano 115 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	76%	73%	HR 0.91[5]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[2]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[3]La calificación de riesgo de sesgo fue B-No claro.
[4]$p<0.01$.
[5]$p=0.21$.

TABLA 6.83. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Tamoxifeno	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recurrencia, ABCSG 5 (seguimiento mediano 60 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	81%	76%	NR[3]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global, ABCSG 5 (seguimiento mediano 60 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	92%	90%	NR[4]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia, FASG 06 (seguimiento mediano 83 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	76%	72%	NR[5]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global, FASG 06 (seguimiento mediano 83 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	91%	88%	NR[6]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Amenorrea, FASG 06 (seguimiento mediano 83 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	100%	64%	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]La calificación de riesgo de sesgo fue B-No claro.
[2]El estudio fue calificado como B1 de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[3]P=0.037
[4]P=0.195
[5]P=0.13
[6]P=0.20

TABLA 6.84. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más inhibidores de aromatasa versus agonistas LHRH más tamoxifeno, en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH e ihnibidores de la aromatasa	Agonistas LHRH y Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad, ABCSG-12 (seguimiento mediano 48 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna[2]	72	65	HR 1.10 (0.78 - 2.53)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH e ihnibidores de la aromatasa	Agonistas LHRH y Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recuerrencia, ABCSG-12 (seguimiento mediano 48 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna[2]	NR	NR	HR 1.11 (0.8 - 1.56)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global, ABCSG-12 (seguimiento mediano 48 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna[2]	27	15	HR 1.80 (0.95 - 3.38)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable.
[2]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.

TABLA 6.85. Perfil de evidencia GRADEcomparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más quimioterapia versus agonistas LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Quimioterapia	Agonistas LHRH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años, IBCSG VIII (seguimiento mediano 84 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	87% (83-91)	79% (75-84)	RR 0.71 (0.52 - 0.99)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia libre de enfermedad en pacientes ER-, IBCSG VIII (seguimiento mediano 84 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	88% (82-94)	73% (64-81)	RR 0.49 (0.28 -0.87)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes ER+, IBCSG VIII (seguimiento mediano 84 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna[1]	86% (82-91)	81% (76-87)	RR 0.86 (0.56 - 1.26)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[2]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable.

TABLA 6.86. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más quimioterapia vresus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Quimioterapia	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recurrencia, ZIPP												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	73%	68%	HR 0.80 (0.69 to 0.82)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global, ZIPP												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	86%	83%	HR 0.81 (0.67 - 0.99)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia, ECOG 5188 INT-0101 (follow-up median 115 months)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	60%	57%	HR 0.93[3]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global, ECOG 5188 INT-0101 (follow-up median 115 months)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	73%	70%	HR 0.88[4]	NR-	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad, IBCSG VIII (follow-up median 84 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna[1]	NR	NR	RR 0.80 (0.57 - 1.11)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes ER+, IBCSG VIII (follow-up median 84 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna[1]	NR	NR	RR 0.80 (0.54 - 1.19)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes ER-, IBCSG VIII (follow-up median 84 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna[1]	NR	NR	RR 0.75 (0.4 - 1.39)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años, GABG-IV-A-93												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna[1]	71%	68%	HR 0.92 (0.7 - 1.21)	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global, GABG-IV-A-93												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[1]	86%	85%	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recurrencia en pacientes ER-, GABG-IV-A-93												
1	Ensayo	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna[1]	NR	NR	HR 1.01	NR	⊕⊕OO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Quimioterapia	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado								(0.72 - 1.42)		BAJA	
Supervivencia libre de recurrencia en pacientes ER+, GABG-IV-A-93												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna[1]	NR	NR	HR 0.77 (0.47 - 1.24)	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Intervalo libre de enfermedad, Pretoria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]			Seria[7]	Ninguna[8]	6.8 años	6.2 años	NR	NR	NR[9]	IMPORTANTE

[1]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[2]La calificación de riesgo de sesgo fue B-No claro.
[3]p=0.22
[4]p=0.14
[5]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[6]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable.
[7]Fueron reclutadas 148 pacientes.
[8]No se presenta evaluación de la calidad.
[9]No reportada la evaluación de la calidad por los autores de la revisión.

TABLA 6.87. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno más quimioterapia versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática; Goel y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Tamoxifeno y Quimioterapia	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de recurrencia, ECOG 5188 INT-0101 (follow-up median 115 months)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	68%	57%	NR[3]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global, ECOG 5188 INT-0101 (follow-up median 115 months)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	76%	70%	NR[3]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad, MAM 01 GOCSI (follow-up median 72 months)												
1	Ensayo	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna[4]	64%	53%	HR 0.74	NR	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH y Tamoxifeno y Quimioterapia	Quimoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado								(0.56 - 0.99)		ALTA	
Supervivencia global a 5 años, MAM 01 GOCSI (follow-up median 72 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna[4]	82%	80%	HR 0.84 (0.54 - 1.32)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]La calificación de riesgo de sesgo fue B-No claro.
[2]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[3]p=0.22
[4]El estudio fue calificado como A de acuerdo con la metodología MERGE modificada, es decir, es muy poco probable que los criterios que no se cumplieron alteren las conclusiones.
[5]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra apreciable beneficio y daño considerable.

TABLA 6.88. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62 month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial"

Estudio: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62 month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial(186)
Tipo de estudio: Ensayo clínico
Autor y fecha de publicación: Gnant y cols., 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cancer de mama no metastásico	Ácido zoledrónico asociado a terpia hormonal adyuvante goserelin mas tamoxifenoo goserelin masanastrazol	Objetivo primario 1.supervivencia libre de progresión Objetivo secundario 1.supervivencia libre de recaída	Ensayo clínico Fase III, asignación aleatoria 1:1:1. Diseño factorial 2x2. Ingresaron pacientes premenopáusicas manejadas con cirugía por cáncer de mama receptor hormonal positivo, estado I y II,con menos de 10 ganglios linfáticos positivos,candidataspara recibir goserelincomo terapia estándar. Los criterios de exclusión fueron tumores T1a,T4d, and yT4 , radioterapia preoperatoria,embarazo,lactancia,contraindicaciones para recibir los medicamentos de estudio. Se identificaron los tumorescon alta respuesta endocrina según el puntaje de Reiner. Ingresaron1803 mujeres premenopáusicas ,se asignaron aleatoriamentea recibirGoserelin (3.6 mg subcutáneo cada 28 días) mas tamoxifeno (20 mg día,vía oral) oanastrazol(1 mg día, vía oral), con o sin ácido zoledrónico (4 mg I.V cada 6 meses) por 3 años Se aceptó la administración de quimioterapia neoadyuvantepero ninguna de las pacientesrecibió quimioterapia adyuvante. La radioterapia posoperatoria se administró según los protocolos institucionales.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		2..supevivencia global	Seguimiento mediano 47.8 meses. Ocurrieron 137 eventos. Las tasas de supervivencia libre de progresión fueron	
			Supervivencia libre de progresión	
			Grupo tamoxifeno92.8% Grupo anastrazol 92.0% Grupo de terapia endocrina solo 90.8% Grupo terapia endocrina mas ácido zoledrónico 94% Diferencias entreanastrazol versustamoxifenoHR1.10; IC 95% 0.78 - 1.53; P = 0.59 (estadísticamente no significativo). La adición de ácido zoledrónico a la terpia hormonal produjo una RAR de 3.2 puntos porcentuales, respecto al grupo sinácido zoledrónico. RRR 36% en el riesgo de progresión dela enfermedad HR, 0.64; 95% CI, 0.46 - 0.91; P = 0.01; la adición de ácido zoledrónico no redujo el riesgo de mHR 0.60;IC 95%, 0.32 to 1.11; P = 0.11.	

TABLA 6.89. Perfil de evidencia GRADE comparando ácido zoledrónico versus terapia hormonal en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ácido Zoledrónico	Terapia hormonal	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	76 eventos (92%)	110 eventos (88%)	HR 0.68 (0.51 - 0.91)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

TABLA 6.90. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno versus anastrazol en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno	Anastrazol	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	89 eventos	97 eventos	HR 1.08 (0.81 - 1.44)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable.

TABLA 6.91. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno más ácido zoledrónico versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno y Ácido Zoledrónico	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[1]	Ninguna	36 eventos	53 eventos	HR 0.67 (0.44 - 1.02)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.

TABLA 6.92. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante mas ácido zoledrónico versus no ácido zoledrónico en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ácido Zoledrónico[1]	No Ácido Zoledrónico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer nodo positivo (follow-up median 62 months[2])												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.67 (0.45 - 0.99)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer nodo negativo (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	NR	NR	HR 0.66 (0.43 - 1.03)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes de 40 años o menos (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	NR	NR	HR 0.94 (0.57 - 1.56)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad en pacientes mayores de 40 años (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.58 (0.4 -0.83)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	30/900 (3.3%)	43/903 (5%)	HR 0.67 (0.41 -1.07)	16 menos por 1000 (de 29	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ácido Zoledrónico[1]	No Ácido Zoledrónico	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
										menos a 3 más)		
Supervivencia global en pacientes con cáncer nodo positivo (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	NR	NR	HR 0.62 (0.34 - 1.15)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes con cáncer nodo negativo (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	NR	NR	HR 0.70 (0.33 -1.52)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos (dolor de huesos)(follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	349/900 (38.7%)	252/903 (27.9%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos (Artralgia)(follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	145/900 (16.1%)	121/903 (13.3%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos (Fiebre)(follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	85/900 (9.4%)	21/903 (2.32%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Goserelin más Anastrazol ó Goserelin más Tamoxifeno
[2]Supervivencia libre de enfermedad definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos: recurrencia local o regional, cáncer de mama contralateral, metástasis distantes, segundo carcinoma primario, muerte por cualquier causa.
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable.
[4]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable.

TABLA 6.93. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con anastrazol versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico ABCSG-12; Gnant y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	46	27	HR 1.75 (1.08 - 2.83)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad en pacientes con recurrencia de la enfermedad (análisis retrospectivo con 185 pacientes) (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo	No serio	No seria	No serias	Serious[1]	Ninguna	46	26	HR 2 (1.23 -	NR	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado								3.24)		MODERADA	
Mortalidad en pacientes con recurrencia de la enfermedad (análisis retrospectivo con 100 pacientes) (follow-up median 62 months)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Serious[1]	Ninguna	37	18	HR 2 (1.23 - 3.24)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Muestra pequeña de pacientes y pequeño número de eventos.

TABLA 6.94. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials"

Estudio: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials(177)
Tipo de estudio: Revisión sistemática y Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Cuzick y cols., 2009
Fecha de búsqueda: Febrero de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientespremenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo	Adyuvancia hormonal con agonista LHRH	1. Recurrencia 2.Muerte después de la recurrencia	Se incluyeron ensayos clínicos con análogos LHRHasociados a la terapia adyuvante o comparación entre terapia sistémica y terapia con análogos LHRH. En algunos estudiosla supresión ovárica fue hecha con diferentes técnicas,se incluyeron estudios en los cuales más de la mitadde los tratamientos fue con análogos LHRH. Adición de análogo LHRH sin otra terapia sistémica (5 estudios), tamoxifeno en ambos brazos del estudio (5 estudios),quimioterapia en ambos brazos (7 estudios), quimioterapia y tamoxifeno en ambos brazos (4 estudios). Un segundo grupo de estudios evaluó quimioterapia versus agonitas LHRH (4 estudios) y un tercer grupoevaluó quimioterapia versusagonista LHRH combinado con tamoxifeno (3 estudios). No se incluyeronestudios queevaluaran quimioterapia versusagonistas LHRH con tamoxifeno en ambos brazos Se presentan los datos de 11906 mujeres con cáncer de mama temprano que participaron en 16 estudios. En todos los estudios el tratamiento se administróde manera abierta.El enfoque del metanálisis se hace en pacientes receptor hormonal positivo. No se incluyen casos con receptor desconocido. Los ivestigadores concluyen que se requieren más estudios sobre el valorde loa agonistas LHRH de	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			acuerdo con el estado del receptor hormonal. Ensayos mas recientes como el ABCSGtrial 12, SOFT, TEXT, PROMISE, investigan el uso de una supresión mayor con análogos LHRH asociados a inhibidores de aromatasa.	
			Recurrencia y muerte después de la recurrencia	
			Los agonistas LHRH utilizados como único tratamiento adyuvante no redujeron la recurrencia (p=0·08)ni la muerte depues de la recurrencia (p=0·49) en pacientes receptor hormonal positivo. La adición de agonistas LHRH a la quioterapia o al tamoxifeno o ambas reduce la recurrencia en un12·7%; IC 95% 2·4–21·9, p=0·02; y la muerte después de la recurrencia15·1%;IC 95%1·8–26·7, p=0·03. Los agonistas LHRH mostraron eficacia similar a la quimioterapia. Los agonistas LHRH fueron inefectivos en el subgrupo de pacientes receptor hormonal negativo	

TABLA 6.95. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonista LHRH versus no terapia sistémica en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzicky cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas de la Hormona Luteinizante	No terapia sistémica	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia (IBCSGVIII, Stockholm, CRC<50, GIVIO, SE Sweden)												
5	Ensayos aleatorizados[1]	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.72 (0.49 - 1.04)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muerte después de recurrencia (IBCSG VIII, Stockholm, CRC<50,GIVIO, SE Sweden)												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.82 (0.47 -1.43)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Metanálisis de pacientes individuales.
[2]Estudios no cegados.
[3]No explanation was provided.

TABLA 6.96. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia con o sin tamoxifeno versus agonistas LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzicky cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia (con o sin tamoxifeno)	Agonistas LHRH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia (Qumioterapia + Agonistas LHRH: ECOG E5188, IBCSGVIII,Stockholm, CRC<50, CABG93-CMF, CABG93+CMF, FNCLCC-Anth, FNCLCC-CMF,GIVIO.												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia (con o sin tamoxifeno)	Agonistas LHRH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Quimiterapia+Tamoxifeno*+Agonistas LHRH: Stockholm, CRC<50, GIVIO, SE Sweden)												
12	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.88 (0.77 - 0.99)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte después de recurrencia (Qumioterapia + Agonistas LHRH: ECOG E5188, IBCSGVIII,Stockholm, CRC<50, CABG93-CMF, CABG93+CMF, FNCLCC-Anth, FNCLCC-CMF,GIVIO. Quimiterapia+Tamoxifeno*+Agonistas LHRH: Stockholm, CRC<50, GIVIO, SE Sweden) (Copy)												
12	Ensayos aleatorizados	No serio		No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.85 (0.73 - 0.99)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

TABLA 6.97. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzicky cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH+Tamoxifeno	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia (Stockholm, CRC<50, ZXB1002, GIVIO, Sweden)												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.85 (0.67 -0.2)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muerte después de recurrencia mujeres premenopáusicas receptor hormonal positivo (IBCSGVIII,Stockholm, CRC<50,GIVIO,SE Sweden)												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.84 (0.59-1.19)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Los autores señalan que algunas pacientes recibieron o no tamoxifeno de acuerdo a políticas locales y fueron aleatorizadas a Goserelin o no

TABLA 6.98. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzicky cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Muerte después de recurrencia (ZEBRA,IBCSG VIII, CABGA93, TABLE)												
4	Ensayos	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.93	NR	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados								(0.79 - 1.1)		ALTA	
Recurrencia (ZEBRA,IBCSG VIII, CABGA93, TABLE)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.04 (0.92 - 1.17)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

TABLA 6.99. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal adyuvante con agonistas LHRH más tamoxifeno versus quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzicky cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Agonistas LHRH+Tamoxifeno	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia (ABCSG5, FASG06, GROCTA2)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.90 (0.75-1.08)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte después de recurrencia (ABCSG5, FASG06, GROCTA2) (Copy)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.89 (0.69-1.15)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

Tabla 6.100. Perfil de evidencia GRADE comaprando agonistas LHRH más quimioterapia y tamoxifeno versus agonistas LHRH en pacientes premenopáusicas con edad menor o igual a 40 añoscon cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Cuzicky cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia+agonistas LHRH	Quimioterapia+tamoxifeno+ agonistas LHRH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia (Quimioterapia +agonistas LHRH: ECOG E5188, IBCSG VIII, Stockholm, CRC<50, CABGB93-CMF, CABGB93-EC+CMF,FNCLCC+Anth,FNCLCC-CMF,GIVIO. Quimiterapia+Tamoxifeno+agonistas LHRH: Stockholm, CRC<50,GIVIO)												
12	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.75 (0.61 - 0.92)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muerte después de recurrencia (Quimioterapia +Agonistas LHRH: ECOG E5188, IBCSG VIII, Stockholm, CABGB93-EC+CMF, FNCLCC-Anth. FNCLCC-CMF. Quimioterapia+Tamoxifeno+agonistas LHRH: Stockholm,CRC<50)												
12	Ensayos	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.72 (0.55	NR	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia+agonistas LHRH	Quimioterapia+tamoxifeno+agonistas LHRH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados								-0.93)		MODERADA	

[1]Por tratarse de estudios no cegados, los autores reportan la existencia de sesgo en la evaluación de los efectos colaterales.

Terapia hormonal adyuvante en Posmenopausia

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano que han tenido exsición quirúrgica completa	Tamoxifeno	Inhibidores de aromatasa	Supervivencia gobal (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Cáncer de mama contralateral (7) Efectos secundarios (7) Calidad de vida (7)

TABLA 6.101. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment"

La Guía NICE, 2009(1) presenta una recomendaciones sobre la terapia hormonal adyuvante en prosmenopausia. La Guía del INC(174) emitió recomendaciones basadas en evidencia y en consenso formal de expertos

Guía: Breast cancer (early and locally advanced):diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
Pacientes	Terapia	1.Supervivencia	En mujeres posmenopaúsicas con	**Inhibidores de aromatasa**	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo que han tenido cirugía definitiva	hormonal adyuvante con anastrazol, letrozol o exemestane comparada con tamoxifeno	libre de enfermedad 2.supervivencia global 3.Calidad de vida 4.Cáncer de mama contralateral	cancer de mama temprano receptor de estrógeno positivoque no se consideran de bajo riesgo se debe ofrecer un inhibidor de aromatasa ya sea anastrazol o letrozol como terapia adyuvante inicial. Ofrecertamoxifenosi el inhibidor de aromatasano se tolera o está contraindicado. Ofrecer inhibidor de aromatasaya sea exemestane o anastrazolen cambio de tamoxifenoen mujeres posmenopaúsicas con cáncer de mama temprano receptor de estrógeno positivoque no pertenecen al grupo de bajo riesgo y quienes han sido tratadas con tamoxifeno por 2 o 3 añosoen mujeresposmenopaúsicas con receptor de estrógeno positivo ycon ganglios positivosquienes han sido tratadascon tamoxifeno por 5 años. Estas recomendaciones están basadasen experimentos clínicosde alta calidad.	La búsqueda de literatura incluyópublicacionesentre el 2005 y el 2008. La mayor parte de la evidencia disponible proviene de ensayos clínicos controlados y análisis secundarios de estos estudios.Estos estudios hacen referencia a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo. Cuando se encontraron datosdisponibles para mujeres receptor hormonal negativo, estos se reportaron paraefectos de compración.	
				Anastrazol	
				La supervivencia libre de eventosmejoró en las pacientes que recibieron anastrazol cuando se comparó con tamoxifenoBoccardo y cols 2005, ITA(*187*); Jakesz y cols.,2005, ARNO-95/ABCSG-8(188). El análisis de Dowsett y cols 2005(189) mostró que el tiempo a la recurrencia fue menor en pacientes ER+/PR- respecto al subgrupo ER+/PR+.Otro análisis de subgrupo mostró queel riesgo de recurrencia no depende del estado del receptor de progesterona PR (Jakesz *y cols.*,2005(188). El estudio italiano, ITA trial, encontró que elbeneficio de anastrazol en la prevención de recurrencia es independiente del tamaño tumoral, grado tumoral,número de ganglios comprometidos y quimioterapia previa , HR 0.35; IC 95% 0.18-0.69 p=0.002 (estadísticamente significativo). El estudio ARNO 95/ABCSG-8, encontró que el beneficio de anastrazol es independiente del compromiso ganglionar,la edad.cirugía o estado del receptor de progesterona. El estudio italiano mostró que la Supervivencia libre de metástasis mejoró en el grupo que recibió anastrazol. La incidencia de cáncerde mama contralateral fue baja enlos 2 estudios que reportan este desenlace (ITA trial 0.8%; 0.9%). Una serie de casos pequeñas evaluó los síntomas articularescon anastrazol(Ohsako y cols., 2005(190)). Los	Boccardo 1+ Jakesz 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				síntomas articulares son mas comunes en pacientes que recibieron previamente quimioterapia.	
				Letrozole	
				El letrozol mejoró la supervivencialibrede enfermedad comparado con tamoxifeno o placebo en 2 experimentos clínicos de pacientes con tumoresreceptorhormonal positivo(Goss y cols., 2007, MA.17 (191)), el beneficio fue similar en subgrupos PR+ yPR- en otro ensayo clínico cuando se comparó con tamoxifeno (Thurlimann *y cols.*,2005, BIG I-98(192)). La supervivencia libre de enfermedad tanto en pacientes con ganglio positivo como ganglio negativo mejoró en acientes que recibieron letrozol comparado con placebo (Ingle *y cols*2006, MA.17(193)). La supervivencia libre de progresión mejoró tanto en pacientes con ganglios positivos como en quienes tenían ganglios negativos comparado con placebo (Goss *y cols*2005(194)) sin emabrgo el beneficio en la supervivencia libre de enfermedad solo se observó en pacientes con ganglios linfáticos positivos cuando se compara con tamoxifeno (Thurlimann y cols., 2005(192)). No se observó beneficio en la supervivencia global en pacientes tratadas con letrozol comparado con placebo o con tamoxifeno. La supervivencia global mejoró en el subgrupo de mujeres ER+/PR+ cuando se compara con placebo (Goss y cols.,2007(191)). Este beneficio no se observe en mujeres ER+/PR-. Otro análisis de subgrupos en el mismo estudio encontró mejoría en la supervivencia global en mujeres con ganglios positivos pero no observó bneficio en mujeres con ganglios negativos (Goss *y cols*2005(194)). En el estudio BIG I-98 , elletrozol redujo el tiempo hasta la recurrencia comparado con tamoxifeno, HR 0.72. El tiempo hasta la recurrencia a distancia se redujo con letrozol , HR 0.73, IC 95% 0.60-0.88 p=0.001 (estadísticamente significativo). En el estudio MA17, el tiempo hasta la recurrencia	Goss,2077 1+ Gosss,2005 1++ Thurlimann 1++ Ingle 1++

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				contralateral no mostró diferencias significativas cuando se comparó con placebo.	
				Exemestane	
				Un ensayo clínico compara exemestane con tamoxifeno. Se encontró un beneficio significativo con la administración de exemestane en la supervivencia libre de enfermedad cuando se comparó con placebo. En los subgrupos que se observó mayor beneficio fueron ER+, PR+, PR-, ganglio positivo y ganglio negativo (Coombes y cols.,2004(195)).No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los HR entre exemestane y tamoxifeno para los subgrupos con estado de receptor homonal desconocido o receptor de estrógenos negativo. El bebeficio con exemestane comparado con tamoxifeno no se modifica por la exposición previa a terapia de reemplazo hormonal o la quimioterapia. El exemestane no mostró beneficio en la supervivencia global cuandodo se compara con tamoxifeno El exemestane reduce la recurrencia de cáncer de mama contralateral.	Coombes 1++
				Metanálisis	
				El metanálisis de Ginés-Rubio y cols., 2007(196), agrega ensayos clínicos con inhibidores de aromatasa y examina los subgrupos cuando estos son administrados al mismo tiempo que el grupo recibiendo tamoxifeno secuencial después de la administración de tamoxifeno y terapia extendida administados después de 5 años de tamoxifeno Estos estudios mostraron de manera consistente el beneficio de los inhibidores de aromatasa en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.	Rubio 1+
				Guías de práctica clínica	
				Las Guíasde la ASCO (Winer y cols.,2005,(197)) , recomendó la terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo para reducir el riesgo de recurrencia.	4

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				Análisis de decisiones	
				Un análisis de decisiones (Punglia *y cols* 2006(198), revisó datos del estudioATACydel estudioARNO/ABCSG. Los hallazgos presentan beneficio a 10 años de seguimiento en supervivencia libre de enfermedad en terapia secuencial, tamoxifeno seguido de inhibidores de aromatasa En pacientes receptor hormonal positivo (ER+/PR+),mientras que las pacientes receptor de estrógeno positivo,receptor de progesterona negativo (ER+/PR-) obtuvieron mayor beneficio cuando inciaron tratamiento con inhbidor de aromatasa.	4

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.102. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, GPC "Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia"

Guía:	Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvanteen pacientes con cáncer de mamareceptor hormonal positivo para Colombia (174)
Autor y fecha de publicación:	Ministerio de laProtección Social,Instituto Nacional de Cancerología (INC),Noviembre de 2010
Fecha de búsqueda:	Diciembre de 2007
Lugar en el que se realizó:	Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación
Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo que han tenido cirugía	Terapia hormonal adyuvante con anastrazol, letrozol o exemestane	1.Supervivencia libre de enfermedad 2.supervivencia global 3.Calidad de	**Primer Consenso**
			En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo el tratamiento hormonal adyuvante estándar debe ser tamoxifeno por 5 años. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que presenten contraindicaciones al tamoxifeno un inhibidor de aromatasa debe ser usado en su lugar (letrozol o anastrazol), por 5

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación
definitiva	comparada con tamoxifeno	vida. 4.Cáncer de mama contralateral.	años. No hubo consenso sobre cuál debería ser el tratamiento hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que presenten alto riesgo de recurrencia. No hubo consenso sobre si se debe continuar el tratamiento hormonal adyuvante con un inhibidor de aromatasa (letrozol) por 5 años en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que hayan completado 5 años de tamoxifeno. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama in situ receptor hormonal positivo el tratamiento hormonal adyuvante debe ser tamoxifeno por 5 años. No hubo consenso sobre la utilización del HER2+,como criterio único para la selección del tratamiento hormonal adyuvante.
			Segundo consenso
			Recomendaciones en pacientes con factores deriesgo para recurrencia En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que tengan como único factor pronóstico un tumor 2 cm el tratamiento hormonal adyuvante estándar inicial debe ser tamoxifeno. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que tengan como único factor pronóstico un Bloom-Richardson grado 3 el tratamiento hormonal adyuvante estándar inicial debe ser tamoxifeno. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que tengan como único factor pronóstico de uno a tres ganglios positivos el tratamiento hormonal adyuvante estándar inicial debe ser tamoxifeno. En mujeres posmenopáusicas con cáncer demama temprano receptor hormonal positivo que tengan como único factor pronóstico > 3 ganglios positivos el tratamiento hormonal adyuvante estándar debe ser con un inhibidor de aromatasa (anastrazol o letrozol) por 5 años. En mujeres posmenopáusicas con cáncer demama temprano receptor hormonal positivo que hayan completado 2 a 3 años de tratamiento contamoxifeno y tengan como único factor pronóstico un tumor > 2 cm, el tratamiento hormonal adyuvante que debe continuarse es tamoxifeno hasta completar 5 años . En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo, que hayan completado de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno y tengan como único factor pronóstico una escala de Bloom-Richardson grado

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación
			3, el tratamiento hormonal adyuvante que debe continuarse es tamoxifeno hasta completar 5 años. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que hayan completado de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno y tengan como único factor pronóstico de uno a tres ganglios positivos el tratamiento hormonal adyuvante que debe continuarse es con un inhibidor de aromatasa (anastrazol o exemestano), hasta completar 5 años. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo quienes hayan completado 5 años de tratamiento con tamoxifeno y tengan como único factor pronóstico un tumor > 2 cm se debe suspender el tratamiento hormonal. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que hayan completado 5 años de tratamiento con tamoxifeno y tengan como único factor pronóstico una escala de Bloom-Richardson grado 3 se debe suspender el tratamiento hormonal. En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que hayan completado 5 años de tratamiento con tamoxifeno y tengan como único factor pronóstico de uno a tres ganglios positivos se debe continuar tratamiento hormonal por 5 años más, con un inhibidor de aromatasa (letrozol). En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo que hayan completado 5 años de tratamiento con tamoxifeno y tengan como único factor pronóstico > 3 ganglios positivos se debe continuar tratamiento hormonal por 5 años más, con un inhibidor de aromatasa (letrozol).

Evidencia para la supervivencia libre de enfermedad en mujeres posmenopáusicas (Guía Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2010)

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
ATAC (199)	Ensayo clínico	9366	9366 Mujeres posmenopáusicas con cancer de mama invasivo operable	Anastrazol 5 anos solo o encombinación versustamoxifeno 5 años	100 meses	HR=0.90; IC 95%, 0.82-0,99. En cáncer receptorhormonal positivoHR 0.85 ; IC 95%, 0.76 -0.94. El anastrazol fuesuperior a tamoxifeno enpacientes con gangliosnegativos HR 0.68 ;IC 95%,0.55-0.84; tumor >= 2cm HR 0.74;IC 95%, 0.62-0.88; ER+/PR- HR 0.42IC 95%, 0.31-0.58; sinquimioterapia previaHR=0.71; IC 95%, 0.61-0.83.
BIG 1-98(200)	Ensayo clínicoaleatorizado	4922	Mujeres posmenopáusicascon cancer deseno receptorde estrógenoso progestágenoso	Letrozol 5 años versustamoxifeno 5 años	51 meses	HR 0.82; IC 95%, 0.71-0.95;p=0.007. La supervivencialibre de enfermedadestimada a cinco anos fue84% con letrozol y 81.1%con tamoxifeno RAR 3.1%. En el análisis porsubgrupos el letrozol fuesuperior al tamoxifenoen pacientes con: edad< 65 anos HR 0.82; IC95% 0.71 a 0.95, tumor> 2 cm HR 0.79; IC 95%0.65 a 0.95, gangliospositivos HR 0.77; IC 95%0.64 – 0.92, mastectomíaHR0.79; IC 95% 0.66–0.94, radioterapiaHR 0.82; IC 95% 0.69– 0.99 o quimioterapiaprevia HR 0.74; IC

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
			ambospositivos			95%0.56 – 0.97
BIG I-98(201)	SubestudioERBB2	3533			51 meses	Las pacientes conERBB2 (+) tuvieronpeor pronóstico que laspacientes con ERBB2 (-),HR 2.09 IC 95% 1.59-2.76. El letrozol mejoróla supervivencia libre deenfermedad sin importarel estatus ERBB2, HR 0.62IC 95% 0.37- 1.03 paratumores ERBB2 positivos,y HR 0.72 IC 95% 0.59-0.87 para tumores ERBB2negativos. La supervivencialibre de enfermedad fuemás baja en el grupo detumores ERBB2 positivo, sinrelación con el tratamiento con letrozol o tamoxifeno.
BIG I - 98(202)	Subestudiofactorespronósticorecaída	7707		Letrozol 5 anoso letrozol 2 anosseguido de 3 anosde tamoxifeno versustamoxifeno 5 años	24 meses	Los factores pronósticosasociados con recaídafueron: ganglios positivos(p<0.001), perdida dela positividad de losreceptores (p<0.001),expresión HER-2(p<0.001), grado tumoralp<0,001), tamañotumoral (p=0.001),el tipotratamiento endocrino(p=0.002), y la invasiónvascular (p=0.002). Elletrozol fue superior altamoxifeno en pacientescon: tumor > 2cm, grado1 o 2, ER+ y PgR+/ noconocido, con cuatro omas ganglios positivos oinvasion vascular.
ITA(187)	Ensayo clínicoaleatorizado	448	Mujeres posmenopáusicascon cancer deseno primarioconfirmadopor histología,tumor receptorde estrógenospositivo(confirmado porInmunohistoquímica,receptor deprogesteronano requerido),nodos axilarespositivos, y noevidencia deenfermedadmetastásica(evaluada porimágenesy pruebassanguíneas).	Anastrazol despuésde 2 - 3 anos detamoxifeno hastacompletar 5 añosversus tamoxifeno por5 años	64 meses	HR0.57;IC 95%, 0.38 a 0.89 (estadísticamente significativo)
ARNO(203)	Ensayoclinicoaleatorizado	897	Mujeres posmenopáusicas(<=75 anos)con cancer demama invasorgrado 1 - 3 (pT1- 3 , nodo	Anastrazol despuésde 2 anos detamoxifeno hastacompletar 5 añosversus tamoxifeno por5 años	30,1 meses	RRR 34% ; RAR 4.2%;HR 0.61 ; IC 95%, 0.40 a 0.93 (estadísticamente significativo)

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
			negativo,pN0 -2 ysin metastasis adistancia).			
ABCSG -8- ARNO 95(188)	Analisisc onjunto	3224	Mujeres posmenopáusicascon cancer deseno primarioconfirmadopor histología,con tumoresreceptor hormonalpositivode estrógenoso progesterona,sin previo tratamientoconquimiot erapiapre quirúrgica,terapia hormonal,oradioterapi a,con infiltracionesdel tumorde 10 (ABCSG)o 9 (ARNO95) ganglioslinfaticos y sinenfermedadmetastá sica.	Anastrazol despuésde 2 anos detamoxifeno hastacompletar 5 añosversustamoxifeno por5 años	28 meses	HR 0.6; IC 95%, 0.44 – 0.8.Con respecto al primerevento HR 0.59;IC 95%,0.44- 0.81 (estadísticamente significativo). Supervivencialibre de evento a 3 anos95.8% en el grupo deanastrazol 92.7% en elgrupo de tamoxifen RAR3,1%. El anastrazol fuesuperior al tamoxifeno enlas pacientes con gangliosnegativos HR 0.54,IC 95%, 0.35 a 0.84 ocon tumores G1, G2, GxHR 0.58; IC 95%, 0.41 a 0.81
ABCSG -8- ARNO 95 - ITA(20 4)	Metaana lisis	4006	Mujeres posmenopáusicascon cancer deseno tempranoreceptor hormonal positivo	Anastrazol despuésde 2 - 3 anos detamoxifeno hastacompletar 5 anosversus 5 anos detamoxifeno	30 meses	HR 0.55; IC 95%; 0.42 -0.71. El anastrazol fuemejor que el tamoxifeno enpacientes con: > 4 gangliospositivos HR 0.43; IC95%, 0.25 - 0.73, tumor> 2cm HR 0.57; IC 95%,0.42 - 0.79, ER+/PgR-HR 0.51; IC 95% 0.28 -0.95 o antecedente dequimioterapia HR 0.33; IC 95%; 0.18 - 0.61.
IES(20 5)	Ensayocli nicoaleat orizado	4724	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno, unilateral,completame nteresecado,receptor deestrogenospositivo	Exemestanodespues de 2 - 3anos de tamoxifenohasta completar 5anos versus 5 anos detamoxifeno	55,7 meses	HR0.76;IC 95%, 0.66– 0.88. Con receptor deestrogenos positivos HR0.75; IC 95%, 0.65 - 0.87.RAR3.3% ; IC 95%, 1.6 –4.9 despues de 2-3 anosdesde la aleatorizacion,y 3.4% ; IC 95%, 0.1 –6.8 despues de 5 añosdesde la aleatorizacion. Elexemestano fue superioral tamoxifeno en mujeresentre los 60 – 69 anos, HR0.68; IC 95%, 0.54 - 0.850 ER+ HR 0.75; IC 95%,0.64 - 0.87.
Bria (206)	Metaaná lisis	5 ensayos(	Mujeres posmenopausicascon	Inhibidor dearomatasa despuesde 2 - 3 anos		Supervivencia libre deenfermedad RR 0.67; IC 95%, 0,59 - 0,76.RAR 3.8% NNT = 26Supervivencia libre derecaida RR 0.68 ; IC 95%,0.59 - 0.79. RAR 2,8%.NNT=

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
		8794pacientes)	reseccionquirurgica curativapor cancer de seno	detamoxifeno hastacompletar 5 anosversus 5 anos detamoxifeno.		36.Supervivencia libre derecaida a distancia RR 0.65; IC 95%, 0.55 - 0.78.RAR 2,4%. NNT= 43.Supervivencia libre derecaida local RR 0.64; IC95%, 0.44 – 0.95. RAR <1%. NNT = 170
MA 17(194)	Ensayoclinicoaleatorizado	5170	Mujeres posmenopausicas con cancer de	Letrozol despuesde 5 años detamoxifeno versusplacebo	30 meses	RAR4.6% HR0.58; IC 95% 0.45- 0.76. RRR 42%
MA 17(207)	Análisis deacuerdoal estadodelreceptor hormonal	4445				En tumores ER+/PgR+HR0.49<,IC 95%; IC 95% 0.36 – 0.67.HR1.21;IC 95%, 0.63 – 2.34 en tumores con ER+/PgRMA
ABCSG 6a(207, 208)	Ensayoclinicoaleatorizado	852	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno estadioI a II (pT1 apT3) tratadocon cirugia,receptores deestrogenos-progestagenoso ambospositivos ycon gangliospositivos o negativos.	Anastrazoldespues de 5 anosde tamoxifenocon o sinaminoglutethimidepor 2 años versusplacebo	62,3 meses	HR0.62; IC 95%, 0.4- 0.96 (estadísticamente significativo). RAR4,7%. Lasupervivencia libre deenfermedad fue mejoren los pacientes querecibieron tamoxifenomas aminoglutethimideen el estudio ABCSG 6 (32eventos en 404 pacientes)que en las pacientes querecibieron tamoxifenosolo (55 eventos en 488pacientes) HR 0.64;IC 95%, 0.41 a 0.98 (estadísticamente significativo). Elanastrazol fue mejorque placebo en mujerescon: ER+/PgR+ HR 0.32; IC 95%, 0.18 a 0.58;tumor grado G1,G2,Gx(HR 0.59; IC 95%, 036 -0.98; pretramiento contamoxifeno HR0.40;IC 95%, 0.22 a 0.73. Elanastrazol fue peor queplacebo en mujeres conER+/PgR- HR3,49; IC95%, 1.31 – 9.30 (estadísticamente significativo)
HTA	Revision sistematica	7 ensayosclínicosaleatorizados	Mujeres posmenopausicascon cancertemprano demama (estadiol y II delAmerican Joint Committee on Cancer), cuyos tumores son ER-positivos	Inhibidor dearomatasa(anastrazol, letrozoly exemestano)como terapia inicial,terapia switch oterapia extendidaversus tamoxifen por5 anos		La supervivencia librede enfermedad fuesignificativamentemejorada en: terapia inicialcon anastrazol (68 mesesde seguimiento: HR 0.87;IC 95% 0.78 -0.97, RAR0,024; letrozol (26 mesesde seguimiento: HR 0.83;IC 95% 0.73 - 0.94; RAR0.019), y con exemestaneen terapia switching (31meses de seguimiento: HR0.68, IC 95% 0.56 – 0.82;RAR 0.035). La recurrenciadel cancer de mamafue significativamentemejorada en: terapia inicialcon anastrazol (68 mesesde seguimiento: HR 0,79,IC 95% 0,70 - 0,90, RAR0,031) y letrozol (26 mesesde seguimiento: HR 0,74, IC95% 0,64 - 0,87, RAR 0,021),en terapia switching conanastrazol (28 meses deseguimiento: HR 0,59, IC95% 0,44 - 0,99, RAR 0,042)y terapia extendida conanastrazol (60 meses deseguimiento: HR 0,64, IC95% 0,41 -

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
						0,99, RAR 0,042)o letrozol (30 meses deseguimiento: HR 0,58, IC95% 0,45 - 0,76, RAR 0,024).

Evidencia para la supervivencia global en mujeres posmenopáusicas (Guía Insituto Nacional de Cancerología, 2010)

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
EBCTCG(171)	Metaanálisis	194 ensayos clínicos	Ensayos clínicos aletaorizadosde tratamientopara el cancerde seno temprano	Tamoxifeno *versus*notratamiento.	15 años	Reduccion del 31% (SE 3)en la tasa anual de muertespor cancer de mama,independientemente deluso de quimioterapia,de la edad (<50, 50-69,≥70 años), del estatus delreceptor de progesterona,y de otras caracteristicasde los tumores. Los 5 años son significativamente (2*p*<0,00001 para recurrencia,2*p* =0,01 para mortalidadpor cancer de mama) masefectivos que 1-2 años detamoxifeno. Para tumoresER-positivos las tasas demortalidad son similaresdurante los 0-4 y 5-14 años, de manera que lareduccion acumulada en lamortalidad es mas de dosveces mayor a los 15 años.
ATAC (199)	Ensayoclinicoaleatorizado	9.366	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno invasivooperable,quien es hancompletado cirugiaprimariay quimioterapia	Anastrazol 5 años solo o encombinacion *versus* tamoxifeno 5 años	100 meses	*HR*0.97;IC 95%, 0.85- 1.12 (estadísticamente no significativo).Muertes por cáncer*HR*0.88; IC 95%, 0.74-1.05.
BIG I - 98(202)	BIG 1-98	4.922	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno receptorde estrogenoso progestagenos,o ambospositivos.	Letrozol 5 años *versus* tamoxifeno 5 años	51 meses	*HR* 0.91; IC 95% 0.75-1.11 (estadísticamente no significativo)
ITA(187)	Ensayoclinicoaleatorizado	448	Mujeresposmenopausicasconcancer de senoprimario, tumorreceptorde estrogenospositivo, gangliosaxilarespositivos, y sinevidencia	Anastrazol despuesde 2-3 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*tamoxifeno por5 años.	64 meses	*HR*0.56; IC 95% 0.28- 0.15 (estadísticamente significativo)

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
			deenfermedad metastasica.			
ARNO(203)	Ensayoclinicoaleatorizado	897	Mujeres posmenopausicas(<=75 años)con cancer demama invasorgrado 1-3 (pT1-3, ganglionegativo,pN0-2, y sinmetastasis adistancia).	Anastrazol despuesde 2 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*tamoxifeno por5 años	30,1 meses	*HR*0.48; IC 95% 0.25-0.91(estadísticamente significativo)
ABCSG-8-ARNO95(188)	Analisiscombinado	3.224	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno primario,tumor receptorhormonalpositivo, sinprevio tratamientoconquimioterapiaprequirurgica,terapiahormonal oradioterapia,con infiltracionesdel tumorde 10 (ABCSG)o 9 (ARNO95) ganglioslinfaticos, y sinenfermedad metastasica.	Anastrazol despuesde 2 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*tamoxifeno por5 años.	28 meses	Supervivencia global a los3 años: 97% en el grupode anastrazol, y 96% enel grupo de tamoxifeno(*p*=0.16).
ABCSG-8-ARNO95-ITA(204)	Metaanalisis	4.006	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno tempranoreceptor hormonal positivo	Anastrazol despuesde 2-3 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*5 años detamoxifeno	30 meses	*HR*0.71; IC 95%0.52-0.98 (estadísticamente significativo).
IES(205)	Ensayoclinicoaleatorizado	4.724	Mujeres posmenopausicascon cancerde seno,unilateral,comple	Exemestanodespues de 2-3 años de tamoxifenohasta completar 5	55,7 meses	*HR* 0.85; IC 95% 0.71-1.02.HR 0.83 IC 95%0.69 – 1.0)cuando se excluyeron 122pacientes con receptorde estrogenos negativo.Hubo mejoría en la SGen mujeres con gangliospositivos, *HR* 0.78; IC 95%0.62-0.97 o entre los 60-69años *HR* 0.71; IC 95% 0.53-0.96

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
			tamenteresecado,receptor deestrogenospositivo	años*versus*5 años detamoxifeno.		
Bria y cols(206)	Metaanalisis	5 ensayos(8.794pacientes)	Mujeres posmenopausicascon reseccionquirurgicacurativa porcancer deseno.	Inhibidor dearomatasa despuesde 2-3 años detamoxifeno hastacompletar 5 años *versus*5 años detamoxifeno.		*RR* 0.76; IC 95% 0.62-0.93.*RAR* 1,2%,*NNT* =83.
ITA-GROTA(209)	Metaanalisis	828	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno receptorhormonal positivo- ganglios positivos.	Inhibidor dearomatasa despues(anastrazol oaminogluthimide)de 3 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*5 años detamoxifeno.	78 meses	Supervivencia globalHR 0.61; IC 95%0.42 - 0.88. Mortalidadrelacionada con cáncer HR0.61; IC 95% 0.39 a 0.94.Mortalidad no relacionadaa cancer HR 0.62; IC95%, 0.32-1.2; p=0.1). Losfactores pronosticos queestuvieron asociados conla supervivencia globalfueron: tumor > 2cm HR1.88, IC 95%; 1.23 a 2.85;Más de 3 ganglios positivosHR 2.16, IC 95%; 1.15-4.04; Tumor Gx HR 1.69;IC 95% 1.10- 2.59 y Edad igul o mayor a65 años HR 1.88; IC 95% 1.27- 2.7.
MA 17(194)	Ensayoclinicoaleatorizado	5.170	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno primarioque hayancompletado,en promedio,5 años de tamoxifeno.	Letrozol despuesde 5 años detamoxifeno *versus* placebo.	30 meses	*RAR* 0.4%. *HR*0.82; IC 95%0.57-1.19. Gangliospositivos *HR* 0.61; IC 95%0.38-0.98. Pacientes quetomaron tamoxifeno pormas de 5 años*HR* 0.56; IC95% 0.33-0.97.
MA 17(207)	Analisis deacuerdocon elestado delreceptor hormonal	4.445				En tumores ER+/PgR+*HR* 0.58; IC 95%0.37-0.90 (estadísticamente significativo).*HR* 1.52 IC 95%, 0.54 -4.30 (estadísticamente no significativo) en tumores con ER+/PgR.
MA 17(210)	Análisis de intenciónpor tratar	5.187			64 meses	*HR* 0.98; IC 95% 0.78-1.22 (estadísticamente no significativo).Ganglios positivos *HR* 0.84; IC 95% 0.63-1.12(estadísticamente no significativo). Gangliosnegativos *HR* 1.24; IC 95%0.84-1.82 (estadísticamente no significativo).

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
	después dela ruptura del ciego					
ABCSG 6a(208)	Ensayo clínicoaleatorizado	852	Mujeres posmenopausicascon cancer deseno estadioI a II (pT1 apT3) tratadocon cirugia,receptores deestrogenosprogestagenos,o ambospositivos, ycon gangliospositivos o negativos.	Anastrazoldespues de 5 años de tamoxifeno,con o sinaminoglutethimide,por 2 años*versus* placebo	62,3 meses	*HR* 0.89; IC 95% 0.59-1.34 (estadísticamente no significativo).
HTA	Revisión sistemática	7 ensayos clínicos aleatorizados	Mujeres posmenopausicascon cancertemprano demama (estadiosI y II delAmerican Joint Committee on Cancer), cuyos tumores son ER-positivos.	Inhibidor dearomatasa(anastrazol, letrozoly exemestano)como terapia inicial,terapia *switch* oterapia extendida*versus*tamoxifeno por5 años.		Ningun estudio individualmostro beneficios encuanto a la supervivenciaglobal; un metaanalisisde tres estudios, basadoen datos individuales,mostro el beneficio de losinhibidores de aromatasaen la supervivencia global

Evidencia de la toxicidad-efectos adversos de la terapia hormonal en cáncer de mama (Guía Recomendaciones para el manejo con terapia hormonal adyuvanteen pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia, MPS, INC, 2010)

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
ATAC(211)	Ensayo clínico aleatorizado	9.366	Mujeres posmenopausicascon cáncer deseno invasivooperable,quien es hancompletadocirugia primariay quimioterapia	Anastrazol 5 años solo o en combinación *versus* tamoxifeno 5 años	47 meses	El anastrazol fuemejor tolerado que eltamoxifeno con respectoal cáncer endometrial(p=0.007), el sangrado yel flujo vaginales (p<0,001para ambos), los eventoscerebrovasculares(p<0.001), los eventostromboembolicos venosos(p<0,001), y las oleadasde calor (p<0.001). Eltamoxifeno fue mejortolerado que el anastrazolcon respecto a desordenesmusculoesqueleticos y fracturas (p<0.001).

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
ATAC (199)	Ensayo clínico aleatorizado				100 meses	La tasa de fracturas fuemayor en las pacientesque recibieron anastrazoldurante el tratamientoactivo (tasa anual: 375(2.93%) *versus*234 (1.9%);razon de tasas deincidencia (RTI) 1.55; IC95%, 1.31-1.83; *p*<0,0001.Después del tratamientono hubo diferencias146 (1.56%) *versus*143(1.51%); RTI 1.03; IC95% 0.81-1.31; *p*=0.79).No hubo diferenciassignificativas en el riesgode morbimortalidad cardiovascular.
BIG 1-98(200, 202)	Ensayoclínicoaleatorizado	4.922	Mujeres posmenopausicascon cáncer deseno receptorde estrogenoso progestagenos,o ambospositivos	Letrozol 5 años *versus* tamoxifeno 5 años	51 meses	En el grupo de letrozolhubo menos eventostromboembolicos (2%*versus*3.8% *p*<0.001), menortasa de sangrado vaginal(3.8% *versus*8.3% *p*<0.001).Hubo mas fracturas (8.6% versus 5.8% p<0.001), más hipercolesterolemia (50.6% versus 24.6% p<0,001) y mas eventos cardiacos diferentes de isquemicos o de falla cardiaca (0,8% versus 0,2% p=0,014).
BIG I-98(211)	Subestudiode efectoscardiovasculares	7.963	30			Eventos adversos grado 3-5: algun evento cardiovascular (Let n= 96, Tam n = 57; p=0.001); IAM (Let n=45, Tam n= 29; p=0.06); falla cardiaca (Let n=26, Tam n=13; p=0.04); ACV/AIT (Let n=47, Tam n=47; p=0.99); tromboembolicos (Let n= 35, Tam n=92; p<0.001) y aterioesclerosis periferica (evento adverso grados 1-5) (Let n=17, Tam n=5; p=0.01). Los eventos tromboembólicos fueron los unicos con resultados significativos en el modelo de Cox para eventos de algun grado HR 0.44; IC 95%;0.33-0.58; p<0.001). En el modelo de Cox para eventos grados 3-5 fueron significativos: algun evento cardiaco HR1.63; IC 95% 1.17- 2.26; p=0.004; falla cardiaca HR 1.97; IC 95% 1.01-3.84; p=0.05; tromboembolismo HR0.38, IC 95% 0.26-0.56; p<0.001.
ITA(187)	Ensayo clínico aleatorizado	448	Mujeres posmenopausicas,con cáncer deseno primario,tumor receptorde estrogenospositivo, gangliosaxilarespositivos, y sinevidencia deenfermedad metastasica.	Anastrazol despuesde 2-3 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*tamoxifeno por5 años	64 meses	No hay diferenciassignificativas en elnumero de pacientesque desarrollaron unevento adverso grave(40 con anastrazol *versus*37con tamoxifeno; *p*=0.7),excepto para aquellas quedesarrollaron problemasginecologicos, los cualesfueron significativamentemas numerosos en elgrupo con tamoxifeno (12*versus*2; *p*=0.006).
ARNO (203)	Ensayoclínico aleatorizado	897	Mujeres posmenopausicas(<=75 años)con cáncer demama invasorgrado	Anastrazol despuesde 2 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*tamoxifeno	30,1 meses	Efecto adverso serio Anas:*n*=101(22.7%); Tam: *n*=139(30.8%). IAM Anas: *n*= 9(2%); Tam: *n*=4 (0.8%). ACV.Anas: *n*=3 (0.6%); Tam: *n*=1(0.2%). TromboembolicosAnas: *n*=0; Tam *n*=6 (1.3%).Osteoporosis Anas: *n*= 13(2.9%); Tam: *n*=4 (0.9%).Fracturas Anas: *n*=10(2.2%) Tam: *n*=10 (2.2%).Eventos endometrialesAnas: *n*=20 (4.5%); Tam:

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
			1-3(pT1-3, ganglionegativo,pN0-2, y sinmetastasis adistancia).	por5 años.		*n*=72 (16%).
ABCSG-8-ARNO95(188)	Analisiscombinado	3.224	Mujeres posmenopausicascon cáncer deseno primario,tumor receptorhormonal positivo,sin previotratamientocon quimioterapiaprequirurgica,terapiahormonal, oradioterapia,con infiltracionesdel tumorde 10 (ABCSG)o 9 (ARNO95) ganglioslinfaticos, y sinenfermedadmetastásica.	Anastrazol despuesde 2 años detamoxifeno hastacompletar 5 años*versus*tamoxifeno por5 años	28 meses	Mas fracturas (*p*=0.015),menos eventostromboticos (*p*=0.034)en el grupo tratadocon anastrazol. Menosembolias (*p*=0.064) y cánceres endometriales(*p*=0.069) en el grupotratado con anastrazol.
IES(205)	Ensayo clínico aleatorizado	4.724	Mujeres posmenopausicascon cáncer deseno, unilateral,completamenteresecado,receptor deestrogenospositivo	Exemestanodespues de 2-3 años de tamoxifenohasta completar 5 años*versus*5 años detamoxifeno	55,7 meses	Infarto de miocardio:31(1.3%) en grupocon exemestano; 19(0.8%) en el grupo detamoxifeno (*p*=0.08).La tasa de fracturas por1.000 mujeres fue de 19.2; IC 95% 15.9-23.1 en elgrupo de exemestano,y de 15.1;IC 95% 12.2-18.7 en el grupo detamoxifeno. El numero de cánceres de endometriono fue significativamente diferente.
IES(212)	Subestudiode calidadde vida	582	24 meses			Trial Outcome Index(TOI) del cuestionarioFACT-B; TOI es la sumade los puntajes de las 23preguntas que resultande la evaluacion fisica yfuncional y de la subescalade cáncer de seno. El totalde FACT-B + ES, el puntajeen la escala ES, y laseveridad en los sintomasendocrinos individuales.No se encontrarondiferencias significativasentre los grupos en el TOIo el ES. No se encontrarondiferencias significativasentre los grupos para lossintomas endocrinos,excepto para flujo vaginal,que fue mas habitual contamoxifeno (*p*<0.001).
IES(213)	Subestudiode efectoso	206			24 meses	Dentro de los 6 meses delcambio a exemestano, ladensidad osea disminuyo0,051g/cm3 2,7%; IC95%, 2-3,4; *p*<0.0001)en la columna lumbar, y0.025g/cm3 (1.4%; IC 95%,0,8-1,9; *p*<0.0001) en lacadera, comparada con elestado

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
	seos					base. La densidadosea decrecio 1% (0.4-1.7;*p*=0.002) y 0.8%; IC 95% 0.3-1.4;*p*=0.003) en 2 años en lacolumna lumbar y en lacadera, respectivamente.Ninguna paciente condensidad osea normalal inicio del ensayodesarrollo osteoporosis.Los marcadores deresorcion osea estuvieronincrementados en todaslas mediciones en lasmujeres que recibieronexemestane (*p*<0,001).Con una media deseguimiento de 58 meses(*n*=4,274), 162 (7%) y 115(5%) en los grupos conexemestano y tamoxifeno,respectivamente, tuvieronfracturas *OR* 1.45; IC 95%,1.13-1.87.
Bria y cols(206)	Metaanalisis	5 ensayos(8.794pacientes	Mujeres posmenopausicascon reseccionquirurgica curativapor cáncer de seno.	Inhibidor dearomatasa despuesde 2-3 años detamoxifeno hastacompletar 5 años *versus*5 años detamoxifeno.		Fracturas oseas *RR* 1.50IC 95%, 1.12-2.02.Cáncer endometrial*RR*0.32; IC 95%, 0.13-0.77.Dolor musculoesqueleticoRR 1,33; IC 95% 1.21-1.47.Evento tromboembólico*RR* 0.73; IC 95%, 0.47-1.13.Evento cardiovascular*RR* 1.22 IC 95%0.78-1.91.
ABCSG 6a(208)	Ensayo clínico aleatorizado	852	Mujeres posmenopausicascon cáncer deseno estadioI a II (pT1 apT3) tratadocon cirugia,receptores de estrógenos, progestágenoso ambospositivos, ycon gangliospositivos onegativos.	Anastrazol despuesde 5 años detamoxifeno, con o sinaminoglutethimide,por 2 años *versus* placebo.	62,3 meses	Fueron reportados mas eventos adversos en el grupo con anastrazol (p< 0.001). Fracturas, 3 (0.8%); trombosis, 2 (0.5%); embolismo, 1 (0.3%); IAM, 1 (0.3%). Placebo: fracturas, 5 (1.1%); trombosis, 1(0.2%); embolismo, 0; IAM 0.
MA 17(194)	Ensayo clínico aleatorizado	5.170	Mujeres posmenopausicascon cáncer deseno primarioque hayancompletado,en promedio,5 años de tamoxifeno.	Letrozol despuesde 5 años detamoxifeno *versus* placebo.	30 meses	Osteoporosis: 8.1% enel grupo con letrozol;6% en el grupo placebo(*p*=0.003). Fracturasclinicas: 5.3% en el grupode letrozol; 4,6%, en elgrupo placebo (*p*=0.25).Eventos cardiovasculares:5.8% en el grupo deletrozol; 5.6%, en el grupoplacebo (*p*=0.76).
MA 17(214)	Subestudioefectososeos	226			24 meses	Las pacientes querecibieron letrozoltuvieron una significativa disminución en ladensidad de la masaosea, de la columnalumbar (*p*=0.012) y dela cadera (*p*=0.087) alos 24 meses. UsandoN-telopeptide como unmarcador de resorcionosea, las pacientestratadas con letrozoltuvieron un incrementoa los 6 meses (*p*=0.076),a los 12 meses (*p*<0.01) ya los 24 meses (*p*=0.017).A los 12 meses

Autor	Tipo de estudio	Tamaño	Población	Alternativas evaluadas	Seguimiento	Resultados
						hubo unadiferencia significativaen los marcadores deformacion osea (fosfatasaalcalina) entre las tratadascon letrozol y aquellasque recibieron placebo(*p*=0.012). Ningunapaciente estuvo pordebajo del umbral deosteoporosis en lasmediciones en cadera;sin embargo, masmujeres se convirtieronen osteoporoticasen las mediciones decolumna lumbar mientrasrecibieron letrozol (4.1%*versus* 0%; *p*=0.064).
MA 17(215)	Subestudiode efectosde lipidos	347			24 mes	Hubo diferenciassignificativas en elporcentaje de cambiodesde la medición baseen HDL a los 6 meses(*p*=0.049), LDL a los12 meses (*p*=0.033) y triglicéridos a los 24 meses(*p*=0.036) para ambosgrupos de tratamiento.No existieron diferenciassignificativas entre losgrupos en cuanto al número de pacientesque excedieron elumbral definido para los parámetros de lípidos.
HTA(216)	Revisión sistemática	7 ensayos clínicosaleatorizados	Mujeres posmenopausicascon cáncer temprano demama (estadiosI y II delAmerican Joint Committee on Cáncer), cuyos tumores son ER-positivos.	Inhibidor dearomatasa(anastrazol, letrozoly exemestano)como terapia inicial,terapia *switch* oterapia extendida*versus*tamoxifeno por5 años.		No se encontrarondiferencias significativasen la calidad de vida entrelos dos tratamientos.El tamoxifeno mostró un incremento estadísticamentesignificativo en elriesgo de cáncer deendometrio, eventos tromboembólicos yeventos cerebrovasculares. El anastrazol mostró un incremento estadísticamentesignificativo en el riesgode osteoporosis, fracturase incremento en el riesgo de hipercolesterolemia yeventos cardiacos.
Cuppone F. *etal*.(217)	Metaanálisis	7 ensayos clínicosaleatorizados(19.818pacientes)	Ensayos clínicosaleatorizadosfase III queevaluaran uninhibidor dearomatasacomparado contamoxifeno.	Inhibidor dearomatasa *versus* tamoxifeno.	28-68 meses	Eventos cardiovasculares*RR* 1.31 ; IC 95%1.07-1.6;*DA*=0.52%; *NNH* =189.Inibidores de aromatasade tercera generación.*RR* 1.34IC 95%;1.09-1.63; *DA* 0.57%;*NNH*165. Eventostromboembólicos *RR* 0.53IC 95%; 0.42-0.65;*DA*1.17%; *NNH*85.Eventos cerebrovasculares*RR*=0.84 IC 95%; 0.68-1.05.
Braithwaite R y cols(218)	Metaanálisis	Se incluyeron32ensayos clínicosaleatorizados(52.929pacientes)	Ensayos clínicos enlos cuales losbrazos detratamiento yde control solodifirieran en lapresencia detamoxifeno.	Tamoxifeno *versus*notamoxifeno.		Enfermedadcerebrovascular: RR 1.9; IC 95% 1.16 – 1.9.Infarto de miocardio:no se encontro que eltamoxifeno modificara laincidencia de infarto demiocardio. Muerte porinfarto de miocardio RR0.62; IC 95% 0.41-0.93.Embolismo pulmonar: RR1.88; IC 95% 1.17- 3.01.Trombosis venosaprofunda: RR 1.87; IC 95%1.33-2.64. Cáncer gastrointestinal: RR1.31I; C 95% 1.01-1.69. Cáncer colorrectal: RR 1.16;IC 95% 0.86-1.57. Cáncer endometrial: RR 2.7; IC 95% 1.94-3.75.Todos los cánceres,excepto el endometrial yel de mama: RR 1.04; IC95% 0.92-1.17.

TABLA 6.103 Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: Meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy"

Estudio:	Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: Meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy.(219)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática y Metanálisis
Autor y fecha de publicación:	Josefsson y cols.,2010
Fecha de búsqueda:	Febrero de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopásicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo	Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en tratamiento adyuvante	1.Supervivencia libre de enfermedad 2Supervivencia global 3. Calidad de vida	Se incluyeron 9 ensayos clínicos controlados (28632 mujeres). Los criterios de selección fueron estudios que compararan directamente inhibidores de aromatasa con tamoxifeno.Las pacientes eran mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano ,receptor hormonal positivo, que habían sido operadas. Se presentan resultados de los inhibidores de aromatasa en 3 escenarios clínicos: 1.Monoterapia en cambio de tamoxifeno. 2.Terapia secuencial: Tamoxifeno y cambio a inhibidor de aromatasa. 3. Terapia extendida:Tamoxifeno y extensión de terapia hormonal con inhibidor de aromatasa. El análisis se hizo sobre el principio d einyención a tratar. Estudios incluídos: Monoterapia: ATAC,BIG 1-98(192, 199, 226) Terapia secuencial: ABCSG 8,ARNO-95, IE Study, ITA(187, 195, 203, 227) Terapia extendida: ABCSG 6ª,MA-17,NSABPB-33(194, 207, 228). La revisión no provee información sobre la efectividad de los inhibidores de aromatasa en terapia secuencial comparada con monoterapia. La evidencia es confictiva sobre la importancia del compromiso ganglionar,aunque la mayoría no muestran diferencia en el beneficio de inhibidores de aromatasa en pacientes con y sin compromiso ganglionar.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Supervivencia libre de enfermedad	
			Resultados a favor de inhibidores de aromatasa en monoterapiaHR 0.89,IC95%0.83–0.96;p ¼ 0.002. Resultados a favor de inhibidores de aromatasa en terapia secuencial HR 0.72, IC 95%0.63–0.83 p <0.00001	
			Supervivencia global	
			No se encontraron diferencias entre inhibidores de aromatasa y tamoxifenoni en monoterapia ni como terapia extendida	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Monoterapia HR 0.94, IC 95%0.82–1.08 p ¼ 0.39 Terapia extendida HR 0.86, IC 95%0.79–1.16 p ¼ 0.67	
			Calidad de vida	
			No hay suficeinets datos para la realización de un metanálisis. Se usaron 3 cuestionarios: the Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) (estudios IE yATAC), 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) (MA.17) y Menopause-specific QoL questionnaire (MENQOL) (NSABP B-33 y MA.17). El número de pérdidas en el Seguimiento aumentó con el tiempo de seguimiento y la tasa de respuesta fue54.6% a 24 meses (MA.17). EL ATAC y el IE tuvieron tasa de respuesta de 83% y 85.3% respectivamente. Losestudios incluídos en la revisión muestran que aunque los efectos adversos varían,la calidad de vida en general es comparable entre los estudios . Se requieren más estudios que tengan como desenlace primario calidad de vida.	

TABLA 6.104. Perfil de evidencia GRADE comparando inhibidor de aromatasa en monoterapia versus tamoxifeno en monoterapia, pacientesposmenopáusicas,receptor homonal positivo con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y metanálisis; Josefsson y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidor de aromatasa monoterapia	Tamoxifeno monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento ATAC: 100 meses. BIG 1-98 :76 meses ; assessed with: tiempo a la recurrencia en cualquier sitio, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.89 (0.83-0.96)[2]	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento ATAC :100 meses. BIG 1-98 :76 meses; assessed with: incluye muerte por cualquier causa)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.94 (0.82 - 1.08)[3]	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Fracturas (seguimiento ATAC: 100 meses. BIG 1-98: 76 meses)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	565/7067 (8%)	396/7082 (5.6%)	RR 1.43 (1.26 - 1.62)[4]	2 más por 100 (de 1 más a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Cancer de endometrio (seguimiento ATAC 100 meses. BIG 1-98: 76 meses)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidor de aromatasa monoterapia	Tamoxifeno monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	9/7096 (0.13%)	27/7082 (0.38%)	RR 0.34 (0.16 - 0.71)[5]	0 menos por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Enfermedad cardiovascular (seguimiento ATAC 100 meses. BIG 1-98: 76 meses s)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna	295/5540 (5.3%)	261/5541 (4.7%)	RR 1.13 (0.96 - 1.33)[7]	1 más por 100 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Eventos tromboembólicos (seguimiento ATAC 100 meses. BIG 1-98 :76 meses)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	148/7067 (2.1%)	280/7082 (4%)	RR 0.53 (0.37 - 0.74)[7]	2 menos por 100 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]2 estudios. ATAC (anastrazol vs tamoxifeno) n:6241 pacientes. BIG 1-98 (letrozol vs tamoxifen) n: 4922 pacientes.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p=0.77. I^2 0%.
[3]Prueba de heterogeneidad valor p=0.15. I^2 51%.
[4]Prueba de heterogeneidad valor p=0.93. I^2 0%.
[5]Prueba de heterogeneidad valor p=0.69. I^2 0%.
[6]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable daño
[7]Prueba de heterogeneidad valor p=0.43. I^2 0%.

TABLA 6.105. Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia secuencial tamoxifeno seguido de inhibidor de aromatasa versus tamoxifeno en monoterapia, pacientesposmenopáusicas,receptor homonal positivo con cáncer de mama temprano (Revisión sistemática y Metanálisis; Josefsson y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno seguido de inhibidor de aromatasa.Terapia secuencial	Tamoxifen	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento ARNO 95 30.1 meses. IE Study 55.7 meses. ITA 64 meses.; assessed with: tiempo a la recurrencia en cualquier sitio, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa)												
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.72 (0.83 - 0.96)[3]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno seguido de inhibidor de aromatasa.Terapia secuencial	Tamoxifen	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (seguimiento ARNO 95 30.1 meses. IE Study 55.7 meses. ITA 64 meses. assessed with: incluye muerte por cualquier causa)												
4[4]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.78 (0.68 - 0.91)[5]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Fracturas (seguimiento ARNO 95 30.1 meses. IE Study 55.7 meses. ITA 64 meses. months)												
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	132/2988 (4.4%)	98/3015 (3.3%)	RR 1.36 (1.05 - 1.76)[6]	1 más por 100 (de 0 más a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cancer de endometrio (seguimiento ARNO 95 30.1 meses. IE Study 55.7 meses. ITA 64 meses.												
2[7]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/2427 (0.16%)	10/2640 (0.38%)	RR 0.45 (0.15- 1.37)[8]	0 menos por 100 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Enfermedad cardiovascular (seguimiento ARNO 95 30.1 meses. IE Study 55.7 meses. ITA 64 meses.)												
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[9]	Ninguna	512/2988 (17.1%)	460/3015 (15.3%)	RR 1.16 (0.92 - 1.46)[10]	2 más por 100 (de 1 menos a 7 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]3 estudios. ARNO 95 (tamoxifeno 2 años/anastrazol 3 años vs tamoxifeno 5 años) n:979 pacientes. IE Study (tamoxifeno 2-3 años/exemestane 2- 3 años vs tamoxifeno 5 años) n: 4724 pacientes. ITA (tamoxifeno 2-3 años/anastrazol 2- 3 años vs tamoxifeno 5 años) n: 448 pacientes
[2]Alto porcentaje de retiros en grupos de intervención y control estudio IE.
[3]Prueba de heterogeneidad valor p=0.36. I^2 3%.
[4]4 estudios. ARNO 95 (tamoxifeno 2 años/anastrazol 3 años vs tamoxifeno 5 años) n:979 pacientes. IE Study (tamoxifeno 2-3 años/exemestane 2- 3 años vs tamoxifeno 5 años) n: 4724 pacientes. ITA (tamoxifeno 2-3 años/anastrazol 2- 3 años vs tamoxifeno 5 años) n: 448 pacientes. ABSCG trial 8. (tamoxifeno 2 años/anastrazol 3 años vs tamoxifeno 5 años) n:3714
[5]Prueba de heterogeneidad valor p=0.36. I^2 7%.
[6]Prueba de heterogeneidad valor p=0.77. I^2 0%.
[7]3 estudios. ARNO 95 (tamoxifeno 2 años/anastrazol 3 años vs tamoxifeno 5 años) n:979 pacientes. IE Study (tamoxifeno 2-3 años/exemestane 2- 3 años vs tamoxifeno 5 años) n: 4724 pacientes.
8Prueba de heterogeneidad valor p=0.58. I2 0%.
9IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable
10Prueba de heterogeneidad valor p=0.32. I2 13%.

TABLA6.106.Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia extendida 5 años con inhibidor de aromatasa versus no tratamiento extendido o con placebo en pacientesposmenopáusicascon cáncer de mama tempranoreceptor homonal positivo (Revisión sistemática y Metanálisis; Josefsson y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia extendida 5 años inhibidor de aromatasa	No tratamiento o placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimientoMA 17: 64 meses, ABCSG 6a : 62.3 meses; evaluado como tiempo a la recurrencia en cualquier sitio, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa)												
1[1]	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.68 (0.55 - 0.83)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimientoMA 17: 64 meses, ABCSG 6a : 62.3 meses; incluye muerte por cualquier causa)												
2[3]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.85 (0.65 - 1.11)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Fracturas (seguimientoMA 17: 64 meses, ABCSG 6a : 62.3 meses)												
3[5]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria[6]	Ninguna	168/3742 (4.5%)	144/3825 (3.8%)	RR 1.17 (0.94 - 1.46)[7]	1 más por 100 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Enfermedad cardiovascular (seguimientoMA 17: 64 meses, ABCSG 6a : 62.3 meses)												
2[3]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[8]	Ninguna	153/2959 (5.2%)	145/3046 (4.8%)	RR 1.50 (0.41 - 5.49)[9]	2 más por 100 (de 3 menos a 21 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Reportada en MA 17 trial. No descrita en ABCSG 6a
[2]Estudio abierto.
[3]2 estudios. MA 17 (letrozol después de 5 años de tamoxifeno vs placebo) n:5170 pacientes. ABCSG 6a (anastrazol l después de 5 años de terapia adyuvante vs no tratamiento) n:852 pacientes.
[4]Prueba de heterogeneidad valor p=0.77. I^2 0%.
[5]3 estudios. MA 17 ABCSG 6a y NSABPB -33.
[6]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable
[7]Prueba de heterogeneidad valor p=0.67. I^2 0%.
[8]IC 95% no muestra efecto.Amplitud del intervalo muestra daño considerable y apreciable beneficio.
[9]Prueba de heterogeneidad valor p=0.17. I^2 47%.

TABLA 6.107. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen"

Estudio: Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen(220)
Tipo de estudio: Metanálisis de datos individuales.
Autor y fecha de publicación: Dowsett y cols.,2010
Fecha de búsqueda: Incluye datos de estudios del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group que iniciaron en el año 2000.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientesposmenopásicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo	Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en tratamiento adyuvante	1.Recurrencia 2.Mortalidad	Se condujo un metanálsis con los datos de los estudios del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group que iniciaron en el año 2000.Agregaron datos de todos los estudios disponibles con inhibidores de aromatasa definieron 2 cohortes. Cohorte 1.Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno como terapia inicial (monoterapia). Cohorte 2. Experimentos en los cuales la terapia por 2 a 3 años con tamoxifeno se sigue con terapia secuencial de inhibidores de aromatasa y se compara con tamoxifeno por 5 años. Algunos estudios incluyeron un pequeño subgrupo de pacientes receptor hormonal desconocido o receptor hormonal negativo y estos se excluyeron del análisis. La revisión no evaluó la comparación de inhibidores de aromatasa después de 5 años de tamoxifeno con la no continuación de terapia hormonal. La base de datos para este análisis fue cerrada antes de las actualizaciones de algunos estudios presentadas en el Breast Cancer Symposium en diciembre de 2008. El test global de heterogeneidad para subgrupos (edad,compromiso ganglionar,grado tumoral,estado de los receptores de estrrógeno y progesterona) no fue significativo.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Cohorte 1	
			Incluyó 2 estudios. ATAC y el BIG1-98/IBCSG 18-98. Se analizaron datos de 9856 mujeres y mas de 55000 mujeres, año de seguimiento (seguimiento mediano 7.9 años y4.0 años, ATAC y BIG 1-98, respectivamente). A 5 años de Seguimiento los inhibidores de aromatasa produjeron una RAR de recurrenciadel 2.9% (EE _ 0.7%; (9.6% para Inhibidores de aromatasaversus12.6% tamoxifeno; p=0 .00001), sin mostrardiferencias en la mortalidad por cáncer de mama. RAR 1.1%, nos ignificativo (EE0.5%; 4.8% para inhibidores de aromatasa versus 5.9% para tamoxifeno; p =0.1).	
			Cohorte 2	
			Cuatro experimentos German Adjuvant Breast Cancer GroupArimidex/Novaldex,Intergroup Exemestane Group/BIG 02-97,ITA Italian Tamoxifen Anastrazol Trial,ABCSG VIII). Incluyeon 9015 pacientes con un tiempo promedio de seguimiento de 3.9 años. A los 3 años del cambio en eltratamiento, aproximadamente 5 años de terapia hormonal, la terapia con inhibidores de aromatasa	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			se asoció con una RAR de recurrencia del 3.1% (EE 0.6%; 5.0% para inhibidores de aromatasa versusv 8.1% para tamoxifeno, p=0 .00001) y una RAR de mortalidad por cáncer de mama de 0.7% (EE 0.3%; 1.7% para inhibidores de aromatasa versus2.4% for tamoxifeno ; p=0 .02).	

TABLA 6.108. Perfil de evidencia GRADE comparandoinhibidor de aromatasa versus tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas receptor homonal positivo con cáncer de mama temprano (Cohorte 1. Metanálisis;Dowsett y cols.,2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidor de aromatasa	Tamoxifeno	Diferencia absoluta RAR	Error Estandar (EE)		
Recurrencia (seguimiento promedio 5.8 años): Estudios ATAC, BIG 1-98)												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	reporting bias[1]	9.6%	12.6%	2.9%	0.7% P<0.00001	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama (seguimiento promedio 5.8 años): Estudios ATAC, BIG 1-98)												
2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	reporting bias[1]	4.8%	5.9%	1.1%	0.5% P=0.1	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Metanálisis de datos individuales de los registros del EBCTCG. No tenía como objetivo búsqueda sistemática de estudios primarios

TABLA 6.109. Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia secuencial tamoxifeno 2 a 3 años seguido de inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años de terapia hormonal versus tamoxifeno por 5 años en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor homonal positivo (Cohorte 2. Metanálisis;Dowsett y cols.,2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia secuencial tamoxifeno / inhibidor de aromatasa	Tamoxifeno por 5 años	Diferencia absoluta RAR	Error Estándar (EE)		
Recurrencia (Seguimiento promedio 3.9 años). Estudios German Adjuvant Breast Cancer GroupArimidex/Novaldex ,Intergroup Exemestane Group/BIG 02-97,ITA Italian Tamoxifen Anastrazol Trial,ABCSG VIII)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	reporting bias[1]	5.0%	8.1%	3.1%	0.6%	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama (Seguimiento promedio 5.8 años). Estudios German Adjuvant Breast Cancer GroupArimidex/Novaldex,Intergroup Exemestane Group/BIG 02-97,ITA Italian Tamoxifen Anastrazol Trial,ABCSG VIII)												
4	Ensayos	No	No seria	No serias	No seria	reporting bias[1]	1.7%	2.4%	0.7%	0.3%	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia secuencial tamoxifeno / inhibidor de aromatasa	Tamoxifeno por 5 años	Diferencia absoluta RAR	Error Estándar (EE)		
	aleatorizados	serio									MODERADA	

[1]Metanálisis de datos individuales de los registros del EBCTCG. No tenía como objetivo búsqueda sistemática de estudios primarios.

TABLA 6.110. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Longer-Term Outcomes of Letrozole Versus Placebo After 5 Years of Tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 Trial: Analyses Adjusting for Treatment Crossover"

Estudio: Longer-Term Outcomes of Letrozole Versus Placebo After 5 Years of Tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 Trial: Analyses Adjusting for Treatment Crossover(221)

Tipo de estudio: Ensayo Clínico Aleatorizado. Análisisajustado por cruzamiento.

Autor y fecha de publicación: Jin y cols.,2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopásicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo, libres deenfermedad, quienes en los próximos 3 meses completarían 5años de tratamiento con tamoxifen	Letrozol comparado con placebo en terapia extendida tratamiento adyuvante	1.Supervivencia libre de enfermedad. 2.Supervivencia global	Se realiza un análisis exploratorio basado en el seguimiento a 5 años de las pacientes que participaron en el estudio MA17. La efectivad de la terapia con letrozol a largo plazo es difícil de evaluar considerando que mas del 60% de las pacientes que inicialmente estaban en el grupo placebo empezaron a recibir terapia con letrozol. En el estudio MA 17, se levantó el cegamiento en Octubre 2003por recomendación del Comité de monitorización de la seguridad del Dato,después deevidenciarse superioridad de Letrozolsobre placebo en lasupervivencia libre deenfermedad. EnJulio de 2006 se cierra la basede datos.Este estudio muestra 2técnicasde análisis estadístico para ajustar los resultados por el efecto del cruzamiento de placebo a Letrozol para tratar de resolver la pregunta sobre el beneficiodel Letrozol en lasupervivencia global. Los resultados conlos 2 diferentes análisis sugieren el beneficio de letrozol sobre el placebo en terapia extendida,incluyendo supervivencia global. Estas aproximaciones sugieren que letrozol reduce el riesgo de morir entre un 24% y 35%. Estos resultados se pueden considerar solo exploratoriospues el análisis requiere de asunciones muy fuertes.	No se realiza evaluación con herramienta GRADE.
			Supervivencia libre de enfermedad	
			Análisis por intención a tratarHR 0.68; IC 95% 0.56 – 0.83 (estadísticamente significativo) Modelo de CoxHR 0.68; IC 95% 0.56 – 0.83 (estadísticamente significativo) IPCW [1]HR 0.52; IC 95% 0.45 – 0.61(estadísticamente significativo) SCC [2]HR 0.58; IC 95% 0.47 – 0.72(estadísticamente significativo)	
			Supervivencia libre de enfermedad metastásica	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Análisis por intención a tratarHR 0.81; IC 95% 0.63 – 1.04 (estadísticamente no significativo) Modelo de CoxHR 0.81; IC 95% 0.63 – 1.03 (estadísticamente nosignificativo) IPCW [1] HR 0.51;IC 95% 0.42 – 0.61(estadísticamente significativo) SCC [2] HR 0.68; IC 95% 0.52 – 0.88(estadísticamente significativo)	
			Supervivencia Global	
			Análisis por intención a tratarHR 0.99; IC 95% 0.79 – 1.24 (estadísticamente nosignificativo) Modelo de CoxHR 0.96;IC 95% 0.77 – 1.21 (estadísticamente no significativo) IPCW [1]HR 0.61; IC 95% 0.52 – 0.71(estadísticamente significativo) SCC [2]HR 0.76 ; IC 95% 0.60 – 0.96(estadísticamente significativo)	

[1] IPCW Inverse probability of censoring weighted.
[2] SCC Aproximación propuesta por Shao, Chang and Chow.

TABLA 6.111. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial"

Estudio: Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial(222)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III.
Autor y fecha de publicación: Van de Velde y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo	Exemesanecomparado con tamoxifeno en adyuvancia	1.Supervivencia libre de enfermedad. 2.Seguridad	Ensayo clínico fase III, abierto,multicéntricoaleatorización 1:1. Ingresaron pacientes posmenopáusicascon cancer de mama temprano receptor hormonal positivo (estrógeno o progesterona) quienes habían completado tratamiento local administrado con intención curativa. Las pacientes habían presentado tumores invasivos de diferentes tamaños, con o sin compromiso de gangliuos linfáticos (N0 a N3), sin evidencia de enfermedad metastásica.Se excluyeron pacientes con enfermedad cardiaca, enfermedad que interfiera en la participación en el estudio. El objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de exemestane comparada con tamoxifenoen seguimiento a 2.75 años. La segunda comparación fue exemestane solo con tamoxifeno, seguido por terapia extendida con exemestane por 5 años. Esta publicación se enfoca en este último objetivo. Total de mujeres participantes 9779 Grupo tratamiento secuencial (n= 4,875, analizadas 4,868). Tamoxifeno 20 mg día por 2 a 3 años seguido de Exemestane 25 mg día por 5 años Grupo exemestane 25 mg día por 5 años (n=4904,analizadas 4898)	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			La edad media de las mujeres fue 64 años (rango 35 a 96) Se presenta altas tasas de descontinuación de la terapia lo que pude comprometer el poder del estudio.	
			Supervivencia libre de enfermedad	
			HR0·97, IC 95%0·88–1·08; p=0·60 (85% versus 86%)	
			Seguridad	
			El tratamiento secuencial ase asoció con mayor frecuencia de síntomas ginecológicos(20%*vs* 11%), Trombosisvenosa(2% versus 1%) yanormalidades endometriales(4% versus <1%)que el exemestane solo. Los eventos adversos musculoesqueléticos(50% versus 44%), hipertensión arterial (6% versus 5%),e hiperlipidemia (5% versus3%) fue mas frecuente en el grupo exemestane solo.	

TABLA 6.112. Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia secuencial tamoxifeno 2 a 3 años seguido de exemestane versus exemestane en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Van de Velde y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno seguido de exemestane. Terapia secuencialn 4868	Exemestane monoterapia n 4898	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento mediano 5 años; evaluado como: Tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de recaída o muerte por cualquier causa. Recaída de la enfermedad se definió como recurrencia tumoral local o a distancia, o cancer ipsi o contralateral. No se consideró el carcinoma ductal in situ como evidencia de recaída.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4154/4868 (85%)	4186/4898 (86%)	HR 0.97 (0.88 - 1.08)	1 menos por 100 (de 4 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (análisis por protocolo) (seguimiento mediano 5 años; evaluada como tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de recaída o muerte por cualquier causa. Recaída de la enfermedad se definió como recurrencia tumoral local o a distancia, o cancer ipsi o contralateral. No se consideró el carcinoma ductal in situ como evidencia de recaída.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.93 (0.82 - 1.05)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno seguido de exemestane. Terapia secuencialn 4868	Exemestane monoterapia n 4898	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (seguimiento mediano 5 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(91%)	(91%)	HR 1.0 (0.89 - 1.14)	0 menos por 100 (de 3 menos a 3 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de recaida (seguimiento mediano 5 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	521/4868 (10.7%)	499/4898 (10.2%)	HR 0.94 (0.83 - 1.06)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Metástasis a distancia (seguimiento mediano 5 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.93 (0.81 - 1.07)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Embolismo y trombosis venosa Grado 1 y 2 seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	49/4814 (1%)	24/4852 (0.49%)	RR 2.06 (1.26-2.06)[2]	1 más por 100 (de 0 más a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Embolismo y trombosis venosa Grado 3, 4 y 5 seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	78/4814 (1.6%)	50/4852 (1%)	RR 1.57 (1.1 - 2.24)[3]	1 más por 100 (de 0 más a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Anormalidades endometriales Grado 1 y 2 (seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	146/4814 (3%)	16/4852 (0.33%)	RR 9.2 (5.5-15.3)[4]	3 más por 100 (de 1 más a 5 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Anormalidades endometriales Grado 3,4 y 5 seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	36/4814	3/4852	RR 12.09	1 más por	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno seguido de exemestane. Terapia secuencialn 4868	Exemestane monoterapia n 4898	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado						(0.75%)	(0.06%)	(3.73 - 39.2)[5]	100 (de 0 más a 2 más)	MODERADA	
Sangrado posmenopáusico Grado 1 y 2 seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	230/4814 (4.8%)	105/4852 (2.2%)	RR 2.21 (1.76 - 2.77)[4]	3 más por 100 (de 2 más a 4 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Sangrado posmenopáusico Grado 3,4 y 5 (seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/4814 (0.04%)	1/4852 (0.02%)	RR 2.02 (0.18 - 22.2)[5]	0 más por 100 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Fracturas Grado 1 y 2 (seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	66/4814 (1.4%)	108/4852 (2.2%)	RR 0.62 (0.45 - 0.83)[4]	1 menos por 100 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Fracturas Grado 3,4 y 5 seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	93/4814 (1.9%)	128/4852 (2.6%)	RR 0.73 (0.56 - 0.95)[5]	1 menos por 100 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Desórdenes articulares Grado 1 y 2(seguimiento mediano 5 años) evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1298/4814 (27%)	1510/4852 (31.1%)	RR 0.87 (0.81 - 0.92)[4]	4 menos por 100 (de 2 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desórdenes articulares Grado 3,4 y 5 (seguimiento mediano 5 años)evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	171/4814	202/4852	RR 0.85	1 menos por	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno seguido de exemestane. Terapia secuencialn 4868	Exemestane monoterapia n 4898	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado						(3.6%)	(4.2%)	(0.7 - 1.04)[5]	100 (de 1 menos a 0 más)	MODERADA	
Osteoporosis Grado 1 y 2 (seguimiento mediano 5 años)evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	255/4814 (5.3%)	471/4852 (9.7%)	RR 0.55 (0.47 - 0.63)[4]	4 menos por 100 (de 4 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Osteoporosis Grado 3,4 y 5 (seguimiento mediano 5 años)evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	11/4814 (0.23%)	16/4852 (0.33%)	RR 0.69 (0.32 - 1.49)[5]	0 menos por 100 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Dislipidemia Grado 1 y 2 (seguimiento mediano 5 años)evaluado según: National Cancer Institute common toxicity criteria												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	131/4814 (2.7%)	227/4852 (4.7%)	RR 0.58 (0.47 - 0.72)[4]	2 menos por 100 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]Estudio abierto. Alto porcentaje de pacientes descontinuaron la terapia comprometiendo el poder del estudio.
[2]Se agregaron desenlaces embolismo y trombosis venosa y las categorías Grado 1 y Grado 2. RR no provisto por el estudio calculado a partir de datos crudos.
[3]Se agregaron desenlaces embolismo y trombosis venosa y las categorías Grado 3,4 y 5. RR no provisto por el estudio calculado a partir de datos crudos.
[4]Se agregaron las categorías Grado 1 y Grado 2. RR no provisto por el estudio calculado a partir de datos crudos.
[5]Se agregaron las categorías Grado 3, 4 y 5. RR no provisto por el estudio calculado a partir de datos crudos.

TABLA 6.113. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up"

Estudio: Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up(223)

Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III.

Autor y fecha de publicación: Regan y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, receptor hormonal positivo	Letrozol comparado con tamoxifeno	1. Supervivecia libre de enfermedad. Objetivo secundario 1.Supervivencia global	Ensayo clínico aleatorio,doble ciego,multicéntrico. Asignación aleatoria estratificada por institución y por antecedente de quimioterapia Criterios de inclusión: Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, receptor hormonal positivo quienes habían tenido cirugía con márgenes libres de tumor.Las pacientes debían tener adecuada función renal, hematológica y hepática.Se excluyeron pacientes con enfermedad metastásica,otro cáncer previo o concurrente. El estudio asignó aleatoriamente a recibir letrozol 2.5 mg día o tamoxifeno 20 mg día por 5 años. (entre 1998 y 2000) En esta primera fase de reclutamiento ingresaron 128 pacientes (911 al grupo tamoxifeno y 917 al grupo letrozol). Posteriormente entre 1999 y 2003 se realizó una enmienda y se asignaron aleatoriamente a 4 grupos: 1.Monoterapia con tamoxifeno por 5 años (n 2459). Asignación 4 brazos (n= 1548) 2.Monoterapia con letrozol por 5 años (n=2463). Asignación 4 brazos (n= 1546) 3.Terapia secuencial tamoxifeno 2 años seguido de letrozol por 3 años (n= 1548) 4.Terapia secuencial letrozol 2 años seguido de tamoxifeno por 3 años (n= 1540) En el año 2005 los resultados mostraron superioridad del letrozol y el Comité Científico solicitó que las pacientes que recibían tamoxifeno fueran informadas de los resultados del estudio y se les permitió tomar una decisión informada sobre su cuidado futuro. Con la enmienda de Abril 2005 se administró letrozol a todas las pacientes que venían recibiendo tamoxifeno en monoterapia que se encontraban libres de enfermedada o en quienes habían suspendido en los últimos 6 meses el tamoxifeno, y que deseaban recibir letrozol. El protocolo del estudio especificó la necesidad de actualizar los análisis primarios cada 2 años, teniendo en cuenta el riesgo persistente de recurrencia en esta población. En esta actualización se registran 2074 eventos libres de enfermedad registrados en 8010 pacientes, a diferencia del reporte previo 2 años atrás con 1569 eventos.El incremento del 32% en el número de eventos contribuye a la precisión en la estimación de los desenlaces secundarios y de los análisis de subgrupos. Los resultados siguen mostrando beneficio de letrozol y con la actualización se presenta beneficio tanto en pacientes con ganglio positivo como ganglio negativo. Los investigadores realizan análisis ajustado por el método de estimación ponderada del inverso de la probabilidad (IPCW Inverse probability of censoring weighted). Para ajustar por el cruzamiento selectivo de las pacientes. El seguimiento a 8 años aún es insuficiente para apreciar el efecto completo de la terapia secuencial	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			comparada con letrozol solo y por esta razón las pacientes continúan en seguimiento.	
			Supervivencia libre de enfermedad (análisisIPCW)	
			HR 0.82 IC 95%0.74 – 0.92	
			Supervivencia global (análisisIPCW)	
			HR 0.70 IC 95%0.69 -0.90	
			Supervivencia libre de enfermedad (análisispor intención a tratar)	
			HR 0.86 IC 95% 0.78 – 0.96	
			Supervivencia global (análisispor intención a tratar)	
			HR 0.70 IC 95%0.69 -0.90	

TABLA 6.114. Perfil de evidencia GRADE comparandoletrozol versus tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Regan y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (análisis por intención a tratar) (seguimiento mediano 8 años; assessed with: Tiempo desde la aleatorizacion hasta el primer evento: recurrencia invasiva local,regional o a distancia, nuevo cáncer invasivo en la mama contralateral o cualquier cáncer primario no originado en la mama)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	646/2463 (26.2%)	727/2459 (29.6%)	HR 0.86 (0.78 - 0.96)	4 menos por 100 (de 1 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años; evaluada como: Tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento: recurrencia invasiva local,regional o a distancia, nuevo cáncer invasivo en la mama contralateral o cualquier cáncer primario no originado en la mama)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	646/2463 (26.2%)	669/2459 (27.2%)	HR 0.82 (0.74 - 0.92)	4 menos por 100 (de 2 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (análisis por intención a tratar) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	410/2463 (16.6%)	463/2459 (18.8%)	HR 0.87 (0.77 - 0.999)	2 menos por 100 (de 0 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	410/2463 (16.6%)	444/2459 (18.1%)	HR 0.79 (0.69 - 0.90)	3 menos por 100 (de 2 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de recurrencia a distancia (análisis por intención a tratar) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	309/2463 (12.5%)	354/2459 (14.4%)	HR 0.86 (0.74 - 0.998)	2 menos por 100 (de 0 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de recurrencia a distancia (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	309/2463 (12.5%)	339/2459 (13.8%)	HR 0.79 (0.68 - 0.92)	3 menos por 100 (de 1 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Intervalo libre de cáncer de mama (análisis por intención a tratar) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	410/2463 (16.6%)	463/2459 (18.8%)	HR 0.86 (0.76 - 0.98)	2 menos por 100 (de 0 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de cáncer de mama (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	410/2463 (16.6%)	434/2459 (17.6%)	HR 0.80 (0.70 - 0.92)	3 menos por 100 (de 1 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad ganglio negativo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años; assessed with: Tiempo desde la aleatorizacion hasta el primer evento: recurrencia invasiva local,regional o a distancia, nuevo cáncer invasivo en la mama contralateral o cualquier cáncer primario no originado en la mama)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	267/1376 (19.4%)	287/1408 (20.4%)	HR 0.85 (0.72 - 1.00)	3 menos por 100 (de 5 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad ganglio positivo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted)(seguimiento mediano 8 años; assessed with: Tiempo desde la aleatorizacion hasta el primer evento: recurrencia invasiva local,regional o a distancia, nuevo cáncer invasivo en la mama contralateral o cualquier cáncer primario no originado en la mama)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	372/1050 (35.4%)	374/1017 (36.8%)	HR 0.77 (0.67 - 0.89)	7 menos por 100 (de 3 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global ganglio negativo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted)(seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	145/1376 (10.5%)	164/1408 (11.6%)	HR 0.82 (0.65 - 1.2)	2 menos por 100 (de 4 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global ganglio positivo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	259/1050 (24.7%)	273/1017 (26.8%)	HR 0.74 (0.63 - 0.88)	6 menos por 100 (de 3 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de recurrencia a distancia ganglio negativo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	89/1376 (6.5%)	96/1408 (6.8%)	HR 0.86 (0.64- 1.14)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de recurrencia a distancia ganglio positivo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	217/1050 (20.7%)	241/1017 (23.7%)	HR 0.73 (0.61 - 0.88)	6 menos por 100 (de 3 menos a 8 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de cancer de mama ganglio negativo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted) (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	142/1376 (10.3%)	154/1408 (10.9%)	HR 0.85 (0.67 -1.07)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de cancer de mama ganglio positivo (análisis ajustado IPCW=inverse probability of censoring weighted)(seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	263/1050	277/1017	HR 0.85	4 menos por	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado						(25%)	(27.2%)	(0.67 - 1.07)	100 (de 8 menos a 2 más)	MODERADA	

[1]El crossover a letrozol de pacientes que estaban en el grupo de monoterapia con tamoxifeno dificulta el análisis en seguimiento a largo plazo. Ajustes estadisticos no garantizan control del sesgo.

TABLA 6.115. Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia secuencial tamoxifeno seguido de letrozol versus letrozol en monoterapia enpacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Regan y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno seguido por letrozol. Terapia secuencial	Letrozol Monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento mediano 8 años; assessed with: Tiempo desde la aleatorizacion hasta el primer evento: recurrencia invasiva local,regional o a distancia, nuevo cáncer invasivo en la mama contralateral o cualquier cáncer primario no originado en la mama)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.07 (0.92 - 1.25)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.10 (0.90 - 1.33)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de recurrencia a distancia (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.23 (0.99 - 1.53)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de cáncer de mama (seguimiento mediano 8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.16 (0.96 - 1.4)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El Crossover a letrozol de pacientes que estaban en el grupo de monoterapia con tamoxifen dificulta el análisis en seguimiento a largo plazo. Ajustes estadisticos no garantizan control del sesgo.

TABLA 6.116.Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia secuencial letrozol seguido de tamoxifeno versus letrozol en monoterapia en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Regan y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol seguido de tamoxifeno.Terapia secuencial	Letrozol monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento mediano8 años; evaluada como: Tiempo desde la aleatorizacion hasta el primer evento: recurrencia invasiva local,regional o a distancia, nuevo cáncer invasivo en la mama contralateral o cualquier cáncer primario no originado en la mama)												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.06	NR	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Letrozol seguido de tamoxifeno.Terapia secuencial	Letrozol monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado								(0.91-1.23)		MODERADA	
Supervivencia global (seguimiento mediano8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.97 (0.8 – 1.19)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de recurrencia a distancia (seguimiento mediano8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.14 (0.92 - 1.42)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Intervalo libre de cáncer de mama (seguimiento mediano8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.10 (0.91 - 1.32)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]El Crossover a letrozol de pacientes que estaban en el grupo de monoterapia con tamoxifen dificulta el análisis en seguimiento a largo plazo. Ajustes estadisticos no garantizan control del sesgo.

TABLA 6.117. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial"

Estudio: Eff ect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatmentfor early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial(225)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III.
Autor y fecha de publicación: Cuzick y cols.,2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopásicas con cáncer de mamaoperable	Anastrazol comparado con tamoxifeno en adyuvancia	1.Supervivencia libre de enfermedad 2. Tiempo hasta recurrencia a distancia	Ensayo clínico Fase III, asigación aleatoria 1:1:1 .doble ciego. Las pacientes fueron asignadas a anastrazol mas tamoxifeno (ambos activos), anastrazol active mas tamoxifeno placebo o tamoxifeno active mas anastrazol placebo. El anastrazol se administró a 1mg via oraldía y tamoxifeno 20 mg día por 5 años. La terapia combinada se descontinuó porque no mostró mayor eficacia y no tenía beneficios en tolerabilidad. Esta publicación reportael seguimiento a 10 años comparando nastrazol en monoterapia con tamoxifeno. Toda la población de estudio fueron 3125 pacientes en el grupo de terapia hormonal con anastrazol y 3116	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		3.Incidencia de cáncer de mama contralateral	en el grupo de tamoxifeno. El subgrupo predefinido de pacientes receptor hormonal positivo fueron2618 pacientes en el grupo anastrazol y 2598 en el grupo tamoxifeno. El análisis de seguridad se basó en el primer tratamiento recibidoen todas las pacientes aleatorizadas (anastrozol n 3092; tamoxifeno n 3094). Solamente los eventos adversos serios y las tasas de fracturas se reportan en esta actualización. Se obtuvieron24 522 mujeres-año de seguimiento en el grupo anastrazol y 23 950 mujeres-añoen el grupo tamoxifeno, seguimiento emdiano 120 meses.	GRADE.
			Supervivencia libre de enfermedad	
			HR 0·91 IC 95%0·83–0·99; p=0·04	
			Tiempo a la recurrencia	
			HR 0·84, IC 95%0·75–0·93; p=0·001	
			Tiempo a la recurrencia a distancia	
			HR 0·87,IC 95%0·77–0·99; p=0·03	

TABLA 6.118. Perfil de evidencia GRADE comparando anastrazol versus tamoxifeno en monoterapia en pacientesposmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico; Cuzick y cols.,2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (Tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia local o a distancia, nuevo cáncer de mama primario o muerte por cualquier causa) (seguimientomediano 120 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.91 (0.83 -0.99)	RAR 4.3%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tiempo a la recurrencia (Tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia local o a distancia, incluye nuevos tumores contra laterales pero no incluye muertes que no por otras causas diferentes a cáncer de mama, antes de la recurrencia. (seguimiento mediano 120 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.84 (0.75 - 0.93)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tiempo a la recurrencia a distancia (seguimiento mediano 120 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.87 (0.77 - 0.99)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad. Pacientes receptor hormonal positivo (Tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia local o a distancia,nuevo cáncer de mama primario o muerte por cualquier causa) (seguimiento mediano 120 meses)												
1	Ensayo	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.86	NR	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado								(0.78 - 0.95)		ALTA	
Tiempo a la recurrencia.Pacientes receptor hormonal positivo. (Tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia local o a distancia,incluye nuevos tumores contralaterales pero no incluye muertes que no se realaciones con cáncer de mama, antes de la recurrencia. (seguimiento mediano 120 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.79 (0.70 - 0.89)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tiempo a la recurrencia a distancia. Pacientes receptor hormonal positivo. (seguimiento mediano 120 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.85 (0.73 - 0.98)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muertes después de la recurrencia.subgrupo receptor positivo (seguimiento mediano 120 meses												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.87 (0.74 - 1.02)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad global.subgrupo receptor positivo (seguimiento mediano 120 meses												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.95 (0.84 - 1.06)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Fracturas durante el tratamiento (seguimiento mediano 120 meses												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	451/3125 (14.4%)	0%	OR 1.33 (1.15 - 1.55)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Fracturas post tratamiento (seguimiento mediano 120 meses												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	110/3125 (3.5%)	0%	OR 0.98 (0.74 - 1.30)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (seguimiento mediano 120 meses												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	223/3125 (7.1%)	0%	OR 0.57 (0.48 - 0.69)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

TABLA 6.119. Perfil de evidencia para terapia hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano, estudio "Long-Term Benefits of 5 Years of Tamoxifen: 10-Year Follow-Up of a Large Randomized Trial in Women at Least 50 Years of Age With Early Breast Cancer"

Estudio: Long-Term Benefits of 5 Years of Tamoxifen: 10-Year Follow-Up of a Large Randomized Trial in Women at Least 50 Years of Age With Early Breast Cancer(224)
Tipo de estudio: Ensayo clínico.
Autor y fecha de publicación: Hackshaw y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano quines venían recibiendo tamoxifeno por2 años	Tamoxifeno como terapia adyuvanteterapia por 5 años comparado con 2 años	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de eventos	Ensayo clínico, abierto,multicéntrico. Ingresaron pacientes mayors de 50 años (52% en estado de posmenopausia), con cáncer de mama unilateral, (T1-T3,N0 o N1, y M0). Las pacientes habían recibido tamoxifeno 20 mg día por 2 años, después de 2 años fueron aleatorizadas (si no habían presentado recurrencia), a continuar tamoxifeno por 3 años más, hasta completar 5 años d eterapia hormonal o a suspender la terapia. Reclutaron 3449 pacientes entre los 50 y 81 años. Los primeros resultados fueron reportados en 1999. Tamoxifeno 2 años (n= 1724) Tamoxifeno 5 años (n= 1725) El análisis se basa en 37035 personas año,25% de las pacientes tenía mas de 14 años de seguimiento. La Supervivencia libre de eventos se definió como el tiempo desde que inició tamoxifeno hasta la recurrencia local o a distancia,nuevo tumor, contralateral o en otro lugar) o muerte, el que primero ocurriera. Esta publicación reporta Resultados del seguimiento a 10 años. Ocurrieron 1103 recurrencias,755 muertes por cáncer de mama,621 eventos cardiovasculares y 236 muertes de origen cardiovascular. Después de 15 años de iniciar el tamoxifeno, por cada 100 mujeres que recibieron tamoxideno por 5 años ,se evitaron 5.8 recurrencias. Los autores concluyen quela administración de 5 años de tamoxifeno como tereapia adyuvante reduceel riesgo de recurrencia de cáncer de mama, adicionalmente el tamoxifeno por 5 años redujo el riesgo de enfermedad cardiovasculary muerte por evento cardiovascular en el subgrupo de 50 a 59 años. Aunque los inhibidores de aromatasa mejoran la supervivencia libre de enfermedad, el tamoxifenocontinúa siendo una opción económica y efectiva, especialmente en países en desarrollo.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Supervivencia libre de eventos	
			HR0.89 IC 95%0.81-0.97 p=0.008, a favor de la administración de tamoxifeno por 5 años	
			Supervivencia global	
			HR 0.02 IC95% 0.84-1.02 p=0.12	
			Cáncer de mama contralateral	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			HR 0.70 IC 95% 0.48 -1.00	

,

TABLA 6.120. Perfil de evidencia GRADE comparandoterapia adyuvante tamoxifeno 5 años versus terapia adyuvante tamoxifeno por 2 años, seguimiento a 10 años, pacientes de 50 y más años pre y posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (Ensayo clínico;Hackshaw y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Tamoxifeno 5 años	Tamoxifeno 2 años	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de eventos (follow-up median 10)												
1	Ensayo aleatorizado	[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	965/1724 (56%)	903/1725 (52.3%)	HR 0.89 (0.81 - 0.97)	NR		CRÍTICO
Supervivencia global (follow-up median 10)												
1	Ensayo aleatorizado	[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	802/1724 (46.5%)	775/1725 (44.9%)	HR 0.92 (0.84 - 1.02)	NR		CRÍTICO
Riesgo de recurrencia (follow-up median 10)												
1	Ensayo aleatorizado	[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	589/1724 (34.2%)	514/1725 (29.8%)	HR 0.83 (0.74 – 0.94)	NR		CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de mama (follow-up median 10)												
1	Ensayo aleatorizado	[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	388/1724 (22.5%)	367/1725 (21.3%)	HR 0.91 (0.79 - 1.06)	NR		CRÍTICO
Muerte después de la recurrencia (follow-up median 10)												
1	Ensayo aleatorizado	[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	462/1724 (26.8%)	414/1725 (24%)	HR 0.86 (0.76 - 0.99)	NR		CRÍTICO

[1]Estudio abierto. Al inicio del estudio no se consideró el estado del receptor hormonal, por lo cual no se puede realizar el análisis en el subgrupo receptor hormonal positivo. La actualización a 10 años de seguimiento no provee toda la información metodológica para veluar la calidad del estudio primario.

Terapias anti HER2 en adyuvancia

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama tempranoHER2 positivo operadas	Trastuzumab combinado con quimioterapia	Quimioterapia sola	Supervivencia gobal (9) Supervivencia libre de enfermedad (9)

			Cáncer de mama contralateral (7) Efectos secundarios (7) Calidad de vida (7)

TABLA 6.121. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, GPC "Breast cancer (early and locally advanced): diagnosis and treatment"

Guía: Breast cancer (early and locally advanced):diagnosis and treatment (1)
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
Pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo después de cirugía inicial	Trastuzumab administrado con quimioterapia citotoxica secuencial o concomitante, durante 12 mesessegún indicaciones con licencia. Se compara con Regímenes sin trastuzumab. Regímenes con diferentes dosisy duración de trastuzumab	1.Supervivencia libre de enfermedad 2.Supervivencia global 3.Cáncer de mama contralateral 4.Calidad de vida 5. Eventos adversos (cambios en la función cardiaca)	Ofrecer trastuzumab, administrado en intervalos de 3 semanas por un año o hasta la recurrencia de la enfermedad (cualquiera que sea el periodo más corto), como tratamiento adyuvante para mujeres con cáncer de mama temprano invasivo, HER2-positivo luego de la cirugía, quimioterapia y radioterapia cuando sea requerida. Evaluar la función cardiaca antes de empezar el tratamiento con trastuzumab. No ofrecer tratamiento con trastuzumab a mujeres que hayan tenido alguna de las siguientes condiciones: Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de 55% o menos. Historia de falla cardiaca congestiva documentada.	**Calidad de la evidencia**	
				Estas recomendaciones se basan en evidencia clínica de buena calidad y en análisis de costo-efectividad	
				Evidencia clínica	
				Dos artículos que reportan a partir del ensayo HERA (adyuvante Herceptin) (Smith *y cols.*, 2007 y Suter *y cols.*, 2007)(229), un análisis conjunto del NSABP B-31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), el ensayo B-31 y el ensayo NCCTG N9831 (North Central Cancer Treatment Group) (Romond y cols., 2005), dos artículos que consideraron la disfunción cardiaca en el NSABP B-31 (Tan-Chiu y cols., 2005(230)) y en el NCCTG N9831 (Perez y cols., 2008(231)), un meta-análisis de cardiotoxicidad y metástasis cerebral con Trastuzumab adyuvante (Bria, 2008(232)), un artículo del ensayo FinHer (Joensuu *y cols.*, 2006(233)) y un resument del ensayo E2198 (Buzdar *y cols.*, 2007) fueron identificados, los cuales consideraron el tratamiento adyuvante de cáncer de mama temprano con Trastuzumab. Un pequeño ensayo (Buzdar *y cols.*, 2007(157)) consideró el tratamiento primario sistémico de cáncer de mama temprano con Trastuzumab.	Buena calidad. No registra evaluación de calidad de estudios individuales
				Quimioterapia secuencial	
				Los resultados del ensayo HERA a un año de seguimiento fueron incluidos en la evaluación de tecnología TA 107	Smith. No reportada

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
			Alto riesgo de arritmias no controladas. Angina de pecho que requiere de medicación. Enfermedad valvular clínicamente significativa. Evidencia de infarto transmural en electrocardiograma (ECG). Hipertensión pobremente controlada. Repetir las evaluaciones de función cardiaca cada 3 meses durante el tratamiento con trastuzumab. Si la fracción de eyección desciende 10 puntos porcentualeso más a partir de la línea de base y por debajo del 50%, el tratamiento con trastuzumab debe suspenderse. Reiniciar la terapia con trastuzumab sólo después de una evaluación cardiaca adicional y una discusióncon la paciente completamente informada de los riesgos y beneficios.	(NICE 2006a), en el seguimiento a dos años de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab por un año, mostraronmejoría en la supervivencia global y en lasupervivencia libre de recurrencia a distancia comparado con el grupo control (Smith y cols 2007(229)). Un estudio adicional que considerólos eventos cardiacos adversos asociados con el trastuzumab a partir del HERA,identificó una alta incidencia de eventos cardiacos (falla cardiaca congestiva severa, falla cardiaca sintomática, descenso de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el grupo de trastuzumab comparado con el grupo control. El estudio HERA es un ensayo clínico que comparó 1 o 2 años de trastuzumab (8mg/kgtrastuzumab I.Ven infusión por90min, como dosis de carga seguida de6mg/kg cada 3 semanas por 1 o 2 años) , despues de una dosis estandar de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, con ganglios positivos o mujeres con ganglios negativos pero consideradas de alto riesgo.Los resultados del estudio a un año de seguimiento mostraron una reducción del riesgo de recurrencia del 46% (libres de recurrenciaen el grupotrastuzumab 92.5% versus libres de riesgo en el grupo control 87.1%) La supervivencia global fue97.6%en el grupo control y98.2%en el grupo trastuzumab. RRR de mortalidad 24% La incidencia de eventos cardiacos serios fue0.6%con Trastuzumab y0.1% en el grupo control. (Untch y cols., 2008(234)). Seguimiento a 2 años Smith y cols.,2007(229)reportaron el seguimiento a 2 años del estudio HERA en pacientes con receptor HER 2 positivo (1703 pacientes grupo rastuzumab versus 1698 en el grupo control),seguimiento mediano 23.5 meses.	Untch. No reportada

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				Supervivencia global: HR 0.66IC 95% 0.45 - 0.87,p=0.0115. Metátasis a distancia: Tiempo hsata la recurrencia a distanciaHR0.60IC 95% 0.49 - 0.73, p<0.0001.(9% versus 14%, Trastuzumab y grupo control, respectivamente). Eventos adversos grado 3 o 4:11% versus 6%, p<0.0001. Uno o mas eventos adversos serios: 9% versus 7%, p=0.0103. No hubo diferencia significativa para eventosadversos fatales 0.5% versus 0.2%	
				Quimioterapia concomitante.	
				El análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 identificó beneficio en la supervivencia libre de enfermedad,supervivencia global y reducción de metástasis a distancia (primera recurrencia) en el grupo de trastuzumab comparado con el grupo control. La disfunción cardiaca en el NSABP B-3 identificó un riesgo relativamente alto de eventos cardiacos con tastuzumab comparado con el control, sin diferencias significativas entre los grupos en la incidencia acumulada de eventos cardiacos (Tan-Chiu y cols., 2005(230)). Los estudiosNSABP B-31 y NCCTG N9831 , realizaron asignación aleatoria a 4 ciclos dedoxorubicina y ciclofosfamida, seguido de paclitaxelo del mismo régimen, seguido de la administración de trastuzumab por 52 semanas. (Romond y cols.,2005(235)). En ambos estudios se inció dosis de carga con Trastuzumab de 4mg/kg, seguida de dosis semanales de2mg/kg por 51 semanas. Supervivencia libre de enfermedad:primer evento (trastuzumab versus. control)HR 0.48 IC 95% 0.39 - 0.59, p<0.0001. Supervivencia global: HR 0.67 IC 95% 0.48 to 0.93, p=0.015. Metástasis a distancia: primera recurrencia HR 0.47 IC 95% 0.37 - 0.61, p<0.0001.	Tan-Chiu. No reportada Romond. No reportada.

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				Eventos adversos cardiacos:Falla cardiaca congestivao muerte de origen cardiovascular, estudio NSABP B-31 N=31 (4.1%) en el grupo trastuzumab y N=5 (0.8%) en el grupo control. Estudio N9831 incidencia acumulada de falla cardiaca congestivao muerte de causa cardiovasculara 3 años de seguimiento, 2.9% en el grupo trastuzumabyo% en el grupo control. Disfunción cardiaca El RR de eventos cardiacos a comparar trastuzumab con el grupo control fue5.9 IC 95% 2.3 - 15.3, p<0.0001 La mayoría d epacientes recuperaron la función cardiaca en el seguimiento a 6 meses. Factores de riesgo para eventos cardiacos Edad≥60 años (p=0.003), antecedente de uso de antihipertensivos (p=0.005), y FEVI < 55%pero sobre el límite normal (p=0.033).(Perez y cols., 2008(231) (Romond y cols., 2005(235)).	
				Meta-análisis	
				Un meta-análisis de seguridad y eficacia identificó un riesgo incrementado de ICC de grado III-IV, disminución de la FEVI asintomática y aumento de metástasis cerebralcon trastuzumab comparado con los controles. El estudio mostró mayor supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia a distancia y mayor supervivencia global (Bria, 2008(232)). El metanálisis incluyó 5 ensayos clínicos fase III (NSABP B-31, NCCTG N9831, HERA, BCIFG006,FinHer). La comparación trastuzumab administrado por un año con el control (4 ensayos, n=10,995 pacientes). El Trastuzumab incrementó el riesgo de ICC grado III y IV, RR7.05, IC 95% 3.88 - 12.83, p<0.0001, NNH 62, hetrogeneidad no significativa. Reducción de la FEVI, asintomática: RR 2.18, IC 95% 1.45 - 3.27, p<0.00015, NNH 14, heterogeneidad significativa	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia1
				p=0.00008. La incidencia de metastasis cerebrales fue mayor en el grupo de trastuzumab, RR 1.57 IC 95% 1.03 to 2.37, p=0.033, heterogeneidad no significativa. Supervivencia libre de enfermedad: RR 0.63;IC 95% 0.51 - 0.77, p=0.00001, NNT 16, heterogeneidad significativa p=0.038. Supervivencia libre de metastasis a distancia RR 0.61; IC 95%0.54 - 0.78, p<0.00001, NNT21, (estadísticamente no significativo). Supervivencia global: RR 0.66; IC 95% 0.55 - 0.78, p<0.00001,NNT 51, (estadísticamenteno significativa).	
				Tratamiento de corta duración	
				El ensayo FinHer es un ensayo clínico abierto que comparó docetaxel con vinorelbine en terpia adyuvante de mujeres con cáncer de mama temprano,HER 2 positivo.Se administró trastuzumab concomitante y se comparó con el grupo control.El tamaño de muestra fue reducido (n 232). Se encontró reducción en la recurrencia (o muerte sin recurrencia) y reducción en la recurrencia a distanciaen el grupo que recibió trastuzumab (9 semanas de duración) comparado con el grupo control. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a supervivencia global o eventos adversos (Joensuu y cols., 2006(233)). El ensayo E2198 no identificó una ventaja significativa en la administración prolongada de trastuzumab (10 semanas comparado con 52 semanas). Recurrencia o muerte sin recurrencia HR0.42 IC 95% 0.21 - 0.83, p=0.01 . Recurrencia a distancia, HR 0.29 IC 95% 0.13 - 0.64,p=0.002. Supervivencia global: No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con

un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.122. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer"

Estudio: Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer (236)
Tipo de estudio: Ensayo clínico
Autor y fecha de publicación: Slamon y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano receptor HER 2 positivo	Trastuzumab mas quimioterapia adyuvante comparado con quimioterapia adyuvante	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de enfermedad Objetivo secundario 1.Supervivencia global 2.Seguridad	Ensayo clínico alaetorizado, abierto,multicéntrico. Ingresaron pacientes con cáncer de mama invasivo, HER 2 positivo, estadio T1,T2 o T3,de alto riesgo,con ganglios positivos o negativos. Asignó aleatoriamente3222 mujeres a 3 grupos de tratamiento: 1. doxorrubicina y ciclofosfamida seguida de docetaxel cada 3 semanas (AC-T, n=1073 pacientes). 2. doxorrubicina y ciclofosfamida seguida de docetaxel cada 3 semanas más 52 semanas de trastuzumab(AC-T mas trastuzumab, n=1074 pacientes). 3. régimen sin antraciclinas docetaxel –carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH, n=1075 pacientes). El objetivo primario fue la comparación AC-T con AC-T mas Trastuzumab y AC-T con TCH. Si las comparaciones resultaban significativas se realizaría la comparación entre los 2 regímenes que contienen Trastuzumab (AC-T mas Trastuzumab versus TCH). Los investigadores realizaron análisis por intención a tratar, la tasa de cruzamiento del grupo AC-T a recibir trastauumab fue muy baja 2.1% (n 23), facilitando compraciones no sesgadas a largo plazo. El estudio no fue diseñado para comprar los 2 grupos con terapia de Trastuzumab y carece de poder para evaluar estos resultados.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Supervivencia libre de enfermedad	
			La comparación AC-T mas trastuzumab con AC-T mostró beneficio de trastuzumab en el seguimiento a 5 años para la supervivencia libre de enfermedad HR 0.64, p<0.001. La terapia con trastuzumab mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad HR 0.75,p=0.04, al comparar el régimen sin antraciclinas docetaxel –carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH) con doxorrubicina y ciclofosfamida, seguida de docetaxel cada 3 semanas(AC-T).	
			Supervivencia global	
			Comparación AC-T mas trastuzumab con AC-T, HR 0.63p<0.001.	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Comparación AC-T con TCH, HR 0.77p=0.04. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de supervivencia global entre los 2 regímenes que contienen Trastuzumab. (limitaciones en poder del estudio para este desenlace)	
			Subgrupo ganglios negativos	
			En el análisis de subgrupos las pacientes con ganglios positivos tuvieron mejor respuesta que las pacientes con ganglios negativos, HR 0.78, IC 95% 0.64-0.95 para la supervivencia libre de enfermedad	

TABLA 6.123. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab asociado a quimioterapia estándar basada en antraciclinas-taxanos (AC-T) más trastuzumab versus quimioterapia estándar basada en atraciclinas-taxanos (AC-T) en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo (Ensayo clínico; Slamon y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas(AC-T) mas trastuzumab	Quimioterapia estandar Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel (AC-T)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad. (Seguimiento mediano 65 meses. Tiempo desde la aleatorizacion hasta la recurrencia del cancer de mama, aparicion de un segundo cancer de mama primario (excluyendo carcinoma ductal in situ contralateral) o muerte por cualquier causa, el desenlace que primero ocurriera.)												
1	Ensayo aleatorizado[3]	Serio[4]	No seria	No serias	No seria[5]	Ninguna	NR	NR	HR 0.64[6]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento mediano 65 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[4]	No seria	No serias	No seria[5]	Ninguna	NR[7]	NR	HR 0.63[6]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Falla cardiaca congestiva (seguimiento mediano 65 meses. Definida por la New York Heart association. Monitoreo cardiaco intensivo. 7 mediciones de fracción de eyeccion durante el estudio para detectar falla cardiaca congestiva . Un panel de cardiólogos que estaba cegado a la intervención revisó todos los eventos cardiacos .[8])												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[9]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	21/1074 (2%)	7/1073 (0.65%)	RR 3 (1.28 to 7.02)[10]	1 más por 100 (de 0 más a 4 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Reducción de fracción de eyección ventricular izquierda >10% respecto a la basal (seguimiento mediano 65 meses. Monitoreo cardiaco intensivo. 7 mediciones de fracción de eyección durante el estudio para detectar falla cardiaca congestiva . Un panel de cardiólogos que estaba cegado a la intervención reviso todos los eventos cardiacos .)												
1	Ensayo	Serio[11]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	194/1042	114/1018	RR 1.66	7 más por	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas(AC-T) mas trastuzumab	Quimioterapia estandar Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel (AC-T)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado						(18.6%)	(11.2%)	(1.34 to 2.06)[10]	100 (de 4 más a 12 más)	MODERADA	
Neutropenia (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematológicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[12]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	764/1068 (71.5%)	665/1050 (63.3%)	RR 1.13 (1.06 to 1.2)[10]	8 más por 100 (de 4 más a 13 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neutropenia febril (seguimiento mediano 65 meses. Eventos hematológicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[12]	No seria	No serias	Seria[13]	Ninguna	116/1068 (10.9%)	98/1050 (9.3%)	RR 1.16 (0.90 to 1.5)[10]	1 más por 100 (de 1 menos a 5 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Anemia (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematológicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[12]	No seria	No serias	Seria[13]	Ninguna	33/1068 (3.1%)	25/1050 (2.4%)	RR 1.3 (0.78 to 2.17)[10]	1 más por 100 (de 1 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Trombocitopenia (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematológicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[12]	No seria	No serias	Seria[13]	Ninguna	22/1068 (2.1%)	17/1050 (1.6%)	RR 1.27 (0.68 - 2.38)[10]	0 más por 100 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Las pacientes recibian AC-T mas trastuzumab,iniciado con la primera dosis de docetaxel y continuando durante un año (AC-T mas trastuzumab)
[2]Tratamiento estandar con doxorubicina (60 mg por metro cuadrado) y ciclofosfamida (600 mg por metro cuadrado) cada3 semanas por 4 ciclos, seguido de docetaxel(100 mg por metro cuadrado) cada 3 semanas por 4 dosis (AC-T)
[3]Reporte corresponde al tercer análisis interino planeado,preespecificado en el protocolo.Poder del 80% para detectar un HR de 0.75 o menos para la compracion AC-T con AC-T mas trastuzumab o AC-T con TCH. Estudio planeado para comparar: A. Grupo AC-T con AC-T mas trastuzumab. B. Grupo AC-T con TCH (docetaxel - carboplatino mas trastuzumab)

[4]Estudio abierto. Declara análisis por intención a tratar pero no informa sobre pérdidas en seguimiento para evaluar si estas pudieron afectar validez del estudio. 2.1% de pacientes en el grupo control recibieron trastuzumab antes de alcanzar los puntos finales preespecificados. Para desenlaces de eventos adversos hematológicos no se realizó análisis por intención a tratar.
[5]No reporta intervalos de confianza de los HR para evaluar precisión en la estimación.
[6]Valor p < 0.001. ComparaciónAC-T mas trastuzumab con AC-T . No reporta intervalos de confianza del HR.
[7]Datos no mostrados
[8]Falla cardiaca Grado III y IV
[9]No provee información sobre perdidas en el seguimiento. Aunque el estudio fue abierto un comité independiente que estaba cegado revisótodos los eventos cardiacos sospechosos.
[10]RR calculado a partir de datos crudos. Analisis univariado.
[11]Datos disponibles para 1042 pacientes en grupo ACT mas trastuzumab (pérdida datos 3%) y datos disponibles para 1018 pacientes grupo AC-T (pérdida datos 5.1%)
[12]Datos disponibles para 1068 pacientes en el grupo AC-T mas trastuzumab y 1050 en el grupo AC-T
[13]El IC 95% muestra que no hay efecto pero la amplitud muestra apreciable beneficio y daño considerable.

TABLA 6.124. Perfil de evidencia GRADE comparando docetaxel, carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH) versus doxorubicina,ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas(AC-T) en pacientes con cáncer de mama temprano, HER 2 positivo (Ensayo clínico; Slamon y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Docetaxel, carboplatino mas 52 semanas de trastuzumab (TCH)	Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas(AC-T)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento mediano 65 meses. Tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia del cáncer de mama, aparición de un segundo cáncer de mama primario (excluyendo carcinoma ductal in situ contralateral) o muerte por cualquier causa. El desenlace que primero ocurriera.)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	NR	NR	HR 0.75)[4]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento mediano 65 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	NR	NR	HR 0.77 (0 to 0)[4]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Falla cardiaca congestiva (seguimiento mediano 65 meses.Definida por la New York Heart association . Monitoreo cardiaco intensivo. 7 mediciones de fraccion de eyeccion durante el estudio para detectar falla cardiaca congestiva . Un panel de cardiologos que estaba cegado a la intervencion reviso todos los eventos cardiacos .)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3,5]	Ninguna	4/1075 (0.37%)	7/1073 (0.65%)	RR 0.57 (0.17 - 1.94)[6]	0 menos por 100 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Reducción de fracción de eyección ventricular izquierda >10% respecto a la basal. (Seguimiento mediano 65 meses. Monitoreo cardiaco intensivo. 7 mediciones de fracción de eyección durante el estudio para detectar falla cardiaca congestiva. Un panel de cardiólogos que estaba cegado a la intervención revisó todos los eventos cardiacos .)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria[7]	Ninguna	97/1075 (9%)	114/1073 (10.6%)	RR 0.85 (0.66 -	2 menos por 100 (de	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Docetaxel, carboplatino mas 52 semanas de trastuzumab (TCH)	Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas(AC-T)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
									1.1)[6]	4 menos a 1 más)		
Neutropenia (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2,8]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	696/1056 (65.9%)	665/1050 (63.3%)	RR 1.04 (0.98-1.11)[6]	3 más por 100 (de 1 menos a 7 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neutropenia febril (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2,8]	No seria	No serias	Seria[9]	Ninguna	101/1056 (9.6%)	98/1050 (9.3%)	RR 1.02 (0.79 - 1.33)[6]	0 más por 100 (de 2 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Anemia (seguimiento mediano 65 meses. Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	61/1056 (5.8%)	25/1050 (2.4%)	RR 2.43 (1.54 - 3.83)[6]	3 más por 100 (de 1 más a 7 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Trombocitopenia (seguimiento mediano 65 meses. Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	64/1056 (6.1%)	17/1050 (1.6%)	RR 3.74 (2.21 - 6.35)[6]	4 más por 100 (de 2 más a 9 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Las pacientes recibían docetaxel (75 mg por metro cuadrado) mas carboplatino (area bajo la curva 6 mg por mililitro por minuto) administrado cada 3 semanas por 6 ciclos de manera concurrente con trastuzumab seguido de trastuzumab por otras 34 semanas
[2]Estudio abierto. Declara análisis por intención a tratar pero no informa sobre pérdidas en seguimiento para evaluar si estas pudieron afectar validez del estudio. No se realizo análisis por intención a tratar para evaluación de eventos adversos hematológicos.
[3]No reporta intervalos de confianza de los HR para evaluar precisión en la estimación.
[4]Valor p 0.04. Comparación TCH con AC-T mas trastuzumab . No reporta intervalos de confianza del HR.
[5]Estudio no reporta medida de asociación. Cuando se calcula el análisis univariado no muestra efecto pero la amplitud del IC 95% muestra apreciable beneficio y daño considerable.

[6]RR calculado a partir de datos crudos. Análisis univariado.
[7]Estudio no reporta medida de asociación. Cuando se calcula el análisis univariado no muestra efecto pero la amplitud del IC 95% muestra apreciable beneficio.
[8]Datos disponibles para 1056 pacientes en el grupo TCH y 1050 en el grupo AC-T
[9]Estudio no reporta medida de asociación. Cuando se calcula el RR en el análisis univariado no muestra efecto pero la amplitud del IC 95% muestra daño considerable.

TABLA 6.125. Perfil de evidencia GRADE comparando doxorubicina,ciclofosfamida seguido de docetaxel cada 3 semanas(AC-T) más trastuzumab versus docetaxel, carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (TCH) en pacientes con cáncer de mama temprano, HER 2 positivo (Ensayo clínico; Slamon y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	AC-T mas trastuzumab	TCH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento mediano 65 meses. Tiempo desde la aleatorizacion hasta la recurrencia del cancer de mama, aparicion de un segundo cancer de mama primario (excluyendo carcinoma ductal in situ contralateral) o muerte por cualquier causa, el desenlace que primero ocurriera.)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria[2]	Ninguna	NR	NR	NR-[3]	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento mediano 65 meses)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	NR[4]	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Falla cardiaca congestiva (seguimiento mediano 65 meses. Definida por la New York Heart association . Monitoreo cardiaco intensivo. 7 mediciones de fraccion de eyeccion durante el estudio para detectar falla cardiaca congestiva. Un panel de cardiologos que estaba cegado a la intervencion reviso todos los eventos cardiacos .)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria[2]	Ninguna	21/1074 (2%)	4/1075 (0.37%)	RR 5.25 (1.81 - 15.26)[5]	2 más por 100 (de 0 más a 5 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Reducción de fracción de eyección ventricular izquierda >10% respecto a la basal (seguimiento mediano 65 meses.Monitoreo cardiaco intensivo. 7 mediciones de fracción de eyeccion durante el estudio para detectar falla cardiaca congestiva. Un panel de cardiólogos que estaba cegado a la intervención revisó todos los eventos cardiacos .)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	194/1074 (18.1%)	97/105 (92.4%)	RR 2.0 (1.59 - 2.52)[5]	92 más por 100 (de 55 más a 100 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Neutropenia (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1,6]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	764/1068 (71.5%)	696/1056 (65.9%)	RR 1.09 (1.02 - 1.15)[5]	6 más por 100 (de 1 más a 10 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Neutropenia febril (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo	Muy	No seria	No serias	Seria[7]	Ninguna	116/1068	101/1056	RR 1.14	1 más por 100	⊕OOO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	AC-T mas trastuzumab	TCH	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado	serio[1]					(10.9%)	(9.6%)	(0.88 - 1.46)[5]	(de 1 menos a 4 más)	MUY BAJA	
Anemia (seguimiento mediano 65 meses. Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	33/1068 (3.1%)	61/1056 (5.8%)	RR 0.53 (0.35 - 0.81)[5]	3 menos por 100 (de 1 menos a 4 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Trombocitopenia (seguimiento mediano 65 meses.Eventos hematologicos Grado 3 o 4 graduados de acuerdo con el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión2.0))												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	22/1068 (2.1%)	64/1056 (6.1%)	RR 0.34 (0.21 - 0.55)[5]	40 menos por 1000 (de 27 menos a 48 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Estudio planeado para comparar AC-T vs AC-T mas trastuzumab y AC-T vs TCH. Poder del 75% para detectar un HR de 0.64 en la comparacion ACT mas trastuzumab con TCH
[2]No reporta intervalos de confianza de los HR para evaluar precision en la estimacion.
[3]No se encontraron diferencias significativas en la tasa de supervivencia libre de enfermedad entre los 2 regímenes que contienen trastuzumab. No se reporta medida de asociacion ni valor p.
[4]No se encontraron diferencias significativas en la tasa de supervivencia global entre los 2 regímenes que contienen trastuzumab. No se reporta medida de asociacion ni valor p.
[5]RR calculado a partir de datos crudos.Analisis univariado.
[6]Datos disponibles para 1068 pacientes grupo ACT-T mas trastuzumab y 1056 pacientes grupo TCH.
[7]Estudio no reporta medida de asociación. Cuando se calcula el RR en el análisis univariado no muestra efecto pero la amplitud del IC 95% muestra daño considerable.

TABLA 6.126. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia , estudio "Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial"

Estudio: Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III
Autor y fecha de publicación: Gianni y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama	Trastuzumab por un año después de la	Objetivo primario 1.Supervivencia	Ensayo clínico abierto,multicéntrico.Asignación aleatoria 1:1:1,estratificada por edad,localización geográfica,compromiso ganglionar,tipo de quimioterapia,estado del receptor hormonal,intención del uso de terapia hormonal.	Ver calificación por

temprano receptor HER 2 positivo	quimioterapia adyuvante comparado conobservación. Trastuzumab por 2 años después de la quimioterapia adyuvante	libre de enfermedad Objetivo secundario 1.Supervivencia global 2Tiempo a la recurrencia 3.Tiempo a la recurrencia a distancia 4.Seguridad	El estudio reclutó 5102 mujeres concáncer de mama temprano con sobrexpresión del receptor HER 2 (confirmado en laboratorio central). Las pacientes con cáncer invasivo quienes habían completado terapia locoregional (cirugía cono sin radioterapia) y habían recibido al menos 4 ciclos de quimioterapia (neoadyuvante, adyuvante, o ambas), fueron asignadas aleatoriamente a uno de los 3 grupos. 1. observación. (n 1698) 2.trastuzumab por 1 año (n 1703) 3. trastuzumab por 2 años Se reportan los resultados del análisis de la administración de Trastuzumab por un año.Seguimiento mediano 4 años. El Trastuzumab se administró en infusión I.V por 90 minutos cada 3 semanas, con dosis de carga 8 mg/kg; continuando dosis de6 mg/kg. Después de un análisis interino con seguimiento mediano de1 año, se permitió el cruce al grupo de trastuzumab en las pacientes del grupo de observación que se encontraban libres de eventos. Las limitaciones metodológicas obligan a interpretar los resultados con precaución, de una parte el beneficio de trastuzumab podría estar subestimado si ambos grupos recibieron la intervención aunque en diferentes momentos en el tiempo pero de otra parte solo las pacientes del grupo control con mejor pronóstico fueron candidatas a recibir trastuzumab.Las pacientes del grupo control seleccionadas para recibir trastuzumab no eran comparables con las pacientes que permanecieron en el grupo control	desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Supervivenci a libre de enfermedad	
			HR 0.76 IC 95% 0.66 -0.87 (grupo trastuzumab 78.6% versus grupo control 72.2%, p<0·0001).	
			Supervivencia global	
			No se describe beneficio en la supervivencia global, HR 0.85 IC 95% 0.70-1.04(89.3% versus 87.7%,).	
			Eventos adversos	
			Los eventos grado 3 y 4 y loseventos fatales se observaroncon mayor frecuencia en el grupo Trastuzumab, aunque se presentaron con baja frecuencia, menos del 1% de las pacientes, falla cardiaca,hipertensión,artralgia,dolor lumbar,rubor,cefalea y diarrea.	

TABLA 6.127. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab en terapia adyuvante versus control en pacientes con cáncer de mama temprano, HER 2 positivo (Ensayo clínico HERA, seguimiento a 4 años; Gianni y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab adyuvante[1]	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento medino 4 años). Recurrencia a distancia, recurrencia locoregional, eventos a SNC, cáncer de mama contralateral, enfermedad maligna secundaria, muerte sin recurrencia previa.												
1	Ensayo aleatorizado[2]	Muy serio[3]	No seria	Serias[4]	No seria	Ninguna	NR[5]	NR	HR 0.76 (0.66 - 0.87)[6]	NR	⊕OOO MUY	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab adyuvante[1]	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
											BAJA	
Supervivencia global (seguimiento mediano 4 años)												
1	Ensayo aleatorizado	Muy serio[3]	No seria	Serias		Ninguna	NR	NR	HR 0.85 (0.70 - 1.04)[8]	NR	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Administrado por 1 año
[2]Este reporte combina resultados de seguimiento a 4 años del ensayo clínico HERA mas seguimiento del grupo control que al primer año podía recibir trastuzumab
[3]El estudio fue diseñado como experimento clínico para comparar el tratamiento con trastuzumab por 1 año después de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 +. Al realizar análisis interino planeado con tiempo mediano de seguimiento de 1 año se observóbeneficio en mejoría de la supervivencia libre de enfermedad con la terapia de Trastuzumab, HR 0.54 (IC 95% 0.43-0.67) . Estos resultados condujeron a una enmienda en el protocolo que permitió que los pacientes del grupo control con Fracción de eyección del55% o mayor, quienes no habían tenido recaída fueran invitadasa recibir tratamiento con trastuzumab o a participar en la asignación aleatoria a trastuzumab por 1 o 2 años (independiente del intervalo de tiempo desde la aleatorización del estudio primario). Las pacientes del grupo control seleccionadas para recibir trastuzumab no eran comparables con las pacientes que permanecieron en el grupo control.
[4]Parte de un estudio experimental pero concluye sobre la cohorte.
[5]Supervivencia libre de enfermedad a 4 años grupo trastuzumab: 78.6%, grupo de observacion 72.2%.
[6]HR no ajustado. p<0.001
[7]Comentarios hasta los 2 años beneficio sobrevida global, este beneficio se pierde en subgrupo que incluye cross over
[8]p=0.11

TABLA 6.128. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials"

Estudio: Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials(238)
Tipo de estudio: Revisión sistemática y Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Yin y cols.,2011
Fecha de búsqueda: Septiembre de 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano, HER 2 positivo	Quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de enfermedad	Incluyeron ensayos clínicos con pacientes con cáncer de mama invasivo,HER2 positivo, que compararan la quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab (concurrente o secuencial) a cualquier dosis o cualquier duración con quimioterapia adyuvante sin Trastuzumab. La selección de artículos fue independiente de la modalidad quirúrgica reportada,radoterapia o terapia hormonal. Se excluyeron estudios que evaluaran Trastuzumab en neoadyuvancia y estudios con otras terapias anti HER 2. El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo desde la	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		Objetivo secundario 1.Supervivencia global 2. Tiempo hasta la recurrencia locoregional. 3.Tiempo hasta la recurrencia a distancia 4.Tiempo hasta el cáncer de mama contralateral 5.Tiempo hasta la recurrencia en SNC	aleatorización hasta el primer evento de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Se realizó análisis por intención a tratar. Se calcularon OR con IC de 95%. La heterogeneidad se evaluó con modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios.Se consideró heterogeneidad si p<0.05 o I^2> 50%.Los investigafores realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de estudios específicos sobre la medida de efecto combinada. Incluyó 6 estudios (BCIRG 006, Fin Her-, HERA,NCCTG N9831,NSABP B 31-y PACS 04) con 13952 pacientes, seguimiento mediano con rango 28.8 a 66 meses. Terapia secuencial: HERA, N9831, PACS 04 Terapia concurrente: BCIRG 006, Fin Her, N9831/NSABP B31. El metanálisis conirma el beneficio de la terapia con Trastuzumab en adyuvancia y sugieren algún beneficio de la administración concurrente en la supervivencia global. El incremento en la supervivencia podría explicar la mayor frecuencia de matastásis cerebrales durante el tiempo de seguimiento.	evidencia GRADE.
			Supervivencia libre de enfermedad	
			La terapia con Trastuzumab mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad OR 0.69 IC 95% 0.59-0.80. Los estudios mostraron hetrogeneidad significativa I2 58% por lo cual se anlizaron con modelo de efectos aleatorios. Cuando se analizan los brazos de los estudios que evaluaron la terapia secuencial,respecto a aquellos que utilizaron terapia concurrente,el trastuzumab mostró beneficio con ambas modalidades de administración en términos de supervivencia libre de enfermedad, recurrencia locorregional ,recurrencia a distancia y cáncer de mama contralateral.	
			Supervivencia global	
			OR 0.78 IC 95% 0.69-0.88. La administración concomitante de trastuzumab redujo significativamente el riesgo de mortalidad respecto a la administración secuencial; OR terapia concurrente 0.69 IC 95% 0.58- 0.83, ORterapiasecuencial 0.86 IC 95% 0.73-1.01.	

TABLA 6.129. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia adyuvante más trastuzumab versus quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano,HER2 2 positivo (Metanálsis; Yin y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia adyuvante mas trastuzumab	Quimioterapia adyuvante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (incluye estudio BIRG 006 grupo sin anatraciclinas:docetaxel,carboplatino,trastuzumab) (seguimiento mediano, rango 28.8 a 66 meses; assessed with: Tiempo desde la asignacion aleatotria hasta la ocurrencia de progresión de la enfermedad -primer evento- o muerte por cualquier causa sin documentar que el evento este relacionada con cáncer)												
6	Ensayos	No	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.69	NR	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia adyuvante mas trastuzumab	Quimioterapia adyuvante	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados[1]	serio							(0.59 - 0.8)[2]		MODERADA	
Supervivencia libre de enfermedad (excluye estudio BIRG 006 grupo sin anatraciclinas:docetaxel,carboplatino,trastuzumab) (seguimiento mediano, rango 28.8 a 66 meses; assessed with: Tiempo desde la asignacion aleatotria hasta la ocurrencia de progresión de la enfermedad -primer evento- o muerte por cualquier causa sin documentar que el evento este relacionada con cáncer)												
6	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[3]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.67 (0.56-0.79)[3]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (incluye estudio BIRG 006 grupo sin anatraciclinas:docetaxel,carboplatino,trastuzumab) (seguimiento mediano, rango 28.8 a 66 meses; assessed with: muerte por cualquier causa)												
6	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.78 (0.69 - 0.88)[4]	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional (incluye estudio BIRG 006 grupo sin anatraciclinas:docetaxel,carboplatino,trastuzumab) (seguimiento mediano, rango 28.8 a 66 meses)												
7	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.53 (0.44 - 0.65)[5]	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tiempo hasta la recurrencia a distancia (incluye estudio BIRG 006 grupo sin anatraciclinas:docetaxel,carboplatino,trastuzumab) (seguimiento mediano, rango 28.8 a 66 meses)												
6	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.62 (0.55 - 0.69)[6]	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Cáncer de mama contralateral (incluye estudio BIRG 006 grupo sin anatraciclinas:docetaxel,carboplatino,trastuzumab) (seguimiento mediano, rango 28.8 a 66 meses)												
6	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[7]	Ninguna	NR	NR	OR 1.11 (0.61 - 2.01)[8]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Recurrencia a sistema nervioso central (seguimiento mediano, rango 28.8 a 66 meses)												
6	Ensayos aleatorizados	Serio[9]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 1.58 (1.08-2.3)[10]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (Terapia concurrente) (seguimiento mediano, rango 62 a 65 mesesAdminstracion concurrente de trastuzumab cualquier dosis cualquier duración)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Quimioterapia adyuvante mas trastuzumab**	**Quimioterapia adyuvante**	**Relativo (IC 95%)**	**Absoluto**		
3[11]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.69 (0.58 - 0.83)[12]	NR-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (Terapia secuencial) (seguimiento mediano rango47- 66 meses)												
3[13]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.86 (0.73 - 1.01)[14]	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia a distancia (Terapia concurrente) (seguimiento mediano 28.8-66 meses. Adminstracion concurrente de trastuzumab cualquier dosis cualquier duración)												
4[11]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.60 (0.48 - 0.74)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia a distancia (Terapia secuencial)												
2[15]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.68 (0.51 - 0.9)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia a sistema nervioso central (Terapia secuencial)												
2[16]	Ensayos aleatorizados	Serio[17]	No seria	No serias	Seria[18]	Ninguna	NR	NR	OR 1.25 (0.77- 2.03)	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Recurrencia a sistema nervioso central (Terapia concurrente) (seguimiento mediano, rango28.8 a 66 meses)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[17]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 1.56 (1.06 - 2.28)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

NRNo reportado.
[1]El metaanálisis se condujo con y sin los datos del brazo Docetaxel. Carboplatino. Trastuzumab del estudio BCIRG 006. Se excluyó del análisis la eficacia de trastuzumab administrado por 2 años en el estudio HERA por no tener el reporte. Del estudio FinHer solo se incluyeron los datos de pacientes HER2 positivo.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p 0.026. I^2 =58.1%.
[3]Prueba de heterogeneidad valor p 0.027. I^2 =60.3%.
[4]Prueba de heterogeneidad valor p 0.0293. I^2 =18.5%.
[5]Prueba de heterogeneidad valor p 0.412. I^2 =0.0%.
[6]Prueba de heterogeneidad valor p 0.141. I^2 =39.7%.
[7]El IC 95% muestra que no hay efecto pero la amplitud muestra apreciable beneficio y daño considerable.
[8]Prueba de heterogeneidad valor p 0.39. I^2 =0.0%.

[9]Mayor tasa de recurrencia a sistema nervioso central podría explicarse por mayor supervivencia.
[10]Prueba de heterogeneidad valor p 0.45. I ^{2} =0.0%.
[11]Estudios que evaluaron administración concurrente de trastuzumab: BCIRG 2009. AC-D+T-T BCIRG 2009 DcarboT. FinHer 2009. N9831 2005 (incluído para desenlace recurrencia a distancia)
[12]Prueba de heterogeneidad valor p 0.447. I 2 =0.0%.
[13]Estudios que evaluaron administración secuencial de trastuzumab HERA 2009. N9831 2009 AC-P-T PACS04 2009.
[14]Prueba de heterogeneidad valor p 0.455. I 2 =0.0%.
[15]Estudios incluídos en el análisis para evaluar recurrencia a distancia terapia secuencial. HERA 2007 y PACS 04
[16]Recurrencia a SNC incluye estudios HERA 2007 y PACS 04 2009
[17]Elanálisis es limitado no se controla factor de confusión por aumento de supervivencia. Alto riesgo de sesgo. Baja frecuencia de ventos.
[18]El IC 95% muestra que no hay efecto pero la amplitud muestra apreciable beneficio y daño considerable

TABLA 6.130. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia , estudio "Sequential versus concurrent Trastuzumab in Adjuvant Chemotheray for Breast Cancer. NCCTG9831"

Estudio: Sequential versus concurrent Trastuzumab in Adjuvant Chemotheray for Breast Cancer. NCCTG9831(240)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III
Autor y fecha de publicación: Perez y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano HER 2 positivo	Quimioteraia adyuvante mas Trastuzumab secuencial versus concurrente	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de enfermedad Objetivo secundario 1.Supervivencia global	Ensayo clínico Fase III.Asignación dinámica para balancear compromiso ganglionar y estado del receptor hormonal.Se publicaron datos después del segundo análisis interino planeado con seguimiento mediano de 6 años. Reclutaron pacientes con cáncer de mama estado I a III, con compromiso ganglionar o alto riesgo sin compromiso ganglionar.Todos los tumores habían sido removidos y se confirmó el estado HER 2.Las pacientes con cirugía conservadora o mastectomía que tenían 4 o mas ganglios positivos recibieron radioterapia después de completar paclitaxel. La FEV1 debía estar por encima del límite inferior de normalidad, definido por la institución. Se exclueyon pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, carcinoma invasivo bilateral,enfermedad cardiovascular previa,tratamiento previo con antraciclinas o taxanos y antecdente de neuropatía sensorial grado ≥2. (NCI-CTC). Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a 3 grupos de tratamiento. Grupo A: (asignadas n=1232) Doxorubicina 60 mg/mt^2 y ciclofosfamida 600 mg/mt^2 cada 3 semanas x 4 semanas. Paclitaxel 80 mg/mt2 semanal x 12 semanas. Grupo B: (asignadas n 1216) Trastuzumab secuencial. Doxorubicina 60 mg/mt^2 y ciclofosfamida 600 mg/mt^2 cada 3 semanas x 4 semanas. Paclitaxel 80 mg/mt2 semanal x 12 semanas, seguido de Trastuzumab 2 mg/kg/semana x 52 semanas (dosis de carga inicial 4 mg/kg).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Grupo C (asignadas 1057) Trastuzumab concurrente. Doxorubicina 60 mg/mt^2 y ciclofosfamida 600 mg/mt^2 cada 3 semanas x 4 semanas. Paclitaxel 80 mg/mt^2 semanal y Trastuzumab 2 mg/kg/semana x 12 semanas (dosis de carga inicial 4 mg/kg). Continúa Trastuzumab x 40 semanas. El brazo C tuvo un cierre temporal e 2002 por preocupaciones obre la seguridad cardiaca.El reclutamiento cerró en Abril 2005 Para la comparación del brazo A y brazo B, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente dentro de año antes de la publicación de un análisis conjunto y aportaron datos desde el registro hasta el último seguimiento o hasta abril 30 ,2005,el primero registrado. Para las comparaciones del brazo B y C , las pacientes asignadas aleatoriamente al brazo B,durante los 8.5 meses que estuvo cerrado el reclutamiento en el grupo C fueron excluídas de la comparación.Las pacientes asignadas aleatoriamente dentro de los 3 meses previos a la publicación del análisis conjunto, en cualquiera de los brazos B y C aportaron datos desde el registro hasta el último seguimiento o hasta Abril 30,2005 , el primero que se registrara.Debido a que se truncó el seguimiento en aquellas pacientes en el Grupo A que pudieron iniciar Trastuzumab y aquellas pacientes del Grupo B que pudieron haber recibido Trastuzumab concurrente con paclitaxel, el período de seguimiento se extendió a 4 años para todas las pacientes con el fin de alcanzar los objetivos propuestos en el estudio. Con la publicación del análisis interino se observó beneficio de la administración concurrente de Trastuzumab a la quimioterapia,en este momento se permitió a las pacientes del Grupo A recibir Trastuzumab si tenían adecuada FEVI. A l as pacientes del grupo B se les permitió iniciar o cambiar a Trastuzumab concurrente con paclitaxel En Octubre de 2009 , el Comité Independiente para seguimiento (IDMC Independing Data Monitoring Board),recomendó publicar todos los datos del estudio después del segundo análisis interino preplaneado para la comparación del Grupo A y Grupo B, que ya había alcanzado el límite estadístico preespecificado (O´Brien Fleming boundary).También se recomendó presentar los datos para la comparación del Grupo B y C, aunque no se había cruzado el límite estadísitico preespecificado por documentar una tasa menor de eventos de la planeada. (se esperaban 647 eventos y en 4 años de seguimiento habían ocurrido 334 eventos), esto implicaría entre 10 y 15 años adicionales de seguimiento para alacanzar el número de eventos predichos originalmente. Los autores concluyen que la terapia con Trastuzumab incrente d emanera significativa la supervivencia libre de enferemedad cuando se adiciona a la quimioterapia adyuvante.Recomiendan el régimen concurrente con taxanos como una alternativa al régimen secuencial.	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Supervivencia libre de enfermedad	
			Comparación Grupo B (n=1097) versus Grupo A (n= 1087). Trastuzumab secuencial versus quimioterapia estándar. HR 0.69 IC 95% 0.57-0.85 (log Rank , p<0.001). Comparación Grupo C (n =949) Versus Grupo B (n= 954) y Trastuzumab concurrente versus secuencial. HR 0.77; IC99.9% 0.53-1.11,p=0.02, el p valor no cruzó el límite estadístico preespecificado para el análisis interino (p=0.00116).	

TABLA 6.131. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab secuencial a quimioterapia estándar versus quimioterapia sin trastuzmab en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Ensayo Clínico, NCCTG9831; Perez y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab secuencial a quimioterapia estándar [1]	Quimioterapia estándar sin trastuzumab[2]	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (follow-up median 6)												
1	Ensayo aleatorizado	Serious[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	165/1097 (15%)	225/1087 (20.7%)	HR 0.69 (0.57 - 0.85)	6 menos por 100 (de 3 menos a 8 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Doxorubicina 60 mg/mt2 y ciclofosfamida 600 mg/mt2 cada 3 semanas x 4 semanas. Paclitaxel 80 mg/mt2 semanal x 12 semanas, seguido de Trastuzumab 2 mg/kg/semana x 52 semanas (dosis de carga inicial 4 mg/kg).
[2]Doxorubicina 60 mg/mt2 y ciclofosfamida 600 mg/mt2 cada 3 semanas x 4 semanas. Paclitaxel 80 mg/mt2 semanal x 12 semanas
[3]Enmienda al protocolo obligó a hacer ajustes que afectan el principio de análisis por intención a tratar. Se permitió cruzamiento.

TABLA6.132. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab concurrente con quimioterapia versus trastuzumab secuencial en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Ensayo Clínico, NCCTG9831; Perez y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab concurrente con quimioterapia.[1]	Trastuzumab secuencial. [2]	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (follow-up median 6)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[3]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	139/949 (14.6%)	174/954 (18.2%)	HR 0.77 (0.53 -1.11)	4 menos por 100 (de 8	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab concurrente con quimioterapia.[1]	Trastuzumab secuencial. [2]	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
										menos a 2 más)		

[1]Doxorubicina 60 mg/mt2 y ciclofosfamida 600 mg/mt2 cada 3 semanas x 4 semanas. Paclitaxel 80 mg/mt2 semanal y Trastuzumab 2 mg/kg/semana x 12 semanas (dosis de carga inicial 4 mg/kg). Continúa Trastuzumab x 40 semanas
[2]Doxorubicina 60 mg/mt2 y ciclofosfamida 600 mg/mt2 cada 3 semanas x 4 semanas. Paclitaxel 80 mg/mt2 semanal x 12 semanas, seguido de Trastuzumab 2 mg/kg/semana x 52 semanas (dosis de carga inicial 4 mg/kg).
[3]Enmienda al protocolo obligó a hacer ajustes que afectan el principio de análisis por intención a tratar. Se permitió cruzamiento.
[4]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio .HR 0.77 IC99.9% 0.53-1.11,p=0.02, el p valor no cruzó el límite estadístico pre especificado para el análisis interino (p=0.00116). Se esperaban 647 eventos y en 4 años de seguimiento habían ocurrido 334 eventos, esto implicaría entre 10 y 15 años adicionales de seguimiento para alcanzar el número de eventos predichos originalmente.

TABLA 6.133. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "Metanalysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better"

Estudio: Metanalysis of concomitant compared to sequential adjuvanttrastuzumabin breast cancer: the sooner the better(239)
Tipo de estudio: Revisión sistemática y metanálisis
Autor y fecha de publicación: Petrelli y cols.,2011
Fecha de la búsqueda No reportada

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano,HER 2 positivo	Trastuzumab secuencial o concurrente	1.Supervivencia libre de enfermedad 2.Supervivencia global	Se incluyeron 6 ensayos clínicos para un total de 13331 patients con cáncer de mama temprano HER-2-positivo,7138 asignados a quimioterapia combinada con Trastuzumab y6193 a quimioterapia sola. El seguimiento mediano estuvo entre 2.9 y 5.5 años. Las definiciones de terapia concomitante varían entre los estudios. Estudios: NCCTG-N9831, 2008 y 2009; BCIRG 006,2009; NSABP B31, 2007 y 2005;HERA,2009; y Fin HER,2009. La administración concomitante de trastuzumab mostró beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (HR 0.62 y 0.68 respectivamente). La administración secuencial solo mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad sin beneficio en la supervivencia global.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			La administración concomitante de trastuzumab mostró beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (HR 0.62 y 0.68 respectivamente). La administración secuencial solo mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad sin beneficio en la supervivencia global	

Tabla 6.134. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab concomitante con quimioterapia adyuvante versus quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Revisión sistemática y metanálisis; Petrelli y cols.,2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab adyuvante asministración concurrente	Quimioterapia sola	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global, terapia concurrente (seguimiento, rango34 - 66 meses) Estudios: FinHer, Joennsu y cols 2009;BCIRG006,AC TH,Slamon, Análisis conjunto Perez y cols 2009;Slamon TCH,BCIRG006.												
4	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna[2]	NR	NR	HR 0.68 (0.59 - 0.78)[3]	NR	⊕⊕⊕O ???????	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (Terapia concurrente) (seguimiento, rango 2.1 - 6.5 años)												
6	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria[4]	No serias	No seria	Ninguna[2]	NR	NR	HR 0.62 (0.49 - 0.78)[5]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Eventos cardiacos severos (Terapia concurrente) (seguimiento,rango47-66 meses)												
5	Ensayos aleatorizados	Serio[1,6]	No seria	No serias	Seria[7]	Ninguna	NR	NR	RR 2.44 (0.93-6.35)[8]	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Metaananálisis no describe la metodología.
[2]Identifica los mismos estudios que metaanálisis de Yin el cual no mostró sesgo de publicación.
[3]Prueba de heterogeneidad valor p=0.63. I2=0%.
[4]Forest plot para desenlace supervivencia libre de enferemedad no mostrado.No permite evaluar inconsistencia.
[5]Prueba de heterogeneidad valor p=0.002.
[6]Combina diferentes definiciones de eventos cardiacos.
[7]IC 95% muestra no efecto pero amplitud del intervalo muestra daño considerable.
[8]RR se vuelve significativo cuando se excluye del análisis brazos que no contienen antraciclinas RR3.79 p=0.0005.

TABLA 6.135. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumab secuencial a quimioterapia adyuvante versus quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Revisión sistemática y metanálisis; Petrelli y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab adyuvante asministración secuencial	Quimioterapia sola	Relativo (IC 95%)	Absoluto		

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab adyuvante asministración secuencial	Quimioterapia sola	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (Terapia secuencial) (seguimiento, rango47 - 66 meses). Estudios: HERA, Gianni y cols 2009; Perez y cols 2009 (brazo AC ---T 2009), PACS 04,Spielmann y cols 2009.												
3	Ensayos aleatorizados	Serio1	No seria	No serias	No seria	Ninguna2	NR	NR	OR 0.87 (0.75 - 1.02)3	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (Terapia secuencial)												
6	Ensayos aleatorizados	Serio1	No seria4	No serias	No seria	Ninguna2	NR	NR	HR 0.74 (0.67 - 0.83)5	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Eventos cardiacos severos (terapia secuencial)												
3	Ensayos aleatorizados	Serio1,6	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 8.35 (2.98 - 23.4)7	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Metaananálisis no describe la metodología.
[2]Identifica los mismos estudios que metaanálisis de Yin el cual no mostró sesgo de publicación.
[3]prueba de heterogeneidad valor p=0.48. I2=0%.
[4]Forest plot para desenlace supervivencia libre de enfermedad no mostrado.No permite evaluar inconsistencia.
[5]prueba de heterogeneidad valor p=0.41.
[6]Combina diferentes definiciones de eventos cardiacos.
[7]Prueba de heterogeneidad valor p=0.74.

TABLA 6.136. Perfil de evidencia para terapias anti HER2 en adyuvancia, estudio "TRastuzumab in the Adyuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Mata-Analysis of Randomized Controlled Trials"

Estudio:	Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.(241)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática y metanálisis
Autor y fecha de publicación:	Dahabreh y cols.,2008
Fecha de la búsqueda	Junio de 2007

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano,HER2 Positivo	Quimioterapia mas Trastuzumab con quimioterapia sin trastuzumab	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de enfermedad	Incluyó ensayos clínicos que evaluaron la administración de Trastuzumabconcomitante con la quimioterapia adyuvante o después de la quimioterapia adyuvantecomparado con quimioterapia sola. Se excluyeron los estudios que evaluaron Trastuzumab en neoadyuvancia. Estudiosseleccinados 5, (13 493 pacientes), NSABP B-31 , NCCTG 9831, HERA, FinHeryBCIRG 006 Se utilizó modelo deefectos fijos para obtener el estimador puntual y sus intervalos de confianza.El modelo de efectos aleatorios se usó en el análisis de sensibilidad. Todos los análisis se realizaron con el principio por intención a tratar. No se evidenció heterogeneidad significativa entre los estudios.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE.
			Supervivencia libre de enfermedad	
			RR 0.62 IC 95% 0.56–0.68. Resultados favorecen tartamiento con Trastuzumab	

TABLA 6.137. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia adyuvante más trastuzumab versus quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 2 positivo (Revisión sistemática y metanálsisis; Dahabreh y cols., 2008)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia adyuvante mas Trastuzumab	Quimioterapia adyuvante sin Trastuzumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de enfermedad (NSABP B-31 , NCCTG 9831, HERA, FinHer y BCIRG 006)												
5	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.62 (0.56 - 0.68)[1]	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad (NSABP B-31 , NCCTG 9831, HERA, FinHer y BCIRG 006)												
5	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.66 (0.57 - 0.77)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional												
3[2]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.58 (0.43 - 0.77)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia a distancia												
5[3]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.60 (0.53- 0.68)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia en sistema nervioso central												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia adyuvante mas Trastuzumab	Quimioterapia adyuvante sin Trastuzumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
3[2]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.60 (1.06 - 2.40)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Insuficiencia cardiaca estado III y IV												
4[4]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 7.60 (4.07 - 14.18)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Reducción de la FEVI												
6[5]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[6]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 2.09 (1.84 - 2.37)	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Prueba de heterogeneidad valor p 0.198. I2 35.8% Modelo de efectos fijos.
[2]6752 pacientes.
[3]9131 pacientes.
[4]8964 pacientes.
58582 pacientes
6Prueba de heterogeneidad valor p 0.003. I2 74.6% Modelo de efectos fijos.

Radioterapia en cirugía conservadora

Estrategia PICO cáncer de mama temprano

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano	Radioterapia local luego de cirugía conservadora de la mama	Cirugía conservadora de la mama	Recurrencia (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia global (9) Calidad de vida (9)

Estrategia PICO cáncer de mama localmente avanzado

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama localmente	Radioterapia posoperatoria	No radioterapia	Supervivencia libre de enfermedad (9)

avanzado que han sido sometidos a cirugía conservadora con o sin radioterapia adyuvante complementaria		No reconstrucción inmediata	Supervivencia global (9) Recurrencia local (9) Efectos tardíos (9) Calidad de vida (8)

TABLA 6.138. Perfil de evidencia para radioterapiaen cirugía conservadora para cáncer de mama temprano y localmente avanzado, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Recurrencia local	
Pacientes con cáncer de mama invasivo operable quienes recibieron cirugía conservadora de la mama	Radioterapia después de cirugía conservadora incluyendo implantes y electrones comparada con cirugía conservadora sola	1.Recurrencia 2.Supervivencia libre de enfermedad 3.Supervivencia global 4.Calidad de vida 5.Aceptabilidad del paciente 6.Cosmesis	Pacientes con cáncer de mama invasivo temprano que hayan tenido cirugía conservadora de mama con claros márgenes, deberán tener radioterapia de mama. Ofrecer radioterapia adjuvante a pacientes con carcinoma ductal in situ después de una adecuada cirugía conservadora de mama y discutir con ellas los potenciales beneficios y riesgos.	En el análisis Log Rank de datos de pacientes individuales (Clarke y cols., 2005 (242)) de 10 estudios aleatorizados la reducción en la recurrencia local por la asignación a radioterapia fue altamente significativa (p<0.00001), el riesgo a 5 años de recurrencia local fue de 7% con radioterapia y 26% sin radioterapia. Esto corresponde a una reducción absoluta del 19% en 5 años-riesgo. Hallazgos similares fueron reportados por Liljegren, 2002 (243) usando la información más reciente de los estudios (no datos de pacientes individuales) para ese momento (publicados entre 1996 y 2001) de 5 estudios en Clarke y cols., (2005) (242) así como un estudio adicional (244, 245) que mostró que la adición de radioterapia posoperatoria redujo el riesgo de recurrencia en 2/3. La dosis-intensidad de la radioterapia y la cirugía tienen un impacto positivo en el control local. Pacientes en bajo riesgo de recurrencia fueron las mayores de 55 años con estado tumoral I e histología favorable tratadas con adecuados márgenes de resección tumoral. En el metanálisis de Vinh-Hung Verschraegen, 2004 (246) el riesgo relativo agrupado de recurrencia de cáncer de	Clarke y cols.,2005: 1++ Vinh-Hung, VVerschraegen,2004: 1++ Ford y cols., 2006: 1 ++ Liljegren, 2002: 1 +

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				mama ipsilateral de 15 estudios (9422 pacientes aleatorizadas con datos disponibles para el análisis) fue de 3.00, IC 95% 2.65-3.40). Hubo diferencia estadísticamente significativa para heterogeneidad entre los estudios. Ford y cols., 2006 (247) en un ensayo clínico aleatorizado también reportó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la recurrencia locoregional en el brazo asignado a radioterapia 0.45; IC 95% 0.31-0.64; P=0.0001 Kaplan Meier,con 26.8% de recurrencia en el brazo de radioterapia versus 49.8% en los pacientes de no radioterapia. Estos resultados fueron independientes del estado ganglionar, estatus del receptor y estado tumoral.	
				Mortalidad Global	
				Los estudios de radioterapia posterior a cirugía muestran una moderada reducción de la mortalidad a 15 años. La ganancia de radioterapia años es de 5.3% (diferencia estadísticamente significativa). La reducción absoluta en la mortalidad global a 15 años fue similar a la mortalidad del cáncer a 15 años, no hay datos formales porque las pacientes aún están en seguimiento. El estudio de Fordy cols., 2006 (248)reporta diferencias no significativas para la supervivencia libre de enfermedad (p=0.63) o supervivencia global (p=0.59): HR 0.91, IC 95% 0.64-1.28) para supervivencia global con radioterapia. No hubo diferencias significativas cuando se estratificó por el estado ganglionar positivo versus negativo, receptor de estrógeno positivo versus negativo; T1 versus T2; pre menopausia versus posmenopausia. En el metanálisis de Vinh-Hung y Verschraegen, 2004 (246) que incluyó 13 estudios con datos de mortalidad y supervivencia el riesgo relativo agrupado de mortalidad fue 1.08, IC 95% 1.003-1.175, que equivale a 8.6% de exceso de mortalidad si no se administra radioterapia.	Ford y cols.,2006: 1++ Vinh-Hung, VVerschraegen,2004: 1++ Vinh-Hung y cols., 2003: 2+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				La cohorte retrospectiva de Vinh-Hung y cols., 2003(249) reporta que no recibir radioterapia está asociado con un incremento en la mortalidad: HR 1.34, IC 95% 1.204-1.504, esta asociación puede incrementar con el tiempo, sin embargo se cree que puede estar sobrestimado en razón a que los tumores en estado más avanzado probablemente no recibieron radioterapia. Los hallazgos de este estudio no son generalizables.	
				Calidad de vida	
				La calidad de vida fue evaluada usando 5 diferentes instrumentos en 4 estudios (3 experimentos clínicos Whelan y cols., 2000 (250) , Rayan y cols., 2003 (251), Lee y cols., 2008 (252) y una encuesta Back y cols., 2005(253). Tres estudios usaron el instrumento EORTC-QOL BR-23 (módulo de cáncer de mama). Todos reportaron que al final del estudio las pacientes alcanzaron una calidad de vida igual a la que tenían antes del tratamiento.	Whelan y cols., 2000; Rayan y cols., 2003: 1++ Lee y cols., 2008: 1+ Back y cols., 2005: 3
				Cáncer de mama invasivo	
				El grupo Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCTCG) (Clarke y cols.,2005 (242)condujo una revisión sistemática de la literatura de datos de pacientes individuales basados en los estudios relevantes con estadística por encima del año 2000 con 15 años de seguimiento. Un grupo heterogéneo de estudios fue evaluado, en donde los pacientes recibieron cirugía conservadora de mama con y sin radioterapia. Un rango de participantes fue incluido, por ejemplo pacientes con tumores de menos de un centímetro y pacientes ancianos. Algunos estudios proporcionaron un refuerzoadicional de la radioterapia para el lecho tumoral. Un número de revisiones asociadas no fueron tan contundentescomo la revisión del EBCTCG y los datos fueron provistos de forma adicional (Liljegren, 2002 (243); Rutqvisty cols., 2003 (254) y Vinh-Hung y Verschraegen,2004 (246)). Un reciente ensayo clínico (Ford y cols.,2006 (247))del estudio de St. George (con datos de pacientes individuales reportados por Clarke y cols., 2005 (255) y otro estudio retrospectivo de cohortes	Vinh-Hung, VVerschraegen,2004: 1++ Ford y cols.,2006: 1++ Johansen y cols., 2002: 1++ Rayan y cols., 2003: 1++ Whelan y cols., 2000: 1++ Lee y cols., 2008: 1+ Liljegren, 2002: 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				de la base de datos del US SEER Vinh-Hungy cols., 2003(249)fueron también incluidos. Dos revisiones sistemáticas reportaron desenlaces cosméticos (Liljegren,2002 (243)y Mul y cols., 2007(256)). Estos también fueron reportados en un ensayo clínico Johansen y cols., 2002 (257) y en un estudio no aleatorizado (DuetschFlickinger, 2003 (258)). Cuatro estudios reportaron desenlaces de calidad de vida usando cinco diferentes instrumentos. Tres fueron reclutados de ensayos clínicos aleatorizados (Lee y cols., 2008 (252); Rayan y cols., 2003 (251) y Whelan y cols., 2000 (250)) y el cuarto fue una encuesta (Back y cols.,2005 (253)). Tres revisiones (una narrativa, Kuerer y cols., 2004 (259) y dos revisiones sistemáticas, Cuncins-Hearn y cols., 2004 (260) ySarin, 2005 (261) de estudios no aleatorizados evaluaron un rango de técnicas parciales de irradiación acelerada de la mama incluyendo la braquiterapia intra-operatoria y posoperatoria. Otra revisión (Kunkler y cols., 2006 (262)) discutió si la radioterapia podría ser omitida después de la cirugía. Cuatro guías fueron incluidas, dos canadienses (ShelleyTrudeau, 2002 (263)y Whelan y cols., 2003 (264) y una americana Morrow y cols ., 2002 (265) y una reciente guía alemana DEGRO Sautter-Bihl y cols., 2007 (266). Muchos estudios de ensayos clínicos y meta-análisis/revisiones sistemáticas bien conducidas fueron consistentes en el hecho de que la radiación posoperatoria disminuye el riesgo de recurrencia local. El metanálisis del EBCTCG de ensayos de cirugía conservadora de mama mostró una reducción moderada en las muertes de cáncer de mama y en la mortalidad global después de 15 años. Los análisis de subgrupos por edad, características del tumor y estatus ganglionar en el EBCTCG revelaron otros efectos de tratamiento de radioterapia. La calidad de vida fue	Rutqvist *y cols.*, 2003: 1- Vinh-Hungy *cols.*, 2003: 2+ Shelleyy cols., 2006: 2+ DuetschFlickinger, 2003: 2- Back y cols., 2005: 3 Boyages y cols., 1999: 3 Fonseca y cols., 1997: 3 Baxter y cols., 2005:3 Smith y cols., 2006: 3 Kuerer y cols., 2004: 4 Whelan y cols., 2003: 4 ShelleyTrudeau, 2002: 4 Morrow y cols ., 2002: 4

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				generalmente más alta entre pacientes que recibieron radioterapia. La satisfacción de las pacientes con cirugía conservadora de mama fue también alta. Evidencia de tres revisiones sistemáticas de diseños de estudios primarios variados y dos grandes análisis retrospectivos Boyages y cols., 1999 (267); Fonseca y cols., 1997 (268) ; Shelleyy cols., 2006 (269); Baxter y cols., 2005 (270) y Smith y cols., 2006 (271) proporcionan evidencia de que la adición de radioterapia a la cirugía conservadora de mama reduce el riesgo de recurrencia local.	Sautter-Bihl y cols., 2007: 4

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.139. Perfil de evidencia para radioterapia en cirugía conservadora para cáncer de mama temprano y localmente avanzado, estudio "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15 year breast cancer death: meta-analysis of individual patients data for 10801 womwn in 17 randomised trials"

Estudio: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15 year breast cancer death: meta-analysis of individual patients data for 10801 womwn in 17 randomised trials (272).
Tipo de estudio: Metanálisis
Autor y fecha de publicación: Darby y cols., (Early Breast Cancer Trialis'Collaborative Group), Noviembre de 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres con cáncer de mama temprano, tratadas con cirugía conservadora.	Radioterapia después de cirugía conservadora	1.Recurrencia locoregional o distante 2.Mortalidad global 3.Mortalidad por cáncer de mama	Metanálisis de pacientes individuales, datos de 10.801 pacientes, 17 estudios aleatorizados. Seis estudios (248, 273-277)fueron de radioterapia después de tumorectomía que incluyeron mujeres de bajo y alto riesgo(Categoría A, 4398 mujeres), cuatro estudios (278-281)de radioterapia posterior a cuadrantectomía (Categoría B), 2390 mujeres), y siete estudios más recientes(282-287) que compararon radioterapia después de tumorectomía en mujeres de bajo riesgo(Categoría C, 4004 mujeres). El método usado en este estudio difiere del usado previamente para evitar presunciones acerca de cómo se relacionan entre sí la recurrencia locoregional y distante, el énfasis principal está en el análisis de cualquier primera recurrencia en lugar de en el tiempo hasta la recurrencia locoregional como evento inicial. En segundo lugar los análisis de recurrencia	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			presentan datos por sólo 10 años porque los estudios no siguieron a las mujeres más allá de este tiempo para detectar recurrencia, este aspecto no fue tomado por los autores del metanálisis como un sesgo del efecto proporcional estimado sobre la recurrencia del año 10 pero sí podría afectar las estimaciones del riesgo absoluto de recurrencia en forma sustancial. Las muertes por causas desconocidas antes de una recurrencia no fueron atribuidas a cáncer de mama, muchas ocurrieron varios años después de haber entrado al estudio, tiempo para el cual la mortalidad predominó por causas diferentes al cáncer de mama. En los análisis realizados el riesgo de cualquier recurrencia fue ajustado según el estudio, seguimiento individual, estado ganglionar, tamaño del tumor, receptor estrogénico, y si fue administrado Tamoxifeno en ambos grupos de estudio La mediana de seguimiento fue de 9.5 años, el 25% de las mujeres fueron seguidas por más de una década; 3143 (29%) murieronal finalizar el seguimiento en septiembre de 2006. El riesgo a 10 años de la primera recurrencia de cualquier tipo (local o a distancia) fue de 19. 3 en mujeres asignadas a radioterapia y 35% en mujeres intervenidas con cirugía conservadora solamente, lo que corresponde a una Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) de 15.7% (IC 95% 13.7-17.7). De manera adicional la radioterapia posterior a cirugía conservadora reduce moderadamente la mortalidad: la RAR a 15 años fue 3.8% (IC 95% 1.6-6.0), esta diferencia fue estadísticamente significativa, lo que muestra que en promedio se evita una muerte por cáncer de mama por cada 4 recurrencias evitadas con la adición de radioterapia. La radioterapia reduce la tasa anual de mortalidad en 1/6 (RR 0.82, IC 95% 0.75-0.90). Hubo menos eventos durante el primer año y un número sustancial de muertes por cáncer de mama después del año 10.	

TABLA6.140.Perfil de evidencia GRADE comparando el grupo radioterapia y el grupo control (sin radioterapia) en mujeres con cáncer de mama temprano, tratadas con cirugía conservadora (Metanálisis; Darby y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Recibir radioterapia	No recibir radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia locoregional o a distancia en 10801 mujeres (67% con ganglio negativo confirmado con patología) (seguimiento 10 años)												
17	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.52 (0.48 - 0.56)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa en 10801 mujeres (67% con ganglio negativo, confirmado por patología) (seguimiento 15 años)												
17	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.92 (0.86 - 0.99)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional o a distancia mujeres con verificación del estado ganglionar por patología[1] (seguimiento 10 años)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Recibir radioterapia	No recibir radioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
17	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.49 (0.45 - 0.55)[1]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte por cáncer de mama enfermedad ganglionar negativa confirmado por patología) (seguimiento 15)												
17	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.83 (0.73 - 0.95)[1]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte por cáncer de mama en 10801 mujeres (67% con ganglio negativo confirmado con patología) (seguimiento 15 años)												
17	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.82 (0.75 - 0.9)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recurrencia locoregional o a distancia mujeres con verificación del estado ganglionar por patología (seguimiento 10 años)												
17	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.53 (0.44 - 0.64)[1]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte por cáncer de mama enfermedad ganglionar negativa confirmado por patología) (seguimiento 15 años)												
17	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.79 (0.65 - 0.95)[1]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Mujeres con enfermedad ganglionar (n=1050).
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 6.141. Tasa de eventos para cualquier recurrencia (locoregional o distante): primera recurrencia (% por año), razón de tasas para varios factores considerados separadamente durante 0 a 9 años en mujeres con enfermedad ganglionar negativa (n=7287)

Factor	Cirugía conservadora más radioterapia (% eventos)	Cirugía conservadora (% eventos)	Razón de tasasde eventos anuales: Cirugía conservadora+ radioterapiaversus Cirugía conservadora(IC 95%)
Edad			
Menores de 40 años	5.9%	11.5%	0.49 (0.32-0.76)
40 - 49 años	2.7%	6.1%	0.44 (0.33-0.58)
50 - 59 años	1.9%	4.0%	0.47 (0.36-0.61)
60-69 años	1.6%	3.6%	0.45 ((0.35-0.59)
70 y más años	1.0%	2.1%	0.45 (0.28-0.72)
Grado tumoral			
Bajo	1.0%	2.5%	0.43 (0.29-0.65)
Intermedio	2.2%	4.4%	0.47 (0.35-0.63)

Factor	Cirugía conservadora más radioterapia (% eventos)	Cirugía conservadora (% eventos)	Razón de tasasde eventos anuales: Cirugía conservadora+ radioterapiaversus Cirugía conservadora(IC 95%)
Alto	4.1%	9.8%	0.43 (0.32 -0.58)
Desconocido	1.8%	3.6%	0.48 (0.39 -0.59)
Tamaño del tumor			
T1 (1-20 mm)	1.5%	3.5%	0.42 (0.36 -0.50)
T2 (21-50 mm)	4.5%	8.9%	0.50 (0.37- 0.66)
Varios/desconocidos	2.9%	4.2%	0.74 (0.43 - 1.27)
Cirugía, Receptor Estrogénico (ER), uso de Tamoxifeno			
Tumorectomía, ER-Positivo,no Tamoxifeno	3.3%	8.0%	0.41 (0.33-0.52)
Tumorectomía, ER- pobre	5.2%	8.5%	0.65 (0.46 -0.94)
Cuadrantectomía, ER positivo no Tamoxifeno, ER pobre	1.6%	3.2%	0.51 (0.39 - 0.67)
Tumorectomía, ER positivo con Tamoxifeno	0.9%	2.4%	0.38 (0.29 - 0.51)
Política del estudio de uso de terapia adicional			
Si	2.0%	4.1%	0.46 (0.38 - 0.56)
No	2.0%	4.2%	0.46 (0.37 - 0.56)
Alguno/Desconocido	2.4%	3.8%	0.69 (0.24 - 2.01)
Categoría de los estudios			
(A) Tumorectomía: original	3.7%	7.7%	0.49 (0.41 -0.59)
(B) Resección de sector o cuadrantectomía	1.6%	3.2%	0.51 (0.39 -0.67)
(C)Tumorectomía en mujeres de bajo riesgo	0.6%	2.0%	0.32 (0.22 - 0.45)
Total	2.0%	4.2%	0.46 (0.41 - 0.51)

TABLA 6.142. Efecto de la radioterapia después de cirugía conservadora de la mama (riesgo a 10 añosde cualquier primera recurrencia, locoregional o distante)

Factor	No. De asignados	Cirugía conservadora más radioterapia	Cirugía conservadora	Reducción absoluta con radioterapia (IC 95%)
Edad				
Menores de 40 años	189/174	36.1	60.7	24.6 (13.2 a 36.0)
40 - 49 años	576/582	20.8	41.4	20.6 (15.1 a 26.1)
50 - 59 años	1093/1028	15.0	29.7	14.7 (10.8 a 18.6)
60-69 años	1138/1167	14.2	28.3	14.1 (10.4 a 17.8)
70 y más años	679/661	8.8	17.7	8.9 (4.0 a 13.8)
Grado tumoral				
Bajo	750/757	11.0	22.4	11.4 (6.3 a 16.5)
Intermedio	816/843	16.4	31.6	15.3 (10.4 a 20.2)

Factor	No. De asignados	Cirugía conservadora más radioterapia	Cirugía conservadora	Reducción absoluta con radioterapia (IC 95%)
Alto	448/431	28.6	53.3	24.7 (17.6 a 31.8)
Desconocido	1661/1581	14.7	28.2	13.5 (10.4 a 16.6)
Tamaño del tumor				
T1 (1-20 mm)	2942/2920	12.4	27.5	15.1 (12.7 a 17.5)
T2 (21-50 mm)	513/487	30.7	50.0	19.3 (12.6 a 26.0)
Varios/desconocidos	220/205	24.9	32.6	7.6 (-1.8 a 17)
Receptor Estrogénico (ER), uso de Tamoxifeno				
ER pobre	448/427	28.9	43.8	14.9 (8.0 a 21.8)
ER positivo, no Tamoxifeno	1686/1626	18.6	36.0	17.4 (14.3 a 20.5)
ER positivo con Tamoxifeno	1541/1559	8.7	22.0	13.3 (10.0 a 16.6)
Política del estudio de uso de terapia adicional				
Si	2127/2085	16.1	31.8	15.6 (12.3 a 18.9)
No	1498/1471	15.8	31.6	15.8 (12.7 a 18.9)
Alguno/Desconocido	50/56	NR	NR	NR
Categoría de los estudios				
(A) Tumorectomía: original	1223/1197	27.8	47.9	20.1 (16.0 a 24.2)
(B) Resección de sector o cuadrantectomía	986/970	14.3	25.9	11.6 (7.9 a 15.3)
(C)Tumorectomía en mujeres de bajo riesgo	1466/1445	6.3	19.9	13.6 (9.7 a 17.5)
Total	3675/3612	15.6	31.0	15.4(13.2 a 17.6)

NR: no reportado.

Radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales

Estrategia PICO cáncer de mama temprano

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, quienes han recibido cirugía	Radioterapia en la fosa supraclavicular y/o en la cadena mamaria interna	Sólo cirugía (mastectomía o cirugía conservadora de la mama) sin radioterapia en la fosa supraclavicular y cadena mamaria interna	Recurrencia locoregional (9) Supervivencia libre de progresión (9) Supervivencia global (9) Efectos secundarios (9)

Estrategia PICO cáncer de mama localmente avanzado

Población	Intervención	Comparación	Desenlace

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que reciben o no radioterapia sobre las cadenas ganglionares regionales	Radioterapia sobre cadenas ganglionares	No radioterapia	Recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia global (9) Efectos tardíos (6) Calidad de vida (6)

TABLA 6.143. Perfil de evidencia para radioterapia sobre cadenas ganglionares regionales, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Estudio: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service, 2009
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama invasivo operable quienes han recibido cirugía (mastectomía o cirugía conservadora de la mama) necesaria para evitar cirugía paliativa	Radioterapia en cualquiera de los siguientes lugares: fosa supraclavicular, cadena mamaria interna o axila – pero ellas necesitan ser consideradas en forma separada, también dependiendo de cuál cirugía axilar fue realizada, por	Cirugía sola (mastectomía o cirugía conservadora de la mama)	No ofrecer radioterapia adyuvante en la axila o fosa supraclavicular a pacientes con cáncer de mama temprano quienes hayan mostrado ser histológicamente negativas para ganglios linfáticos. No ofrecer radioterapia adyuvante en la axila después vaciamiento linfático axilar (ALND por sus siglas en inglés) para cáncer de mama temprano. Si el ALND no es posible después de una biopsia de ganglio linfático centinela (SNLBpor sus siglas en inglés) axilar positiva o cuatro muestras de ganglios linfáticos, ofrecer radioterapia adyuvante en la axila en pacientes con cáncer de mama temprano. Ofrecer radioterapia adyuvante en la fosa	**Cirugía eirradiación regional de ganglios linfáticos comparada con mastectomía y disección axilar o mastectomía sola**	
				La evidencia de cuatro ensayos clínicos fuertes en el que se da irradiación ganglionar regional (ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares e internos mamarios) después de mastectomía encontró una reducción en las tasas de recurrencia local y regional en el grupo de radioterapia tanto en mujeres con ganglios linfáticos positivos como en mujeres con ganglios linfáticos negativos. Una excepción ocurrió en un ensayo con pacientes con ganglios linfáticos negativos donde no se encontró diferencias en las tasas de recurrencia en el grupo radioterapia (Fisher y cols., 2002(288)). La supervivencia global fue mejorada en el brazo radioterapia en dos de esos ensayos (Overgaard y cols., 1999(289) y Ragaz y cols., 2005(290)), sin embargo ninguna diferencia fue reportada en los otros dos ensayos (Fisher y cols., 2002 (288)y Wallgren y cols., 1986(291)). **Fisher y cols., 2002**(288)	Fisher y cols., 2002: 1++ Overgaard y cols., 1999: 1++ Ragaz y cols., 2005: 1++ Wallgren y cols., 1986: 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
	ejemplo vaciamiento o menos de un vaciamiento.		supraclavicular en pacientes con cáncer de mama temprano y cuatro o más ganglios linfáticos involucrados. Ofrecer radioterapia adyuvante en la fosa supraclavicular en pacientes con cáncer de mama temprano y con uno a tres ganglios linfáticos si ellas tienen otros factores pronósticos pobres (por ejemplo T3 y/o tumores en grado histológico 3) y buen status de desempeño. No ofrecer radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer de mama temprano quienes hayan tenido cirugía de mama. Estas recomendaciones están basadas en la evidencia de ensayos controlados aleatorizados y en el consenso del grupo desarrollador de la guía.	Mastectomía radical versus Mastectomía sin disección axilar versus Mastectomía total más radioterapia: *Incidencia aumulada de recurrencia local o regional*: p=0.002, tasa más baja en el grupo Mastectomía total más radioterapia. *Supervivencia libre de enfermedad distante*: no diferencias significativas entre tratamientos. *Supervivencia global:* no diferencias significativas entre tratamientos. **Ragaz y cols., 2005**(290) Mastectomía radical modificada más disección axilar sin radioterapia versus Mastectomía radical modificada más disección axilar con radioterapia. La radioterapia fue dada en la pared del tórax y en ganglios linfáticos regionales (incluyendo la cadena mamaria interna bilateral); ambos grupos con quimioterapia: *Enfermedad locoregional aislada:* no radioterapia 18%, radioterapia 7% *Cualquier enfermedad locoregional:* no radioterapia 28%, radioterapia 10% *Supervivencia libre de enfermedad regional aislada:* no radioterapia 74%, radioterapia 90%, RR 0.36, IC 95% 0.18-0.71 (diferencia estadísticamente significativa). *Supervivencia libre de enfermedad regional en cualquier tiempo:* no radioterapia 61%, radioterapia 87%, RR 0.32, IC 95% 0.18-0.57 (diferencia estadísticamente significativa) *Supervivencia libre de eventos:* no radioterapia 25%, radioterapia 35%, RR 0.70, IC 95% 0.54-0.92 (diferencia estadísticamente significativa). *Supervivencia libre de cáncer de mama*: no radioterapia 30%, radioterapia 48%, RR 0.63, IC 95% 0.47-0.83 (diferencia estadísticamente significativa). *Supervivencia libre de cáncer de mama sistémico:* no radioterapia 31%, radioterapia 48%, RR 0.66, 0.49-0.88 (diferencia estadísticamente significativa).	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Supervivencia específica de cáncer de mama: no radioterapia 38%, radioterapia 53%, RR 0.67, IC 95% 0.49-0.90 (diferencia estadísticamente significativa). *Supervivencia global:* no radioterapia 37%, radioterapia 47%, RR 0.73, IC 95% 0.55-0.98 (diferencia estadísticamente significativa). **Overgaard y cols., 1999**(289) Tamoxifeno solo versus Tamoxifeno más radioterapia: *Cualquier recurrencia después de dos años* (n=879): RR 0.64, IC 95% 0.54-0.77 (diferencia estadísticamente significativa). *Muertes después de 4 años* (n=877): RR 0.68, IC 95% 0.55-0.83 (diferencia estadísticamente significativa). **Wallgren y cols., 1986**(291) Radioterapia sobre la mama, pared del tórax, supraclavicular, axila y cadena mamaria interna, con tres grupos de comparación: radioterapia posoperatoria, radioterapia preoperatoria, cirugía sola : *Tasa de recurrencia:* radioterapia versus cirugía (p<0.001) *Recurrencia en pared del tórax y ganglios:* radioterapia 7%, no radioterapia (26%) (p<0.001) *Supervivencia:* no se encontraron diferencias entre los grupos	
				Cirugía conservadora de la mama con o sin disección axilar comparada con radioterapia axilar	
				La evidencia de dos ensayos clínicos bien conducidos que incluyeron mujeres con ganglios linfáticos negativos en las cuales las intervenciones fueron cirugía conservadora de mama y radioterapia de mama con o sin radioterapia en la axila (Veronesi y cols., 2005 (292)), o cirugía conservadora de la mama y radioterapia de mama después de la disección axilar o radioterapia axilar (Louis-Sylvestre y cols., 2004(293)) no reportaron diferencias entre los grupos en supervivencia libre de enfermedad. La incidencia de	Veronesi y cols., 2005: 1+ Louis-Sylvestre y cols., 2004: 1+ Pejavar y cols., 2006: 3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				metástasis axilar no fue significativamente diferente en el estudio de Veronesi y cols., 2005(292), pero fue significativamente aumentada en el grupo de radioterapia axilar comparado con disección axilar en el ensayo de Louis-Sylvestre y cols., 2004 (293). La evidencia que compara disección axilar con radioterapia axilar después de cirugía conservadora de la mama y la radioterapia a la mama en mujeres con ganglios linfáticos positivos y negativos no encontró diferencias entre grupos en recurrencia de ganglios linfáticos (Pejavar y cols., 2006(294)). **Veronesi y cols., 2005**(292) Cirugía conservadora de la mama y radioterapia axilar versus Cirugía conservadora de la mama sin radioterapia axilar: *Metástasis axilares:* sin diferencias entre los grupos *Supervivencia libre de enfermedad a 5 años*: HR 1.59, IC 95% 0.65-3.89 (diferencia estadísticamente no significativa). **Louis-Sylvestre y cols., 2004**(293) Cirugía conservadora de la mama y radioterapia a la mama más disección axilar versus radioterapia axilar: *Recurrencias axilares aisladas a 15 años*: disección axilar 1%, radioterapia axilar 3%, RR 0.33, IC 95% 0.11-0.98) (dferencia estadísticamente significativa). *Supervivencia global, recurrencia local ipsilateral, metástasis distante o involucramiento ganglionar supraclavicular*: sin diferencias entre los grupos. **Pejavar y cols., 2006**(294) *Tasas de recurrencia ganglionar libre a 10 años*: radioterapia y disección axilar 97.4%, radioterapia sin disección axilar 97.9%.	
				Radioterapia a los ganglios linfáticos internos mamarios	
				La radiación a los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna fue evaluada en un ensayo clínico (Kaija y Maunu, 1995 (295)) después de cirugía conservadora de la mama con disección axilar y radioterapia de la mama. No se reportaron	Kaija y Maunu, 1995: 1+

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				diferencias significativas en la recaída local y distante, sin embargo el tiempo de seguimiento fue corto (2.7 años). Una revisión sistemática también sugirió que el corto tiempo de observación no era suficiente para permitir algunas conclusiones sobre el valor de la irradiación de la cadena mamaria interna (Vinod and Pendlebury, 1999(296)).	Vinod and Pendlebury, 1999: 1+
				La evidencia de estudios observacionales reporta hallazgos conflictivos para metástasis distante y supervivencia con o sin irradiación en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna. Arriagaday cols., 1988(297)encontró un beneficio de la irradiación de la cadena mamaria interna en estos desenlaces en pacientes con tumores mediales, mientras que Obedian y Haffty, 1999(298)no encontraron diferencias independientemente de la localización del tumor. En otra cohorte de pacientes (Grabenbauer, 2004)(299), la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad sistémica fue comparable cuando las pacientes eran tratadas con radioterapia en la cadena mamaria interna para tumores mediales, pero la radioterapia fue omitida para tumores laterales. **Arriagada y cols., 1988**(297) Tratamiento de la cadena mamaria interna (por disección o radioterapia) versus no tratamiento de la cadena mamaria interna, en 1195 pacientes: *Metástasis distante* : RR 1.5 P=0.05 (diferencia estadísticamente significativa) *Riesgo de muerte*: RR 1.6 P=0.01 (diferencia estadísticamente significativa) **Obedian y Haffty, (1999)**(298) Cirugía conservadora y radioterapia a la mama con radioterapia en los ganglios de la cadema mamaria interna versus Cirugía conservadora y radioterapia a la mama sin radioterapia en los ganglios de la cadema mamaria interna: *Supervivencia global:*72% versus 84% (diferencia	Arriagaday cols., 1988: 3 Obedian y Haffty, 1999: 3 Grabenbauer, 2004: 4

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				estadísticamente no significativa). *Supervivencia libre de metástasis distante:* 77% versus 87% (diferencia estadísticamente no significativa). **Grabenbauer, 2004**(299) Radioterapia en ganglios mamarios internos en tumores mediales (n=330) versus No radioterapia en ganglios mamarios internos en tumores laterales (n=492): *Supervivencia global (5 años)*:79.1% versus 76.2% (diferencia estadísticamente no significativa). *Supervivencia global (10 años):* 64% versus 60.3% (diferencia estadísticamente no significativa). *Supervivencia libre de enfermedad sistémica (5 años):*72.6% versus 72.9% (diferencia estadísticamente no significativa). *Supervivencia libre de enfermedad sistémica (10 años):*70.1% versus 65.5% (diferencia estadísticamente no significativa).	
				Un gran estudio de cohorte que no trató los ganglios linfáticos de las pacientes con radioterapia (Livi y cols., 2006) (300)evaluó las recaídas locoregionales y de ganglios linfáticos (axila, cadena mamaria interna y fosa supraclavicular) con una mediana de 8 años. Muchas pacientes fueron diagnosticadas con ganglios linfáticos negativos. Análisis multivariados mostraron que la recaída de ganglios linfáticos fue más probable en mujeres con más de tres ganglios linfáticos positivos, tumores patológicos T2 e invasión gangliolinfática. Las recurrencias locoregionales fueron también asociadas con estas características así como los grupos más jóvenes. **Livi y cols., 2006**(300) N1-3 comprado con N0: HR 1.7, IC 95% 0.8-3.2 (diferencia estadísticamente no significativa) N>3 comprado con N0: HR 4.8, IC 95% 2.5-9.1 (diferencia estadísticamente significativa)	Livi y cols., 2006: 3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				T2 comparado con T1: HR 1.8, IC 95% 1.07-3.01 (diferencia estadísticamente significativa)	
				Un estudio observacional adicional determinó la incidencia y los factores de riesgo para la falla ganglionar regional en una cohorte de pacientes que recibieron cirugía conservadora de mama, disección axilar y radioterapia sola a la mama, una porción de estas (13%) también recibieron radioterapia a los ganglios linfáticos regionales (Grills y cols.,2003) (301). Un análisis de subgrupo encontró que la falla axilar fue significativamente alta en pacientes con 4 o más ganglios linfáticos positivos quienes no recibieron irradiación ganglionar regional; sin embargo la falla supraclavicular fue significativamente alta en pacientes con 1-3 ganglios linfáticos positivos quienes recibieron irradiación ganglionar linfática regional. No obstante, las tasas de falla para pacientes con ganglios linfáticos negativos y positivos no fueron significativamente diferentes entre aquellas que recibieron irradiación ganglionar linfática regional y las que no. La supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis distante fueron más bajas en pacientes con ganglios linfáticos positivos quienes recibieron irradiación ganglionar linfática regional comparada con aquellas que no la recibieron. Pacientes con ganglios linfáticos negativos que recibieron irradiación ganglionar linfática regional también tuvieron bajas tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de metástasis distante. Un análisis multivariado de todos los pacientes encontró que el único predictor independiente significativo de falla nodal regional fue el tamaño máximo de metástasis ganglionar. **Grills y cols., 2003**(301) Radiación ganglionar regional versus sin radiación ganglionar regional *Falla ganglionar regional: (sin irradiación versus irradiación)* En la axila, pacientes con 4 o más ganglios linfáticos	Grills y cols.,2003: 3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				positivos: 0% versus 5%, p=0.027 (diferencia estadísticamente significativa). En la fosa supraclavicular, pacientes con 1- 3 ganglios positivos: 8% versus 1%, p=0.004 (diferencia estadísticamente significativa). *Supervivenciaa 10 años:* 33% (menos de 6 ganglios extirpados), 65% (6 a 10 ganglios extirpados) y 69% (en más de 10 ganglios extirpados).	
				Razones de ganglios linfáticos como factor pronóstico	
				Dos estudios observacionales evaluaron el porcentaje (Fortin y cols., 2006)(302) o tasa (Tai y cols., 2007) (303)de ganglios linfáticos comprometidos. Fortin y cols., 2006 evaluó los efectos en la falla ganglionar linfática regional y Tai y cols., (2007) evaluó los efectos en la supervivencia. Se encontró que la radioterapia regional fue más efectiva en pacientes con media y altas razones de ganglios linfáticos que en razones más bajas en ambos estudios. **Fortin y cols., 2006**(302) Porcentaje de ganglios involucrados para seleccionar pacientes para radioterapia regional: *Tasa de control axilar a 10 años*: 97% (menos de 50% de los ganglios) versus 91% (50% o más ganglios), p=0.007 (diferencia estadísticamente significativa). **Tai y cols., 2007**(303) Radioterapia axilar y supraclavicular versus No radioterapia axilar y supraclavicular: Razón de ganglios baja *Supervivencia global*: 57% versus 58%, p = 0.18 (diferencia estadísticamente no significativa). *Supervivencia específica de causa:* 68% versus 71%, p=0.32 (diferencia estadísticamente no significativa). Razón de ganglios media *Supervivencia global*: 48% versus 34%, p = 0.007 (diferencia	Fortin y cols., 2006: 3 Tai y cols., 2007: 3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				estadísticamente significativa). *Supervivencia específica de causa:* 57% versus 43%, p=0.002 (diferencia estadísticamente significativa). Razón de ganglios alta *Supervivencia global*: Razón de ganglios alta: 19% versus 10%, p = 0.005 (diferencia estadísticamente significativa). *Supervivencia específica de causa:* Razón de ganglios alta: 23% versus 14%, p=0.005 (diferencia estadísticamente significativa).	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

Actualización

No se encontraron metanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura relevantes.

Radioterapia hipofraccionada

Estrategia PICO cáncer de mama temprano

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos	Radioterapia externa hipofraccionada: Usando fracciones mayores que 2Gy -Dosis total más baja que 50 Gy -Número de fracciones menor a 25 (para radioterapia de la mama o para radioterapia sobre la pared torácica)	Radioterapia externa con fraccionamento convencional: 50 Gy en 25 fracciones	Supervivencia libre de progresión (9) Supervivencia global (9) Efectos secundarios (9)

Estrategia PICO cáncer de mama localmente avanzado

Población	Intervención	Comparación	Desenlace

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tributarias de manejo con radioterapia hipofraccionada	Radioterapia hipofraccionada	Radioterapia estándar	Recurrencia local (9) Supervivencia libre de enfermedad (9) Supervivencia gobal (9) Efectos tardíos (9) Calidad de vida (6)

TABLA 6.144. Perfil de evidencia para radioterapia hipofraccionada, GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"
Recomendaciones encontradas en Guías de práctica clínica

Estudio: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service, 2009
Fecha de búsqueda: Junio de 2007
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama temprano invasivo con cirugía conservadora de la mama o mastectomía	Radioterapia usando fracciones mayores a 2Gy, es decir, con un total de dosis menor a 50Gy y un número de fracciones menor a 25, para la mama total o para la pared del tórax. Se compara con 50 Gy en 25 fracciones.	1.Calidad de vida 2.Supervivencia global 3.Aceptabilidad del paciente (incluyendo cosmesis) 4.Recurrencia local 5.Efectos tardíos 6.Efectos en el tejido normal 7.Efectos adversos 8.Cosmesis	Usar radioterapia de haz externo dando 40 Gy en 15 fracciones como practica estándar para pacientes con cáncer de mama invasivo temprano después de la cirugía conservadora de mama o mastectomía. Esta recomendación está basada en evidencia de ensayos clínicos sobre efectividad clínica y en el acuerdo del grupo desarrollador de la guía que considera que un régimen que use pocas fracciones sea probablemente costo efectivo.	Fueron identificadas dos revisiones sistemáticas de alta calidad que compararon radioterapia hipofraccionada con no radioterapia (EBCTCG 2002(304) y Gebski y cols., 2006(305)). La evidencia más fuerte se basa en ensayos clínicos (Owen y cols., 2006(306); START A y B 2008(307, 308); Whelan y cols., 2002(309) y Yarnold y cols., 2005(310)). El ensayo más temprano de Bates (1998) (311)no usó la dosis convencional de radioterapia de 50 Gy en 25 fracciones como comparador. Los otros dos ensayos fueron pequeños y de baja calidad (Goel y cols., 2000 (312)y Taher y cols., 2004(313)).	Gebski y cols., 2006: 1++ EBCTCG 2000: 1++
				Recurrencia local y distante y supervivencia global	
				Las tasas de recurrencia local no fueron significativamente diferentes entre las fracciones convencionales de 50 Gy y los programas hipofraccionados (Owen y cols., 2006(306); Whelan y cols., 2002(309); Dewar y cols., 2007 (START) (314); Bates y cols., 1988 (311); Goel y cols., 2000 (312); Mladenovic, 2001 (315);Yamada y cols., 1999 (316)). La recaída distante fue más baja en el grupo hipofraccionado del ensayo START B (1998) (314)y esto mejoró las tasas de supervivencia libre	Owen y cols., 2006: 1++ Whelan y cols., 2002: 1++ Dewar y cols.,

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				de enfermedad y supervivencia global. **Owen y cols., 2006**(306): 50 Gy en 25 fracciones (5 semanas) versus 42.9 Gy en 13 fracciones (5 semanas) versus 39 Gy en 13 fracciones (5 semanas): *Recurrencia en la mama ipsilateral:* 12.1% (8.8-15.5) versus 9.6% (6.7-12.6) versus 14.8% (11.2-18.3) **Whelan y cols., 2002**(309): 50 Gy en 25 fracciones (35 días) versus 42.5 Gy en 26 fracciones (22 días): *Supervivencia libre de enfermedad a 5 años* (%): 96.8 versus 97.2 *Recurrencia distante (n):* 26 versus 48, p= 0.37 (diferencia estadísticamente no significativa). *Supervivencia global* (muertes): 24 versus 14, p=0.78 (diferencia estadísticamente no significativa). **Dewar y cols., 2007**(314): START A: 50 Gy en 25 fracciones (5 semanas) versus 41.6 Gy en 13 fracciones versus 39 Gy en 13 fracciones (5 semanas): *Recaída locoregional a 5 años:* 50 Gy versus 41.6 Gy: HR 1.05, IC 95%0.63-1.75 (diferencia estadísticamente no significativa) 50 Gy versus 39 Gy: HR 1.26, IC 95%0.77-2.08 (diferencia estadísticamente no significativa) START B: 50 Gy en 25 fracciones (5 semanas) versus 40 Gy en 15 fracciones (3 semanas): *Recaída locoregional a 5 años:* HR 0.79, IC 95% 0.48-1.29 (diferencia estadísticamente no significativa). **Bates y cols., 1988**(311): 45-51 Gy en 12 fracciones en 28 días versus 31-35 Gy en 6 fracciones en 18 días:	2007: START A: 1++ y START B: 1++ Bates y cols., 1988: 1+ Goel y cols., 2000: 1- Mladenovic, 2001; Yamada y cols., 1999

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Recurrencia locorregional a 10 años: 12.8% versus 12.5% **Goel y cols., 2000**(312): 40 Gy en 17 fracciones en 3.2 semanas versus 45 Gy en 20 fracciones en 4 semanas: *Recurrencia locoregional:* 16% versus 13% *Recurrencia distante:* 32% versus 28% **Mladenovic y cols., 2001**(315): 51 Gy en 16 fracciones cada 2 días versus 24-26 Gy en 4 fracciones cada 2 días *Recaída locoregional (mediana 30 meses):* 15% versus 15% *Recurrencia distante:* 20% versus 10% *Muertes por enfermedad primaria:* 18% versus 13% **Yamada y cols., 1999**(316): 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas versus 40 Gy en 16 fracciones en 3 semanas *Control local a 5 años:* 93% versus 88% (diferencia estadísticamente no significativa) *Supervivencia global a 5 años:* 84% versus 84% (diferencia estadísticamente no significativa)	
				Cosmesis, efectos de la radiación y calidad de vida	
				Los efectos secundarios o cosmesis fueron evaluados en cinco ensayos clínicos (Bates, 1988(311); Goel y cols., 2000(312); Taher y cols., 2004 (313); Whelan y cols., 2002 (309) y Yarnold y cols., 2005 (310)), dos estudios de cohortes (Olivotto y cols.,1996 (317)y Marhin y cols., 2007(318)) y cuatro estudios no aleatorizados (NRS) (Marcenaro y cols.,2004(319); Mladenovic, 2001(315); Wallace y cols., 1993(320) yYamada y cols., 1999(316)). Un estudio no aleatorizado se enfocó en mujeres de 65 años o más (Mladenovic, 2001(315)). Dos guías realizadas en Canadá fueron incluidas (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative 2002 (321)y Whelan y cols., 2003(264)).	Whelan y cols., 2002: 1++ Yarnold y cols., 2005: 1++ Bates y cols., 1988: 1+ Goel y cols.,

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Las evaluaciones de los desenlaces cosméticos fueron poco consistentes y dependieron de las comparaciones hechas. Un fuerte ensayo clínico (Whelan y cols., 2002(309)) no reportó diferencias significativas entre el grupo de 50 Gy y el de 42.5 Gy, mientras que otro (Yarnold y cols., 2005(306)) reportó un desenlace cosmético significativamente más pobre en el grupo de 42.5 Gy comparado el grupo de 39 Gy. El hazard ratio para el no cambio en la apariencia de la mama fue significativamente mejor en el grupo de 39 Gy del ensayo START A comparado con el de 50 Gy; mientras que no hubo diferencias entre los grupos de 50 Gy y de 41.6 Gy o entre los grupos de 50 Gy y de 40 Gy en el ensayo START B. Los desenlaces cosméticos globales fueron también poco consistentes desde que los efectos se reportaron en diferentes tiempos y entre diferentes dosis de fraccionamiento. El edema de mama, fibrosis, linfedema y telangiectasia fueron reportados en pocos estudios. Sólo un estudio reportó la calidad de vida en términos de la vida cotidiana (Wallace y cols., 1993(320)). Los ensayos START reportaron efectos tardíos de tejidos normales en morbilidad cardiaca y pulmonar, sin embargo el periodo de seguimiento fue corto para evaluar los efectos tardíos potenciales. **Whelan y cols., 2002**(309): 50 Gy en 25 fracciones (35 días) versus 42.5 Gy en 26 fracciones (22 días): *Desenlace cosmético global* (diferencia absoluta a 5 años): -0.6%, IC 95% -6.5-5.5 (diferencia estadísticamente no significativa) *Toxicidad de la piel*: 82% versus 87%. *Toxicidad subcutánea*: 60% versus 66%	2000: 1- Taher y cols., 2004: 1- Olivotto y cols.,1996: 2+ Marcenaro y cols., 2004: 3 Mladenovic, 2001; Wallace y cols., 1993: 3 Marhin y cols., 2001: 2+ Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative 2002: 4 Whelan y cols., 2003:

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Yarnold y cols., 2005(310): 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas versus 42.9 Gy en 13 fracciones en 5 semanas versus 39 Gy en 13 fracciones en 5 semanas: *Desenlace cosmético global (porcentaje de no eventos en 10 años)*: 28.8 (22.3-35.4) versus 25.6 (19.3-31.8) versus 42 (34.9-49.1), p<0.001 (diferencia estadísticamente significativa) *Toxicidad subcutánea (edema de la mama, porcentaje de no eventos en 10 años)*: 86.2 (81.8-90.7) versus 78.5 (73.1-83.9) versus 88.5 (84.4-92.7), p=0.004 (diferencia estadísticamente significativa). *Toxicidad subcutánea (fibrosis, porcentaje de no eventos en 10 años)*: 63.7 (56.6-70.7) versus 48.9 (41.5-56.4) versus 72.3 (65.5-79.2), p<0.001 (diferencia estadísticamente significativa). *Telangiectasia (porcentaje de no eventos en 10 años)*: 91.9 (86.5-87.3) versus 82 (76.5-87.5) versus 88 (83-92.9), p=0.065 (diferencia estadísticamente no significativa). **Bates y cols., 1988**(311): 45-51 Gy en 12 fracciones en 28 días versus 31-35 Gy en 6 fracciones en 18 días: *Toxicidad subcutánea (Fibrosis, a 5 años)*: leve a moderada 1.3, ninguna a leve 0.7. *Toxicidad subcutánea (Fibrosis, a 10 años)*: leve a moderada 1.2, ninguna a leve 0.8. **Goel y cols., 2000**(312): 40 Gy en 17 fracciones en 3.2 semanas versus 45 Gy en 20 fracciones en 4 semanas: *Toxicidad de la piel (Grado 2)*: 50% versus 45%. *Toxicidad de la piel (Grado 3)*: 20% versus 5%. *Toxicidad subcutánea (Linfedema)*: 6% versus 2%. **Taher y cols., 2004**(313) 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas versus 42.5 Gy en 16	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				fracciones en 5 semanas: *Desenlace cosmético global:* 65% versus 35%. *Toxicidad de la piel (Grado2)*: 60% versus 33%. *Toxicidad de la piel (Grado 3)*: 0% versus 7%. **Olivotto y cols., 2006**(317): 44 Gy en 16 fracciones en 22 días: *Desenlace cosmético global (5 años):* excelente o bueno 87%, pobre 11%. *Toxicidad de la piel (Eritema, 5 años)*: ninguna 94%, leve 6%. *Toxicidad subcutánea (Fibrosis, 5 años)*: ninguna 82%, leve 17%, moderada a severa 2%. *Toxicidad subcutánea (Edema, 5 años)*: ninguna 97%, leve 3%, moderada a severa 0%. *Telangiectasia (5 años)*: ninguna 86%, leve 13%, moderada a severa 1%. **Marcenaro y cols., 2004**(319): 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas versus 45 Gy en 15 fracciones en 5 semanas: *Desenlace cosmético global (mediana de 15 meses):* excelente o bueno 45% versus 50%, pobre o aceptable 56% versus 50%. *Toxicidad subcutánea (Fibrosis, 15 meses)*: grado 2 28% versus grado 2-3 21%. *Toxicidad subcutánea (Edema de la mama, grado 2)*: 10% versus 7%. *Telangiectasia (15 meses)*: grado 2-3 10% versus grado 2 7%. **Mladenovic y cols., 2001**(315): 51 Gy en 16 fracciones cada 2 días versus 24-26 Gy en 4 fracciones cada 2 días: *Toxicidad de la piel (eritema, mediana 30 meses)*: 25% versus 92%. *Toxicidad de la piel (descamación seca, mediana 30 meses)*: 55% versus 8%). *Toxicidad subcutánea (fibrosis de la mama y axila, mediana 30*	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				meses): 10% versus 38%. **Wallace y cols., 1993**(320): 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas versus 40 Gy en 15 fracciones en 4 semanas: *Calidad de vida (6 meses):* no al mismo nivel 21% versus 23%. *Calidad de vida (6 meses):* perspectiva positiva 63% versus 76%. *Ansiedad (medida con la escala HADS)*: 5.3 versus 3.0 (diferencia estadísticamente no significativa). *Depresión (medida con la escala HADS):*3.2 versus 2.8 (diferencia estadísticamente no significativa). **Marhin y cols., 2001**(318) >2Gy versus ≤ 2Gy: Mortalidad cardiaca: diferencia estadísticamente no significativa. **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative, 2002**(321): No se ha establecido un programa de fraccionamiento óptimo. Dos programas comúnmente usados son 50 Gy en 25 fracciones en la mama total o 40 Gy en 16 fracciones con un refuerzo local en el sitio primario de 12.5 Gy en 5 fracciones. **Whelan y cols., 2003**: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer(264) Un número de diferentes programas de fraccionamiento son usados siendo el más común en Canadá 50 Gy en 25 fracciones, sin embargo un ensayo clínico aleatorizado demuestra que 42.5 Gy en 16 fracciones es comparable al programa usual.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de

confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 6.145. Perfil de evidencia para radioterapia hipofraccionada, estudio "Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer (Review)"

Se incluyó la revisión sistemática de la literatura de James y cols., 2010 (322).

Estudio:	Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer (Review) (322)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática de la literatura
Autor y fecha de publicación:	James y cols., 2010
Fecha de búsqueda:	Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (23 de Junio de 2009), Medline (Agosto de 2009), Embase (Agosto de 2009), WHO International Clinical Trilas Registry Platform (23 de Junio de 2009).

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora de la mama (incluyendo tumorectomía, excisión local amplia, cuadrantectomía, resección segmental, con o sin vaciamiento axilar, muestra de ganglios o biopsia de ganglio centinela.	Radioterapia postquirúrgica de la mama sola usando fraccionamiento convencional (1.8 a 2 Gy por fracción) comparada con radioterapia postquirúrgica de la mama usando más de 2Gy por fracción.	PRIMARIOS 1.Recurrencia local en la mama ipsilateral 2.Apariencia o cosmesis (objetiva y subjetiva) de la mama tratada SECUNDARIOS 1.Supervivencia global 2.Toxicidad 3.Mortalidad específica de cáncer 4.Supervivencia libre de recaída 5.Tasa de mastectomías	Fueron seleccionados cuatro ensayos con 7095 mujeres: START A 2008, START B 2008, Owen 2006, Whelan 2002. Whelan 2002: ensayo controlado aleatorizado. Comparó dos regímenes de fraccionamiento: 42.5 Gy en 16 fracciones con 50 Gy en 25 fracciones (309, 323-325). Owen 2006: comparó tres regímenes de fraccionamiento: 39 Gy en 13 fracciones con 42.9 Gy en 13 fracciones y con 50 Gy en 25 fracciones (306, 310, 326-328). START A 2008: comparó tres regímenes de fraccionamiento: 41.6 Gy en 13 fracciones con 39 Gy en 13 fracciones y con 50 Gy en 25 fracciones (307). START B 2008: comparó dos regímenes de fraccionamiento: 40 Gy en 15 fracciones y 50 Gy en 25 fracciones (308). Las mujeres tuvieron tumores nodo-negativos, 89.8% menores de 3 centímetros. En los casos en los que se conocía el tamaño de las mamas 87% tuvieron mamas pequeñas a medianas. Los estudios fueron de calidad de baja a media. El fraccionamiento no convencional (radioterapia en grandes cantidades cada día pero en menos días que en el fraccionamiento convencional) no afectó la: Recurrencia local: RR 0.97; IC 95% 0.76-1.22, p=0.78 (diferencia estadísticamente no significativa). Apariencia de la mama: RR 1.17, IC 95% 0.98-1.39, p=0.09 (diferencia estadísticamente no significativa). Supervivencia a 5 años: RR 0.89, IC 95% 0.77-1.04, p=0.16 (diferencia estadísticamente no significativa).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		(siguientes a recurrencia local) 6.Calidad de vida 7.Costos	La toxicidad aguda de la piel disminuyó con el fraccionamiento no convencional: RR 0.21, IC 95% 0.07-0.64, p=0.007 (diferencia estadísticamente significativa).	

TABLA 6.146. Perfil de evidencia GRADE comparando fraccionamiento no convencional (más de 2Gy) versus fraccionamiento convencional (1.8 – 2 Gy) en mujeres con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora (Revisión sistemática de la literatura; James y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de pacientes	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Fraccionamiento no convencional (más de 2Gy)	Fraccionamiento convencional (1.8-2Gy)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Recurrencia local a 5 años (datos brutos obtenidos de los autores): Owen 2006, START A 2008, START B 2008, Whelan 2002												
4	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	161/4159 (3.9%)	110/2936 (3.7%)	RR 0.93 (0.73 - 1.19)	3 menos por 1000 (de 10 menos a 7 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Recurrencia local a 5 años (datos obtenidos de artículos): Owen 2006, START A 2008, START B 2008, Whelan 2002												
4	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	173/4159 (4.2%)	114/2936 (3.9%)	RR 0.97 (0.76 - 1.22)	1 menos por 1000 (de 9 menos a 9 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Recurrencia local a 5 años: START B 2008, Whelan 2002												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	0/1732 (0%)	0/1717 0%	RR 0.93 (0.63 - 1.38)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Recurrencia local a 10 años: Owen 2006, Whelan 2002												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna	138/1562 (8.8%)	89/1082 (8.2%)	RR 0.99 (0.77 - 1.29)	1 menos por 1000 (de 19 menos a 24 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de pacientes	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Fraccionamiento no convencional (más de 2Gy)	Fraccionamiento convencional (1.8-2Gy)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Cosmesis: Owen 2006												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna	244/535 (45.6%)	106/271 (39.1%)	RR 1.17 (0.98 - 1.39)	66 más por 1000 (de 8 menos a 153 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Muertes a 5 años: START A 2008, START B 2008, Whelan 2002												
3	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	327/3219 (10.2%)	273/2466 (11.1%)	RR 0.89 (0.77 - 1.04)	12 menos por 1000 (de 25 menos a 4 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Muertes a 5 años: START B 2008, Whelan 2002												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	0/1732 (0%)	0/1717 0%	RR 0.81 (0.65 - 1)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Toxicidad aguda de la piel: START A 2008, START B 2008												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	3/2592 (0.12%)	15/1859 (0.81%)	RR 0.21 (0.07 - 0.64)	6 menos por 1000 (de 3 menos a 8 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad tardía de la piel: Whelan 2002												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	12/394 (3%)	11/358 (3.1%)	RR 0.99 (0.44 - 2.22)	0 menos por 1000 (de 17 menos a 37 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad tardía subcutánea: Owen 2006, Whelan 2002												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	183/929 (19.7%)	102/629 (16.2%)	RR 1.00 (0.81 - 1.24)	0 menos por 1000 (de 31 menos a 39 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de pacientes	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Fraccionamiento no convencional (más de 2Gy)	Fraccionamiento convencional (1.8-2Gy)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Enfermedad isquémica cardíaca: START A 2008, START B 2008												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	7/2592 (0.27%)	5/1859 (0.27%)	RR 1.07 (0.32 - 3.56)	0 más por 1000 (de 2 menos a 7 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Fracturas de costilla a 5 años: START A 2008, START B 2008, Whelan 2002												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	5/3214 (0.16%)	4/2471 (0.16%)	RR 0.93 (0.25 - 3.41)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 4 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]En el estudio de Owen la aleatorización no es clara y no se dan detalles acerca de las pérdidas de seguimiento. En los estudios START no es claro por qué no todas las mujeres fueron reclutadas para el estudio fotográfico y no puede establecerse un reportaje selectivo de los desenlaces (los autores de la revisión no pudieron comparar las publicaciones con el protocolo). En los cuatro estudios no se menciona cegamiento para los desenlaces objetivos y se llevó a cabo un reportaje temprano de los resultados.
[2]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable. El número de eventos es menor a 300.
[3]El número de eventos es menor a 300.
[4]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra beneficio apreciable y daño considerable. El número de eventos es menor a 300.
[5]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable.El número de eventos es menor a 300.
[6]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable.
NC: no calculado porque no se presentaron eventos.

Radioterapia de refuerzo (boost)

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama temprano	Boost	Radioterapia convencional	Tasa de recurrencia local(9)

TABLA 6.147. Perfil de evidencia para radioterapia de refuerzo (boost), GPC "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1)
Autor y fecha de publicación: U.K. National Health Service
Fecha de búsqueda: Junio de 2007

Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama invasivo (no carcinoma ductal in situ) quienes recibieron cirugía conservadora de la mama	Radioterapia en la mama más refuerzo en el sitio de la excisión incluyendo electrones o implantes comparada con cirugía conservadora de la mama sola o radioterapia sin refuerzo	1.Recurrencia 2.Supervivencia libre de enfermedad 3.Supervivencia global 4.Cosmesis 5.Calidad de vida 6.Aceptabilidad de los pacientes	Ofrecer un refuerzo de haz externo en el sitio de la excisión local a pacientes con cáncer de mama temprano invasivo y alto riesgo de recurrencia local, luego de cirugía conservadora de la mama con márgenes claros y radioterapia en la mama total. Si un refuerzo de haz externo en el sitio de la excisión local después de cirugía conservadora de la mama es considerado en pacientes con cáncer de mama temprano invasivo, informar al paciente de los efectos laterales asociados con esta intervención, incluyendo la cosmesis pobre, particularmente en mujeres con mamas grandes. Estas recomendaciones están basadas en ensayos clínicos de buena calidad y en consenso del grupo desarrollador de la guía.	Fueron incluidos datos de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios no aleatorizados. Aleatorizados: Bartelink y cols., 2007 (329); Antonini y cols., 2007 (330); Romestaing y cols., 1997 (331); Poortmans y cols., 2004 (332). No aleatorizados: Polgar y cols., 2004(333); Palazzi y cols., 2006 (334); Neuschatz y cols., 2003 (32); Pérez y cols., 2003 (42); Vrieling y cols., 1999 (335). El estudio reportado frecuentemente fue el ensayo EORTC 22881-10882 (refuerzo versus no refuerzo). Los datos de ensayos clínicos son consistentes al mostrar que una dosis de refuerzo en el lecho tumoral redujo la recurrencia local pero tuvo un efecto pequeño en la supervivencia global. Sin embargo, muchos de estos datos provienen del ensayo EORTC. Un ensayo clínico comparó los efectos de la técnica de refuerzo en la recurrencia local (Poortmans y cols., 2004(332)) y no encontró diferencia entre las tres técnicas (electrones, fotones e intersticial). Muchos ensayos reportaron una asociación de la falla local con la edad. Las tasas de fallo absolutas y la diferencia en las tasas entre grupos detratamiento disminuyeron conforme la edad aumentó. Otros factores asociados con la falla local fueron: dosis sin refuerzo, alto grado histológico del tumor, tamaño del tumor, volumen de excisión y terapia sistémica adyuvante (Neuschatz y cols., 2003 (32); Pérez y cols., 2003 (42)). Estudios no aleatorizados reportaron que una edad menor a 45 años, bajo estatus T y un estrecho margen final (menor o igual a 2mm) fueron los predictores más fuertes de recurrencia local.	Bartelink y cols., 2007 (ensayo EORTC): 1++ Antonini y cols., 2007 (ensayo EORTC): 1++ Romestaing y cols., 1997 (ensayo de Lyon): 1+ Poortmans y cols., 2004 (ensayo EORTC): 1++ Vrieling y cols., 1999: 1+ Polgar y cols., 2004: 3 Palazzi y cols., 2006: 2+ Nueschatz y cols., 2003: 2- Pérez y cols., 2003: 2-

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Un rango de desenlaces cosméticos fueron reportados y evaluados por los clínicos, pacientes, paneles y digitalizadores. Los resultados cosméticos globales posteriores a la cirugía fueron excelentes o buenos (Vrieling y cols., 1999(335)), sin embargo la fibrosis y la telangectasia tendió a ser peor en el grupo refuerzo (Bartelink y cols., 2007 (329)y Romestaing y cols., 1997(331)).	
				Recuerrencia local	
				Bartelink y cols., 2007(329) (ensayo EORTC) Luego de 5 y 10 años de seguimiento encuentra un HR de 0.59, IC 95% 0.46-0.76 (diferencia estadísticamente significativa) a favor del refuerzo. Refuerzo: 6.2%, IC 95% 4.9-7.5; no refuerzo 10.2%, IC 95% 8.7-11.8. *Antonini y cols., 2007*(330) (ensayo EORTC) Mayor incidencia de recurrencia en el brazo de no refuerzo: HR 0.55, IC 95% 0.42-0.73 (diferencia estadísticamente significativa). *Romestaing y cols., 1997*(331) (ensayo de Lyon) RR de recurrencia a 5 años de 0.34, IC 95% 0.12-0.95 (diferencia estadísticamente significativa) a favor del grupo con refuerzo. *Poortmans y cols., 2004*(332) (ensayo EORTC) Compara las tres técnicas (electrones, fotones e intersticial) luego de 5 años. Encuentra una tasa de recurrencia local de 4.3, IC 95% 3.8-4.7 y no muestra diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas. *Polgar y cols., 2004*(333) (estudio no aleatorizado) Compara tres técnicas: terapia parcial acelerada, radioterapia en la mama total y radioterapia en la mama total con refuerzo. Encuentra tasas de recurrencia en la mama ipsilateral de 4.4%, 4.7% y 5.7% a 5 años y de 9%, 14.8% y	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				9.5% a 7 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas. *Palazzi y cols., 2006*(334) (estudio no aleatorizado) Reporta tasas a 5 años de recurrencia local de 98%, regional de 99% y distante de 92% para varias técnicas de las cuales el 60% tuvo refuerzo. *Pérez y cols., 2003*(42) (estudio no aleatorizado) La incidencia de recurrencia local en la mama ipsilateral en tumores T1 en pacientes menores de 40 años fue 9.6% (10/104) y para pacientes mayores de 40 años fue 4.4% (41/935), p=0.03 (diferencia estadísticamente significativa). Para tumores T2 las tasas fueron 15.5% (9/58) y 7.1% (18/252) respectivamente, p=0.04 (diferencia estadísticamente significativa). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída entre las pacientes tratadas con un refuerzo de electrones o braquiterapia intersticial.	
				Supervivencia	
				Bartelink y cols., 2007(329) (ensayo EORTC) No encontró diferencias en supervivencia entre el grupo con refuerzo y sin refuerzo (81.7%, IC 99% 79.5-83.7 para todos los grupos). *Romestaing y cols., 1997*(331) (ensayo de Lyon) Supervivencia libre de enfermedad en 5 años: RR 0.63, IC 95% 0.39-1.01 (diferencia estadísticamente no significativa). Supervivencia global en 5 años: RR 0.49, IC 95% 0.23-1.05 (diferencia estadísticamente no significativa). *Polgar y cols., 2004*(333) (estudio no aleatorizado) Supervivencia libre de recaída en 7 años: terapia parcial acelerada 79.8%, radioterapia en la mama total 73.5% y radioterapia en la mama total con refuerzo 77.7% (diferencia estadísticamente no significativa).	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Supervivencia específica de cáncer en 7 años: terapia parcial acelerada 93.3%, radioterapia en la mama total 92.9% y radioterapia en la mama total con refuerzo 93.9% (diferencia estadísticamente no significativa).	
				Cosmesis	
				Puntaje cosmético global *Vrieling y cols., 1999*(335) (estudio no aleatorizado) Encontró cambios significativos a través del tiempo solamente en el grupo que reibió refuerzo: tamaño y forma de la mama, posición del pesón y forma de la areola, p= 0.01 (diferencia estadísticamente significativa). *Romestaing y cols., 1997*(331) (ensayo de Lyon) 85% de los pacientes tuvieron resultados buenos a excelentes, sin diferencias entre los grupos con o sin refuerzo. *Polgar y cols., , 2004*(333) (estudio no aleatorizado) Compara la entrega de refuerzo en el lecho tumoral entre braquiterapia intersticial, fotones y electrones. Encontró mayor proporción de resultados buenos o excelentes en la técnica intersticial. Fibrosis *Bartelink y cols., 2007*(329) (ensayo EORTC) Incrementó en forma significativa la fibrosis en la mama total y en el área de refuerzo en el grupo de pacientes que recibió refuerzo (significancia no reportada). *Poortmans y cols., 2004*(332) (ensayo EORTC) No encontró diferencias entre las tres técnicas (electrones, fotones e intersticial) en fibrosis en el área del refuerzo, en 5 años (p=0.67). Sin embargo, sí se observaron diferencias en la fibrosis en la mama total.	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				Telangiectasia *Romestaing y cols., 1997*(331) (ensayo de Lyon) 5.9% en grados 1 y 2 en el grupo sin refuerzo y 12.4% en el grupo refuerzo en dos años, p=0.003 (diferencia estadísticamente significativa). *Polgar y cols., 2004*(333) (estudio no aleatorizado) Más pobre telangiectasia grado 2 y 3 en el grupo radioterapia en la mama total con refuerzo en comparación con los grupos terapia parcial acelerada y radioterapia en la mama total (significancia no reportada).	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

Actualización

No se encontraron metanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura relevantes.

Referencias

1. National Institute for Clincal Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline.: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
2. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. AJR Am J Roentgenol. 2006 May;186(5):1342-8. PubMed PMID: 16632729. eng.
3. Altinyollar H, Dingil G, Berberoglu U. Detection of infraclavicular lymph node metastases using ultrasonography in breast cancer. J Surg Oncol. 2005 Dec;92(4):299-303. PubMed PMID: 16299805. eng.
4. Bartonkova H, Schneiderova M, Standara M FV, P. F. Sensitivity of ultrasound examination of axillary nodes in breast cancer. Ceska Radiologie 2006;60(2):81–85. 2006; ;60((2):.):81–5.
5. Brancato B, Zappa M, Bricolo D, Catarzi S, Risso G, Bonardi R, et al. Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging. Radiol Med. 2004 Oct;108(4):345-55. PubMed PMID: 15525888. eng|ita.
6. Chandawarkar RY, Shinde SR. Preoperative diagnosis of carcinoma of the breast: Is a "cost-cutter" algorithm tenable? J Surg Oncol. 1997 Feb;64(2):153-8. PubMed PMID: 9047254. eng.
7. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson AR, Burrell HC, James JJ, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. Br J Cancer. 2003 Oct;89(7):1310-3. PubMed PMID: 14520465. Pubmed Central PMCID: PMC2394321. eng.
8. Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V, et al. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. Eur Radiol. 2005 Jun;15(6):1215-23. PubMed PMID: 15690206. eng.
9. Heusinger K, Löhberg 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 Nov;94(1):17-23. PubMed PMID: 16142441. eng.
10. S.-K. L, L. T, Y.-G. S, T.-J. L. Color Doppler Ultrasound Evaluation of Axillary Lymph Node in Patients with Breast Tumor. Journal of Medical Ultrasound. 1996;23(1).
11. Hergan K, Haid A, Zimmermann G, Oser W. [Preoperative axillary ultrasound in breast carcinoma: value of the method in routine clinical practice]. Ultraschall Med. 1996 Feb;17(1):14-7. PubMed PMID: 8650515. ger.
12. Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H, et al. Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. Am J Surg. 2004 Jun;187(6):679-83. PubMed PMID: 15191856. eng.
13. van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. Cancer. 2006 Aug;107(3):467-71. PubMed PMID: 16804924. eng.
14. Couto D, Dias M, Gonçalo M, Pinto E, de Oliveira CF. Diagnostic value of ultrasound and color Doppler in identifying axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2004;25(5):568-70. PubMed PMID: 15493167. eng.
15. Dixon JM, Walsh J, Paterson D, Chetty U. Colour Doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. Br J Surg. 1992 Mar;79(3):259-60. PubMed PMID: 1555096. eng.
16. Nori J, Bazzocchi M, Boeri C, Vanzi E, Nori Bufalini F, Mangialavori G, et al. Role of axillary lymph node ultrasound and large core biopsy in the preoperative assessment of patients selected for sentinel node biopsy. Radiol Med. 2005 Apr;109(4):330-44. PubMed PMID: 15883518. eng|ita.
17. Perre C.I., Koot V.C.M. Colour Doppler Ultrasonography in the Diagnosis Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer. The Breast. 1996;5(1):10-2.
18. Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A, et al. Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. Eur Radiol. 2005 May;15(5):1044-50. PubMed PMID: 15856254. eng.
19. Walsh JS, Dixon JM, Chetty U, Paterson D. Colour Doppler studies of axillary node metastases in breast carcinoma. Clin Radiol. 1994 Mar;49(3):189-91. PubMed PMID: 8143410. eng.
20. de Kanter AY, Menke-Pluijmers MB, Henzen-Logmans SC, van Geel AN, van Eijck CJ, Wiggers T, et al. Reasons for failure to identify positive sentinel nodes in breast cancer patients with significant nodal involvement. Eur J Surg Oncol. 2006 Jun;32(5):498-501. PubMed PMID: 16580810. eng.
21. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer. 2003 May;39(8):1068-73. PubMed PMID: 12736105. eng.
22. Lemos S, Dias M, Gonçalo M, Pinto E, Fernandes G, Oliveira C. Detection of axillary metastases in breast cancer patients using ultrasound and colour Doppler combined with fine needle aspiration cytology. Eur J Gynaecol Oncol. 2005;26(2):165-6. PubMed PMID: 15857022. eng.
23. Stewart VR, Meacock L. Ultrasound and Fine Needle Aspiration Assessment of the Axilla in Patients with Operable Breast Cancer. Breast Cancer Research. 2006;8(1):19.
24. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. Breast Cancer Res Treat. 2007 May;103(1):85-91. PubMed PMID: 17033920. eng.
25. Sahoo S, Sanders MA, Roland L, Pile N, Chagpar AB. A strategic approach to the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: analysis of 168 patients at a single institution. Am J Surg. 2007 Oct;194(4):524-6. PubMed PMID: 17826072. eng.
26. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, Koeliker S, Dizon D, Cady B, et al. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. Am J Surg. 2006 Oct;192(4):458-61. PubMed PMID: 16978949. eng.
27. Ministry of Health Malaysia. Management of breast cancer. Malaysia: Academy of Medicine of Malaysia; 2010.
28. (NZGG) NZGG. Management of early breast cancer. New Zealand: New Zealand Guidelines Group (NZGG); 2009.
29. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer. 2010 Dec;46(18):3219-32. PubMed PMID: 20817513. eng.

30. Akbari M, Akbari M, Zirakzadeh H, Nafisi N, Heidari A, Hosseinizadegan Shirazi F. Margin Status Influence on the Outcome of Patients Treated with Breast Conserving Surgery. Iran J Cancer Prev. 2011;4:177-82.
31. Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Factors associated with ipsilateral breast failure and distant metastases in patients with invasive breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. A clinicopathologic study of 607 neoplasms from 583 patients. Am J Clin Pathol. 2003 Oct;120(4):500-27. PubMed PMID: 14560562. eng.
32. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. Cancer. 2003 Jan;97(1):30-9. PubMed PMID: 12491502. eng.
33. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1668-75. PubMed PMID: 10764427. eng.
34. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jul;44(5):1005-15. PubMed PMID: 10421533. eng.
35. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. Cancer J Sci Am. 2000 2000 Jan-Feb;6(1):28-33. PubMed PMID: 10696736. eng.
36. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jan;43(1):25-38. PubMed PMID: 9989511. eng.
37. Kokubo M, Mitsumori M, Ishikura S, Nagata Y, Fujishiro S, Inamoto T, et al. Results of breast-conserving therapy for early stage breast cancer: Kyoto University experiences. Am J Clin Oncol. 2000 Oct;23(5):499-505. PubMed PMID: 11039512. eng.
38. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. J Clin Oncol. 2001 Mar;19(6):1688-97. PubMed PMID: 11250998. eng.
39. Horiguchi J, Koibuchi Y, Takei H, Yokoe T, Yamakawa M, Nakajima T, et al. Breast-conserving surgery following radiation therapy of 50 Gy in stages I and II carcinoma of the breast: the experience at one institute in Japan. Oncol Rep. 2002 2002 Sep-Oct;9(5):1053-7. PubMed PMID: 12168072. eng.
40. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. 2002 Apr;9(3):256-65. PubMed PMID: 11923132. eng.
41. Karasawa K, Obara T, Shimizu T, Haga S, Okamoto T, Ito Y, et al. Outcome of breast-conserving therapy in the Tokyo Women's Medical University Breast Cancer Society experience. Breast Cancer. 2003;10(4):341-8. PubMed PMID: 14634513. eng.
42. Perez CA. Conservation therapy in T1-T2 breast cancer: past, current issues, and future challenges and opportunities. Cancer J. 2003 2003 Nov-Dec;9(6):442-53. PubMed PMID: 14740972. eng.
43. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Nov;57(4):979-85. PubMed PMID: 14575828. eng.
44. Santiago RJ, Wu L, Harris E, Fox K, Schultz D, Glick J, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for Stage I and II breast carcinoma: the University of Pennsylvania experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Jan;58(1):233-40. PubMed PMID: 14697443. eng.
45. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol. 2005 Mar;23(9):1934-40. PubMed PMID: 15774786. eng.
46. Karasawa K, Mitsumori M, Yamauchi C, Gomi K, Kataoka M, Uematsu T, et al. Treatment outcome of breast-conserving therapy in patients with positive or close resection margins: Japanese multi institute survey for radiation dose effect. Breast Cancer. 2005;12(2):91-8. PubMed PMID: 15858438. eng.
47. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving>or=2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. Breast J. 2006 2006 Jan-Feb;12(1):28-36. PubMed PMID: 16409584. eng.
48. Vujovic O, Cherian A, Yu E, Dar AR, Stitt L, Perera F. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov;66(3):687-90. PubMed PMID: 16949764. eng.
49. Ewertz M, Kempel MM, Düring M, Jensen MB, Andersson M, Christiansen P, et al. Breast conserving treatment in Denmark, 1989-1998. A nationwide population-based study of the Danish Breast Cancer Co-operative Group. Acta Oncol. 2008;47(4):682-90. PubMed PMID: 18465336. eng.
50. Kreike B, Hart AA, van de Velde T, Borger J, Peterse H, Rutgers E, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jul;71(4):1014-21. PubMed PMID: 18234444. eng.
51. Varghese P, Gattuso JM, Mostafa AI, Abdel-Rahman AT, Shenton KC, Ryan DA, et al. The role of radiotherapy in treating small early invasive breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2008 Apr;34(4):369-76. PubMed PMID: 17560754. eng.
52. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. Br J Surg. 2000 Feb;87(2):163-9. PubMed PMID: 10671921. eng.
53. Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. Br J Surg. 1995 Nov;82(11):1504-8. PubMed PMID: 8535804. eng.
54. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003 Aug;349(6):546-53. PubMed PMID: 12904519. eng.
55. Chagpar AB, McMasters KM. Treatment of sentinel node-positive breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2006 Aug;6(8):1233-9. PubMed PMID: 16925489. eng.
56. EORTC Intergroup Study. After mapping of the axilla: radiotherapy or surgery? AMAROS 13079. 2007:Report No.: EORTC 10981-22023.

57. Ganaraj A, Kuhn JA, Jones RC, Grant MD, Andrews VR, Knox SM, et al. Predictors for nonsentinel node involvement in breast cancer patients with micrometastases in the sentinel lymph node. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2003 Jan;16(1):3-6. PubMed PMID: 16278715. Pubmed Central PMCID: PMC1200802. eng.
58. Giard S, Baranzelli MC, Robert D, Chauvet MP, Robin YM, Cabaret V, et al. Surgical implications of sentinel node with micrometastatic disease in invasive breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2004 Nov;30(9):924-9. PubMed PMID: 15498635. eng.
59. Gipponi M, Canavese G, Lionetto R, Catturich A, Vecchio C, Sapino A, et al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. Eur J Surg Oncol. 2006 Mar;32(2):143-7. PubMed PMID: 16300921. eng.
60. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. Arch Surg. 2003 Jan;138(1):52-6. PubMed PMID: 12511150. eng.
61. Katz A, Gage I, Evans S, Shaffer M, Fleury T, Smith FP, et al. Sentinel lymph node positivity of patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. Am J Surg. 2006 Jun;191(6):761-6. PubMed PMID: 16720145. eng.
62. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg. 2005 Jan;241(1):152-8. PubMed PMID: 15622003. Pubmed Central PMCID: PMC1356858. eng.
63. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 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 Oct;23(30):7703-20. PubMed PMID: 16157938. eng.
64. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004 Sep;240(3):462-8; discussion 8-71. PubMed PMID: 15319717. Pubmed Central PMCID: PMC1356436. eng.
65. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, Van Zee KJ, Cody HS. A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. Ann Surg. 2007 Mar;245(3):462-8. PubMed PMID: 17435554. Pubmed Central PMCID: PMC1877014. eng.
66. Pinkney TD, Nightingale P, Carmichael AR. A prospective study of use of a clinicopathological score to select patients for the type of axillary surgery. Eur J Surg Oncol. 2007 Mar;33(2):153-6. PubMed PMID: 17097850. eng.
67. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. Cancer. 2001 Sep;92(6):1378-84. PubMed PMID: 11745213. eng.
68. Samoilova E, Davis JT, Hinson J, Brill YM, Cibull ML, McGrath P, et al. Size of sentinel node tumor deposits and extent of axillary lymph node involvement: which breast cancer patients may benefit from less aggressive axillary dissections? Ann Surg Oncol. 2007 Aug;14(8):2221-7. PubMed PMID: 17549569. eng.
69. de Widt-Levert L, Tjan-Heijnen V, Bult P, Ruers T, Wobbes T. Stage migration in breast cancer: surgical decisions concerning isolated tumour cells and micro-metastases in the sentinel lymph node. Eur J Surg Oncol. 2003 Apr;29(3):216-20. PubMed PMID: 12657229. eng.
70. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE, Group AT. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Eur J Cancer. 2004 Jul;40(11):1731-7. PubMed PMID: 15251163. eng.
71. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Thunnissen FB, Schapers RF, Meijer JW, et al. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. Ann Surg Oncol. 2007 Jan;14(1):181-9. PubMed PMID: 17028772. eng.
72. Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Giuliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. Am J Surg. 2005 Oct;190(4):588-91. PubMed PMID: 16164927. eng.
73. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol. 2006 Apr;24(12):1814-22. PubMed PMID: 16567771. eng.
74. Katz A, Niemierko A, Gage I, Evans S, Shaffer M, Fleury T, et al. Can axillary dissection be avoided in patients with sentinel lymph node metastasis? J Surg Oncol. 2006 Jun;93(7):550-8. PubMed PMID: 16705723. eng.
75. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg. 2005 Feb;241(2):319-25. PubMed PMID: 15650643. Pubmed Central PMCID: PMC1356918. eng.
76. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. Br J Surg. 2004 Oct;91(10):1245-52. PubMed PMID: 15376203. eng.
77. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM, et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. Cancer. 2003 Dec;98(11):2307-15. PubMed PMID: 14635063. eng.
78. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ann Oncol. 2009 Jun;20(6):1001-7. PubMed PMID: 19174453. eng.
79. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005 Jul;23(19):4312-21. PubMed PMID: 15994144. eng.
80. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg. 2010 Apr;251(4):595-600. PubMed PMID: 20195151. eng.
81. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. Lancet Oncol. 2006 Dec;7(12):983-90. PubMed PMID: 17138219. eng.
82. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006 Feb;95(3):279-93. PubMed PMID: 16163445. eng.

83. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 May;98(9):599-609. PubMed PMID: 16670385. eng.
84. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. Eur J Surg Oncol. 2008 May;34(5):508-13. PubMed PMID: 17614245. eng.
85. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann Surg. 2008 Feb;247(2):207-13. PubMed PMID: 18216523. eng.
86. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol. 2010 Aug;102(2):111-8. PubMed PMID: 20648579. Pubmed Central PMCID: PMC3072246. eng.
87. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. J Clin Oncol. 2010 Sep;28(25):3929-36. PubMed PMID: 20679600. Pubmed Central PMCID: PMC2940391. eng.
88. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):927-33. PubMed PMID: 20863759. Pubmed Central PMCID: PMC3041644. eng.
89. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Skelly JM, Julian TB, Brown AM, et al. Surgeon training, protocol compliance, and technical outcomes from breast cancer sentinel lymph node randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2009 Oct;101(19):1356-62. PubMed PMID: 19704072. Pubmed Central PMCID: PMC2758311. eng.
90. Smith MJ, Gill PG, Wetzig N, Sourjina T, Gebski V, Ung O, et al. Comparing patients' and clinicians' assessment of outcomes in a randomised trial of sentinel node biopsy for breast cancer (the RACS SNAC trial). Breast Cancer Res Treat. 2009 Sep;117(1):99-109. PubMed PMID: 18925434. eng.
91. Gill G, Centre STGotRACoSRaNCT. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. Ann Surg Oncol. 2009 Feb;16(2):266-75. PubMed PMID: 19050973. eng.
92.Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct;129:675-89. PubMed PMID: 21743996. eng.
93. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011 Feb;305(6):569-75. PubMed PMID: 21304082. eng.
94. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg. 2010 Sep;252(3):426-32; discussion 32-3. PubMed PMID: 20739842. eng.
95. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol. 2007 Aug;25(24):3657-63. PubMed PMID: 17485711. eng.
96. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. Plast Reconstr Surg. 2001 Jul;108(1):78-82. PubMed PMID: 11420508. eng.
97. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011 May;127(1):15-22. PubMed PMID: 21336948. eng.
98. Tallet AV, Salem N, Moutardier V, Ananian P, Braud AC, Zalta R, et al. Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and esthetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Sep;57(1):136-42. PubMed PMID: 12909226. eng.
99. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Mar;49(3):713-21. PubMed PMID: 11172953. eng.
100. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. Plast Reconstr Surg. 2004 Mar;113(3):877-81. PubMed PMID: 15108879. eng.
101. Whitfield GA, Horan G, Irwin MS, Malata CM, Wishart GC, Wilson CB. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. Radiother Oncol. 2009 Jan;90(1):141-7. PubMed PMID: 18977547. eng.
102. Wong JS, Ho AY, Kaelin CM, Bishop KL, Silver B, Gelman R, et al. Incidence of major corrective surgery after post-mastectomy breast reconstruction and radiation therapy. Breast J. 2008 2008 Jan-Feb;14(1):49-54. PubMed PMID: 18186865. eng.
103. Anderson PR, Hanlon AL, Fowble BL, McNeeley SW, Freedman GM. Low complication rates are achievable after postmastectomy breast reconstruction and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Jul;59(4):1080-7. PubMed PMID: 15234042. eng.
104. Strålman K, Mollerup CL, Kristoffersen US, Elberg JJ. Long-term outcome after mastectomy with immediate breast reconstruction. Acta Oncol. 2008;47(4):704-8. PubMed PMID: 18465338. eng.
105. Jhaveri JD, Rush SC, Kostroff K, Derisi D, Farber LA, Maurer VE, et al. Clinical outcomes of postmastectomy radiation therapy after immediate breast reconstruction. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Nov;72(3):859-65. PubMed PMID: 18472362. eng.
106. Spear SL, Ducic I, Low M, Cuoco F. The effect of radiation on pedicled TRAM flap breast reconstruction: outcomes and implications. Plast Reconstr Surg. 2005 Jan;115(1):84-95. PubMed PMID: 15622237. eng.
107. Williams JK, Carlson GW, Bostwick J, Bried JT, Mackay G. The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1997 Oct;100(5):1153-60. PubMed PMID: 9326776. eng.

108. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (2):CD005002. PubMed PMID: 17443564. eng.
109. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2008 Feb;26(5):778-85. PubMed PMID: 18258986. eng.
110. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M, Group BCDS. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2005 Jun;31(4):283-302. PubMed PMID: 15916855. eng.
111. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M, Group BCDS. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2005 Jun;31(4):283-302. PubMed PMID: 15916855. eng.
112. Avril A, Faucher A, Bussières E, Stöckle E, Durand M, Mauriac L, et al. [Results of 10 years of a randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in breast cancers larger than 3 cm]. Chirurgie. 1998 Jun;123(3):247-56. PubMed PMID: 9752515. fre.
113. Ragaz J. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for breast cancer: outline of the British Columbia Trial. Recent Results Cancer Res. 1986;103:85-94. PubMed PMID: 3526477. eng.
114. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, Dorval T, Jouve M, Garcia Giralt E, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. Eur J Cancer. 1991;27(12):1668-71. PubMed PMID: 1782080. eng.
115. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr;100(8):552-62. PubMed PMID: 18398094. eng.
116. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. Eur J Cancer. 2011 Sep;47(14):2084-90. PubMed PMID: 21737257. eng.
117. Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperduti I, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. Cancer. 2008 Jul;113(2):238-46. PubMed PMID: 18470908. eng.
118. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). Cochrane Database Syst Rev. 2006 (1):CD004272. PubMed PMID: 16437480. eng.
119. Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, Blamey RW, Chan SY, Robertson JF. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. Eur J Cancer. 2001 Dec;37(18):2331-8. PubMed PMID: 11720825. eng.
120. Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G, Alberti G, Botti E, Anghinoni E. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. Am J Clin Oncol. 1990 Jun;13(3):226-32. PubMed PMID: 2189288. eng.
121. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. J Clin Oncol. 2001 Aug;19(15):3506-15. PubMed PMID: 11481357. eng.
122. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba J, Chacon J, Arcusa A, et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15s):500.
123. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol. 2012 Jun. PubMed PMID: 22674146. ENG.
124. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007 Jul;110(2):244-54. PubMed PMID: 17538978. eng.
125. Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser D, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. Cancer. 2000 May;88(9):2054-60. PubMed PMID: 10813717. eng.
126. 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. PubMed PMID: 1524922. eng.
127. Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, Ollivier L, King DM, Johnson R, et al. Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. Br J Cancer. 2004 Jun;90(12):2256-60. PubMed PMID: 15150551. Pubmed Central PMCID: PMC2410289. eng.
128. Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. Br J Surg. 1991 May;78(5):591-4. PubMed PMID: 2059815. eng.
129. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005 Aug;23(22):5108-16. PubMed PMID: 15998903. eng.
130. 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 Nov;12(11):1527-32. PubMed PMID: 11822750. eng.
131. Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, Dixon JM, Bhatnagar AS. The pharmacology of letrozole. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Oct;87(1):35-45. PubMed PMID: 14630089. eng.
132. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2003 Jun;21(11):2101-9. PubMed PMID: 12775735. eng.
133. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thürlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer. 2001 Nov;92(9):2247-58. PubMed PMID: 11745278. eng.

134. Dixon JM, Jackson J, Renshaw L, Miller WR. Neoadjuvant tamoxifen and aromatase inhibitors: comparisons and clinical outcomes. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Sep;86(3-5):295-9. PubMed PMID: 14623524. eng.
135. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer. 2006 May;106(10):2095-103. PubMed PMID: 16598749. eng.
136. Tubiana-Hulin M, Becette V, Bieche I, Mauriac L, Romieu G, Bibeau F, et al. Exemestane as neoadjuvant hormonotherapy for locally advanced breast cancer: results of a phase II trial. Anticancer Res. 2007 2007 Jul-Aug;27(4C):2689-96. PubMed PMID: 17695434. eng.
137. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. Cancer Control. 2002 2002 Mar-Apr;9(2 Suppl):9-15. PubMed PMID: 11965226. eng.
138. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007 Jul;110(2):244-54. PubMed PMID: 17538978. eng.
139. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. J Clin Oncol. 2011 Jun;29(17):2342-9. PubMed PMID: 21555689. Pubmed Central PMCID: PMC3107749. eng.
140. Olson JA, Budd GT, Carey LA, Harris LA, Esserman LJ, Fleming GF, et al. Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial. J Am Coll Surg. 2009 May;208(5):906-14; discussion 15-6. PubMed PMID: 19476859. eng.
141. Novoa A, Font K, Delgado D. Letrozol vs tamoxifeno como terapia neoadyuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(9):553-7.
142. Barnadas A, Gil M, González S, Tusquets I, Muñoz M, Arcusa A, et al. Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. Br J Cancer. 2009 Feb;100(3):442-9. PubMed PMID: 19156139. Pubmed Central PMCID: PMC2658534. eng.
143. Fujiwara Y, Takatsuka Y, Imoto S, Inaji H, Ikeda T, Akiyama F, et al. Outcomes of Japanese breast cancer patients treated with pre-operative and post-operative anastrozole or tamoxifen. Cancer Sci. 2012 Mar;103(3):491-6. PubMed PMID: 22136317. eng.
144. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Jan;63(2):261-6. PubMed PMID: 18365197. eng.
145. 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 Nov;12(11):1527-32. PubMed PMID: 11822750. eng.
146. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat. 2007;105 Suppl 1:33-43. PubMed PMID: 17912634. Pubmed Central PMCID: PMC2001223. eng.
147. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V, Zhiltzova E, Ivanov V, Dashyan G, et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005;23(16S):530.
148. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Lam CK, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008 Jul;111(1-2):13-7. PubMed PMID: 18514508. eng.
149. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):345-52. PubMed PMID: 22265697. eng.
150. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, Ghisini R, Bottiglieri L, Magni E, et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. Br J Cancer. 2007 Sep;97(6):802-8. PubMed PMID: 17712311. Pubmed Central PMCID: PMC2360389. eng.
151. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):135-44. PubMed PMID: 22257523. eng.
152. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2012 Feb;379(9816):633-40. PubMed PMID: 22257673. eng.
153. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32. PubMed PMID: 22153890. eng.
154. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. J Clin Oncol. 2010 Apr;28(12):2024-31. PubMed PMID: 20308670. eng.
155. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011 Sep;29(25):3351-7. PubMed PMID: 21788566. eng.
156. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulias V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast. 2011 Dec;20(6):485-90. PubMed PMID: 21784637. eng.
157. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs. 2011 Feb;22(2):128-35. PubMed PMID: 21218604. eng.
158. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor

2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res. 2007 Jan;13(1):228-33. PubMed PMID: 17200359. eng.
159. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Jun;23(16):3676-85. PubMed PMID: 15738535. eng.
160. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer. 2010 Jun;116(12):2856-67. PubMed PMID: 20564392. eng.
161. Steger G, Greil R, Jakesz R, Lang A, Mlineritsch B, Melbinger-Zeinitzer E, et al. Final Results of ABCSG-24, a Randomized Phase III Study Comparing Epirubicin, Docetaxel, and Capecitabine (EDC) to Epirubicin and Docetaxel (ED) as Neoadjuvant Treatment for Early Breast Cancer and Comparing ED/EDC + Trastuzumab (T) to ED/EDC as Neoadjuvant Treatment for Early HER-2 Positive Breast Cancer. Cancer Res. 2009;69(24):1081.
162. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan;375(9712):377-84. PubMed PMID: 20113825. eng.
163. Pierga JY, Delaloge S, Espié M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul;122(2):429-37. PubMed PMID: 20480225. eng.
164. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (4):CD004421. PubMed PMID: 17943815. eng.
165. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007 Oct;11(40):1-144. PubMed PMID: 17903394. eng.
166. De Laurentiis M, Cancello 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 Jan;26(1):44-53. PubMed PMID: 18165639. eng.
167. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer. 2006 Jun;106(11):2337-44. PubMed PMID: 16649217. eng.
168. Kümmel S, Krocker J, Kohls A, Breitbach GP, Morack G, Budner M, et al. Randomised trial: survival benefit and safety of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. Br J Cancer. 2006 May;94(9):1237-44. PubMed PMID: 16622463. Pubmed Central PMCID: PMC2361407. eng.
169. Piedbois P, Serin D, Priou F, Laplaige P, Greget S, Angellier E, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide (T/EC), or the reverse sequence (EC/T), every 2 weeks, versus docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide (TEC) every 3 weeks. AERO B03 randomized phase II study. Ann Oncol. 2007 Jan;18(1):52-7. PubMed PMID: 17047001. eng.
170. Ellis P, Barrett-Lee P, Bloomfield D, Cameron D, Hall E, Johnson L, et al. Preliminary results of the UK Taxotere as Adjuvant Chemotherapy (TACT) Trial. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(supp 1):78.
171. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008 Apr;358(16):1663-71. PubMed PMID: 18420499. Pubmed Central PMCID: PMC2743943. eng.
172. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group E. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. PubMed PMID: 15894097. eng.
173. Ginés J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. Clin Transl Oncol. 2011 Jul;13(7):485-98. PubMed PMID: 21775276. eng.
174. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb;379(9814):432-44. PubMed PMID: 22152853. eng.
175. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para el manejo con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo para Colombia. Bogotá: INC; 2010.
176. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group E. Ovarian ablation for early breast cancer. Cochrane Database Systematic Reviews. 2000 (Issue 3):Art. No.: CD000485 [pii] 10.1002/14651858.CD000485. PubMed PMID: 10908474. eng.
177. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, Eiermann W, Vescia S, Geberth M, et al. A randomised trial of goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer - GABG-IV B-93. Eur J Cancer. 2007 Nov;43(16):2351-8. PubMed PMID: 17897821. eng.
178. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet. 2007 May;369(9574):1711-23. PubMed PMID: 17512856. eng.
179. Love RR, Van Dinh N, Quy TT, Linh ND, Tung ND, Shen TZ, et al. Survival after adjuvant oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women. J Clin Oncol. 2008 Jan;26(2):253-7. PubMed PMID: 18086800. eng.
180. Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008 (4):CD004562. PubMed PMID: 18843661. eng.
181. Brunt A, Bliss J, Benghiat A, Dawson C, Dewar J, Harnett A, et al. The impact on quality of life of adding chemotherapy (CT) or ovarian suppression (OS) to adjuvant tamoxifen (TAM): Outcomes from the UK NCRI Adjuvant Breast Cancer (ABC) trial. Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14 S):8015.

182. Groenvold M, Fayers PM, Petersen MA, Mouridsen HT. Chemotherapy versus ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer: impact on health-related quality of life in a randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2006 Aug;98(3):275-84. PubMed PMID: 16541325. eng.
183. Schmid P, Untch M, Kossé V, Bondar G, Vassiljev L, Tarutinov V, et al. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. J Clin Oncol. 2007 Jun;25(18):2509-15. PubMed PMID: 17577027. eng.
184. Love RR, Nguyen BD, Nguyen CB, Nguyen VD, Havighurst TC. Symptoms associated with oophorectomy and tamoxifen treatment for breast cancer in premenopausal Vietnamese women. Breast Cancer Res Treat. 1999 Dec;58(3):281-6. PubMed PMID: 10718489. eng.
185. Celio L, Buzzoni R, Longarini R, Gattinoni L, Prtale T, Denaro A. Surgical oophorectomy (Ovx) and tamoxifen (T) versus chemotherapy (FEC) and T in premempausal, node-positive breast cancer. Ann Oncol. 2002;13:37.
186. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;Issue 4:Art. No.:CD004562. DOI: 10.1002/14651858.CD001562.pub4. PubMed PMID: 19821328. eng.
187. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009 Feb;360(7):679-91. PubMed PMID: 19213681. eng.
188. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol. 2005 Aug;23(22):5138-47. PubMed PMID: 16009955. eng.
189. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet. 2005 2005 Aug 6-12;366(9484):455-62. PubMed PMID: 16084253. eng.
190. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. J Clin Oncol. 2005 Oct;23(30):7512-7. PubMed PMID: 16234518. eng.
191. Ohsako T, Inoue K, Nagamoto N, Yoshida Y, Nakahara O, Sakamoto N. Joint symptoms: a practical problem of anastrozole. Breast Cancer. 2006;13(3):284-8. PubMed PMID: 16929123. eng.
192. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. J Clin Oncol. 2007 May;25(15):2006-11. PubMed PMID: 17452676. eng.
193. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005 Dec;353(26):2747-57. PubMed PMID: 16382061. eng.
194. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. Breast Cancer Res Treat. 2006 Oct;99(3):295-300. PubMed PMID: 16541302. eng.
195. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. 2005 Sep;97(17):1262-71. PubMed PMID: 16145047. eng.
196. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med. 2004 Mar;350(11):1081-92. PubMed PMID: 15014181. eng.
197. Ginés Rubió J, Fernández Cortés F, Rifá Ferrer J. [A meta-analysis of the effectiveness of aromatase inhibitors as adjuvant treatment for postmenopausal patients with breast cancer]. Farm Hosp. 2007 2007 Jan-Feb;31(1):5-16. PubMed PMID: 17439308. spa.
198. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol. 2005 Jan;23(3):619-29. PubMed PMID: 15545664. eng.
199. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis. J Clin Oncol. 2005 Aug;23(22):5178-87. PubMed PMID: 15998905. eng.
200. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):45-53. PubMed PMID: 18083636. eng.
201. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol. 2007 Feb;25(5):486-92. PubMed PMID: 17200148. eng.
202. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):23-8. PubMed PMID: 18083065. eng.
203. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol. 2007 May;18(5):859-67. PubMed PMID: 17301074. eng.
204. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. J Clin Oncol. 2007 Jul;25(19):2664-70. PubMed PMID: 17563395. eng.
205. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2006 Dec;7(12):991-6. PubMed PMID: 17138220. eng.
206. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Feb;369(9561):559-70. PubMed PMID: 17307102. eng.

207. Bria E, Ciccarese M, Giannarelli D, Cuppone F, Nisticò C, Nuzzo C, et al. Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: pooled-analysis of 8794 patients. Cancer Treat Rev. 2006 Aug;32(5):325-32. PubMed PMID: 16766125. eng.
208. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst. 2007 Dec;99(24):1845-53. PubMed PMID: 18073378. eng.
209. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Muss HB, Martino S, Robert NJ, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. Ann Oncol. 2008 May;19(5):877-82. PubMed PMID: 18332043. eng.
210. Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, Buzzi F, Cruciani G, Farris A, et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. Cancer. 2007 Mar;109(6):1060-7. PubMed PMID: 17295293. eng.
211. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. J Clin Oncol. 2007 May;25(15):2006-11. PubMed PMID: 17452676. eng.
212. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. J Clin Oncol. 2007 Dec;25(36):5715-22. PubMed PMID: 17998546. eng.
213. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Feb;24(6):910-7. PubMed PMID: 16484701. eng.
214. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol. 2007 Feb;8(2):119-27. PubMed PMID: 17267326. eng.
215. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. J Clin Oncol. 2006 Aug;24(22):3629-35. PubMed PMID: 16822845. eng.
216. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Palmer MJ, Liu S, et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). Ann Oncol. 2005 May;16(5):707-15. PubMed PMID: 15817595. eng.
217. Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007 Jul;11(26):iii-iv, ix-xi, 1-134. PubMed PMID: 17610808. eng.
218. Cuppone F, Bria E, Verma S, Pritchard KI, Gandhi S, Carlini P, et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. Cancer. 2008 Jan;112(2):260-7. PubMed PMID: 18041059. eng.
219. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med. 2003 Nov;18(11):937-47. PubMed PMID: 14687281. Pubmed Central PMCID: PMC1494944. eng.
220. Josefsson ML, Leinster SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast. 2010 Apr;19(2):76-83. PubMed PMID: 20096578. eng.
221. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010 Jan;28(3):509-18. PubMed PMID: 19949017. eng.
222. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol. 2012 Mar;30(7):718-21. PubMed PMID: 22042967. Pubmed Central PMCID: PMC3295549. eng.
223. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Jan;377(9762):321-31. PubMed PMID: 21247627. eng.
224. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up. Lancet Oncol. 2011 Nov;12(12):1101-8. PubMed PMID: 22018631. Pubmed Central PMCID: PMC3235950. eng.
225. Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, Monson K, Reczko K, Sainsbury R, et al. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. J Clin Oncol. 2011 May;29(13):1657-63. PubMed PMID: 21422412. eng.
226. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010 Dec;11(12):1135-41. PubMed PMID: 21087898. eng.
227. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med. 2009 Aug;361(8):766-76. PubMed PMID: 19692688. Pubmed Central PMCID: PMC2921823. eng.
228. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol. 2006 Jun;17 Suppl 7:vii10-4. PubMed PMID: 16760270. eng.
229. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Muss HB, Martino S, Robert NJ, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. Ann Oncol. 2008 May;19(5):877-82. PubMed PMID: 18332043. eng.
230. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Jan;369(9555):29-36. PubMed PMID: 17208639. eng.

231. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol. 2005 Nov;23(31):7811-9. PubMed PMID: 16258083. eng.
232. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol. 2008 Mar;26(8):1231-8. PubMed PMID: 18250349. eng.
233. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. Breast Cancer Res Treat. 2008 May;109(2):231-9. PubMed PMID: 17638068. eng.
234. 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 Feb;354(8):809-20. PubMed PMID: 16495393. eng.
235. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol. 2008 Jun;19(6):1090-6. PubMed PMID: 18296421. eng.
236. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct;353(16):1673-84. PubMed PMID: 16236738. eng.
237. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct;365(14):1273-83. PubMed PMID: 21991949. Pubmed Central PMCID: PMC3268553. eng.
238. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011 Mar;12(3):236-44. PubMed PMID: 21354370. eng.
239. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One. 2011;6(6):e21030. PubMed PMID: 21695277. Pubmed Central PMCID: PMC3111470. eng.
240. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. Med Oncol. 2011 Mar. PubMed PMID: 21400217. ENG.
241. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec;29(34):4491-7. PubMed PMID: 22042958. Pubmed Central PMCID: PMC3236650. eng.
242. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncologist. 2008 Jun;13(6):620-30. PubMed PMID: 18586917. eng.
243. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 Dec;366(9503):2087-106. PubMed PMID: 16360786. eng.
244. Liljegren G. Is postoperative radiotherapy after breast conserving surgery always mandatory? A review of randomised controlled trials. Scand J Surg. 2002;91(3):251-4. PubMed PMID: 12449467. eng.
245. Brennan J, Gingell P, Hollingworth W. UK refinement of the distress thermometer's problem list. Psycho-Oncology. 2010;19:S3-S4.
246. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. Br J Cancer. 2001 Jan;84(2):164-9. PubMed PMID: 11161371. Pubmed Central PMCID: PMC2363696. eng.
247. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2004 Jan;96(2):115-21. PubMed PMID: 14734701. eng.
248. Ford ME, Havstad SL, Kart CS. Assessing the reliability of the EORTC QLQ-C30 in a sample of older African American and Caucasian adults. Qual Life Res. 2001;10(6):533-41. PubMed PMID: 11789553. eng.
249. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, Gray R, McConkey CC, Sutcliffe R, et al. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. Ann Oncol. 2006 Mar;17(3):401-8. PubMed PMID: 16330517. eng.
250. Vinh-Hung V, Voordeckers M, Van de Steene J, Soete G, Lamote J, Storme G. Omission of radiotherapy after breast-conserving surgery: survival impact and time trends. Radiother Oncol. 2003 May;67(2):147-58. PubMed PMID: 12812844. eng.
251. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. Cancer. 2000 May;88(10):2260-6. PubMed PMID: 10820347. eng.
252. Rayan G, Dawson LA, Bezjak A, Lau A, Fyles AW, Yi QL, et al. Prospective comparison of breast pain in patients participating in a randomized trial of breast-conserving surgery and tamoxifen with or without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jan;55(1):154-61. PubMed PMID: 12504048. eng.
253. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Pendlebury SC, Beith JM, Lee MJ. Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. Support Care Cancer. 2008 Apr;16(4):399-405. PubMed PMID: 17876610. eng.
254. Back M, Ahern V, Delaney G, Graham P, Steigler A, Wratten C, et al. Absence of adverse early quality of life outcomes of radiation therapy in breast conservation therapy for early breast cancer. Australas Radiol. 2005 Feb;49(1):39-43. PubMed PMID: 15727608. eng.
255. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. Acta Oncol. 2003;42(5-6):532-45. PubMed PMID: 14596511. eng.
256. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Evans V, Godwin J. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet. 2005;365(9472):1687-717.
257. Mul VE, van Geest AJ, Pijls-Johannesma MC, Theys J, Verschueren TA, Jager JJ, et al. Radiation-induced bullous pemphigoid: a systematic review of an unusual radiation side effect. Radiother Oncol. 2007 Jan;82(1):5-9. PubMed PMID: 17161479. eng.

258. Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SA, Gadeberg CC, Kjaer M, et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment--results from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer. Acta Oncol. 2002;41(4):369-80. PubMed PMID: 12234030. eng.
259. Deutsch M, Flickinger JC. Patient characteristics and treatment factors affecting cosmesis following lumpectomy and breast irradiation. Am J Clin Oncol. 2003 Aug;26(4):350-3. PubMed PMID: 12902883. eng.
260. Kuerer HM, Julian TB, Strom EA, Lyerly HK, Giuliano AE, Mamounas EP, et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer. Ann Surg. 2004 Mar;239(3):338-51. PubMed PMID: 15075650. Pubmed Central PMCID: PMC1356231. eng.
261. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2004 Jun;85(3):271-80. PubMed PMID: 15111766. eng.
262. Sarin R. Partial-breast treatment for early breast cancer: emergence of a new paradigm. Nat Clin Pract Oncol. 2005 Jan;2(1):40-7. PubMed PMID: 16264855. eng.
263. Kunkler IH, Prescott RJ, Williams LJ, King CC. When may adjuvant radiotherapy be avoided in operable breast cancer? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2006 Apr;18(3):191-9. PubMed PMID: 16605050. eng.
264. Cancer Care Ontario (CCO). Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conserving surgery. Practice Guideline Report #1-2. 2002.
265. Whelan T, Olivotto I, Levine M, Cancer HCsSCoCPGftCaToB. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). CMAJ. 2003 Feb;168(4):437-9. PubMed PMID: 12591786. Pubmed Central PMCID: PMC143551. eng.
266. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin. 2002 2002 Sep-Oct;52(5):277-300. PubMed PMID: 12363326. eng.
267. Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. Strahlenther Onkol. 2007 Dec;183(12):661-6. PubMed PMID: 18040609. eng.
268. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Cancer. 1999 Feb;85(3):616-28. PubMed PMID: 10091735. eng.
269. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, Gisvold JJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Ann Intern Med. 1997 Dec;127(11):1013-22. PubMed PMID: 9412283. eng.
270. Shelley W, McCready D, Holloway C, Trudeau M, Sinclair S, Breast Cancer Disease Site Group. Management of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast:A Clinical Practice Guideline. Cancer: Cancer Care Ontario (CCO); 2006.
271. Baxter N, Virnig B, Durham S, Tuttle T. Radiation after lumpectomy for DCIS to reduce the risk of invasive breast cancer: A population-based study. Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005;23(16S):516.
272. Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, et al. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep;98(18):1302-10. PubMed PMID: 16985249. eng.
273. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011 Nov;378(9804):1707-16. PubMed PMID: 22019144. Pubmed Central PMCID: PMC3254252. eng.
274. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. Lancet. 1991 Aug;338(8763):327-31. PubMed PMID: 1677695. eng.
275. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Aug;30(1):11-6. PubMed PMID: 8083103. eng.
276. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet. 1996 Sep;348(9029):708-13. PubMed PMID: 8806289. eng.
277. Spooner D, Stocken D, Jordan S, Bathers S, Dunn J, Jevons C, et al. A randomised controlled trial to evaluate both the role and optimal fractionation of radiotherapy in the conservative management of early breast cancer. Cancer Research. 2009;69(2 (Supplement 1)):5125.
278. Houghton J, Potyka I, Tobias J, Baum M, Odling-Smee W. Prophylactic Radiotherapy Following Surgery for Early Breast Cancer - Is the Benefit Mainly to Patients with Involved Margins? Results from a Cancer Research Campaign Trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 2001;20:122.
279. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst. 1994 May;86(9):717-22. PubMed PMID: 8158702. eng.
280. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med. 1993 Jun;328(22):1587-91. PubMed PMID: 8387637. eng.
281. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, Huhtala H, Hakama M, Joensuu H. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. J Clin Oncol. 2009 Feb;27(6):927-32. PubMed PMID: 19114687. eng.
282. Malmström P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jönsson PE, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. Eur J Cancer. 2003 Aug;39(12):1690-7. PubMed PMID: 12888363. eng.
283. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol. 2002 Oct;20(20):4141-9. PubMed PMID: 12377957. eng.
284. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. Eur J Cancer. 2010 Jan;46(1):95-101. PubMed PMID: 19879131. eng.

285. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004 Sep;351(10):963-70. PubMed PMID: 15342804. eng.
286. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004 Sep;351(10):971-7. PubMed PMID: 15342805. eng.
287. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jun;68(2):334-40. PubMed PMID: 17363187. eng.
288. Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, et al. A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. Health Technology Assessment. 2007;11(31):iii-119.
289. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002 Aug;347(8):567-75. PubMed PMID: 12192016. eng.
290. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. 1999 May;353(9165):1641-8. PubMed PMID: 10335782. eng.
291. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005 Jan;97(2):116-26. PubMed PMID: 15657341. eng.
292. Wallgren A, Arner O, Bergström J, Blomstedt B, Granberg PO, Räf L, et al. Radiation therapy in operable breast cancer: results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986 Apr;12(4):533-7. PubMed PMID: 3516951. eng.
293. Veronesi U, Orecchia R, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):383-8. PubMed PMID: 15668261. eng.
294. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol. 2004 Jan;22(1):97-101. PubMed PMID: 14701770. eng.
295. Pejavar S, Wilson LD, Haffty BG. Regional nodal recurrence in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy (BCS+RT). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Dec;66(5):1320-7. PubMed PMID: 17049182. eng.
296. Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. Radiother Oncol. 1995 Sep;36(3):172-6. PubMed PMID: 8532902. eng.
297. Vinod SK, Pendlebury SC. Review of internal mammary chain irradiation in breast cancer. Breast. 1999 Oct;8(5):245-50. PubMed PMID: 14965738. eng.
298. Arriagada R, Lê MG, Mouriesse H, Fontaine F, Dewar J, Rochard F, et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. Radiother Oncol. 1988 Mar;11(3):213-22. PubMed PMID: 3363169. eng.
299. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jul;44(5):997-1003. PubMed PMID: 10421532. eng.
300. Grabenbauer GG. Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma. To treat or not to treat? Strahlenther Onkol. 2004 Nov;180(11):690-4. PubMed PMID: 15549186. eng.
301. Livi L, Paiar F, Simontacchi G, Barca R, Detti B, Fondelli S, et al. Loco regional failure pattern after lumpectomy and breast irradiation in 4,185 patients with T1 and T2 breast cancer. Implications for nodal irradiation. Acta Oncol. 2006;45(5):564-70. PubMed PMID: 16864170. eng.
302. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jul;56(3):658-70. PubMed PMID: 12788171. eng.
303. Fortin A, Dagnault A, Blondeau L, Vu TT, Larochelle M. The impact of the number of excised axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May;65(1):33-9. PubMed PMID: 16542789. eng.
304. Tai P, Joseph K, Sadikov E, Mahmood S, Lien F, Yu E. Nodal ratios in node-positive breast cancer--long-term study to clarify discrepancy of role of supraclavicular and axillary regional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul;68(3):662-6. PubMed PMID: 17449196. eng.
305. Early Breast Cancer Trialists´Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of systematic reviews. 2002 (2):CD003647.
306. Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. J Natl Cancer Inst. 2006 Jan;98(1):26-38. PubMed PMID: 16391369. eng.
307. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. Lancet Oncol. 2006 Jun;7(6):467-71. PubMed PMID: 16750496. eng.
308. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol. 2008 Apr;9(4):331-41. PubMed PMID: 18356109. Pubmed Central PMCID: PMC2323709. eng.
309. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet. 2008 Mar;371(9618):1098-107. PubMed PMID: 18355913. Pubmed Central PMCID: PMC2277488. eng.

310. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002 Aug;94(15):1143-50. PubMed PMID: 12165639. eng.
311. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. Radiother Oncol. 2005 Apr;75(1):9-17. PubMed PMID: 15878095. eng.
312. Bates TD. The 10-year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fractions per week in breast carcinoma. Br J Radiol. 1988 Jul;61(727):625-30. PubMed PMID: 3044476. eng.
313. Goel A, Kaushal V, Hooda HS, Das BP. Comparison of two radiation dose schedules in post mastectomy carcinoma of the breast. Indian J Med Sci. 2000 Jul;54(7):278-83. PubMed PMID: 11143847. eng.
314. Taher AN, El-Baradie MM, Essa H, Zaki O, Ezzat S. Hypofractionation versus conventional fractionation radiotherapy after conservative treatment of breast cancer: early skin reactions and cosmetic results. J Egypt Natl Canc Inst. 2004 Sep;16(3):178-87. PubMed PMID: 15959551. eng.
315. Dewar J, Haviland J, Agrawal R, Bliss J, Hopwood P, Magee B, et al. Hypofractionation for early breast cancer: First results of the UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(18S):LBA518.
316. Mladenovic J. Hypofractionated radiotherapy in elderly women with breast cancer. J BUON. 2001;6(1):49-54.
317. Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Apr;44(1):99-104. PubMed PMID: 10219801. eng.
318. Olivotto IA, Weir LM, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM, et al. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. Radiother Oncol. 1996 Oct;41(1):7-13. PubMed PMID: 8961362. eng.
319. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct;69(2):483-9. PubMed PMID: 17601680. eng.
320. Marcenaro M, Sacco S, Pentimalli S, Berretta L, Andretta V, Grasso R, et al. Measures of late effects in conservative treatment of breast cancer with standard or hypofractionated radiotherapy. Tumori. 2004 2004 Nov-Dec;90(6):586-91. PubMed PMID: 15762361. eng.
321. Wallace LM, Priestman SG, Dunn JA, Priestman TJ. The quality of life of early breast cancer patients treated by two different radiotherapy regimens. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1993;5(4):228-33. PubMed PMID: 8398919. eng.
322. Cancer Care Ontario (CCO). Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving Surgery. Canada: Cancer Care Ontario (CCO) 2010.
323. James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Hickey BE, Francis DP. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 (11):CD003860. PubMed PMID: 21069678. eng.
324. Whelan J, Pignol J, Julian J, Grimard L, Bowen J, Perera F. Long-term results of a randomized trial of accelerated hypofractionated whole breast irradiation following breast conserving surgery in women with node-negative breast cancer.. International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics. 2008;72(1):S28.
325. Whelan T, Mackenzie R, Levine M, Shelley W, Julian J, Grimard L. A randomised trial comparing two fractionation schedules for breast irradiation postlumpectomy in node-negative breast cancer. Proceedings of the Society of Clinical Oncology 2000;19(2a).
326. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996 Nov;88(22):1659-64. PubMed PMID: 8931610. eng.
327. Yarnold J, Owen R, Bliss J, Regan J, Broad B, Davidson J. Randomised comparison of a 13 fraction schedule with a conventional 25 fraction schedule of radiotherapy after local excision of early breast cancer: a preliminaryanalysis. British Journal of Cancer. 1994;70(Suppl XXII):10.
328. Yarnold J, Owen J, Bliss J, Regan J, Broad B, Davidson J. Randomized comparison of a 13 fraction schedule with a conventional 25 fraction schedule of radiotherapy after local excision of early breast cancer. . The Breast. 1993;2(3):201.
329. Yarnold J, Owen J, Bliss J. Randomized comparison of a 13 fraction schedule with a conventional 25 fraction schedule of radiotherapy after local excision of early breast cancera: preliminary analysis. . Clinical Oncology. 1992;4(5):336.
330. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol. 2007 Aug;25(22):3259-65. PubMed PMID: 17577015. eng.
331. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. Radiother Oncol. 2007 Mar;82(3):265-71. PubMed PMID: 17126434. eng.
332. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):963-8. PubMed PMID: 9060534. eng.
333. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. Radiother Oncol. 2004 Jul;72(1):25-33. PubMed PMID: 15236871. eng.
334. Polgár C, Major T, Fodor J, Németh G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Nov;60(4):1173-81. PubMed PMID: 15519789. eng.
335. Palazzi M, Tomatis S, Valli MC, Guzzetti R, Tonoli S, Bertoni F, et al. Impact of radiotherapy technique on the outcome of early breast cancer treated with conservative surgery: A multicenter observational study on 1,176 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Aug;65(5):1361-7. PubMed PMID: 16750324. eng.
336. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Oct;45(3):677-85. PubMed PMID: 10524422. eng.

Anexo 7

Tablas de evidencia de cáncer de mama metastásico o recurrente

- *Revaluación de receptores hormonales y HER 2*
- *Terapia hormonal*
- *Quimioterapia*
- *Monoquimioterapia y poliquimioterapia*
- *Enfermedad triple negativo*
- *Terapias AntiHER2*
- *Manejo de la enfermedad metastásica ósea*
- *Metástasis cerebrales*
- *Indicaciones de manejo quirúrgicode la mama*

Anexo 7. Tablas de evidencia de cáncer de mama metastásico o recurrente

Evidencia evaluada para responder las preguntas clínicas y elaborar las recomendaciones

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
36. ¿Cuándo está indicada la reevaluación de receptores estrogénicos de progesterona y status HER2 en recurrencia y/o progresión de cáncer de mama?	Adaptación y actualización	• Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Housammi y cols., 2011 (22) • Amir y cols., 2012 (19, 20)	• Niikura y cols., 2012 (21) • Liedtke y cols., 2009 (23) • Frahm y cols., 2011 (24)
37. ¿Cuál es la terapia de primera línea en manejo de cáncer de mama metastásico (terapia endocrina o quimioterapia)?	Adaptación y actualización	• Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Wilcken y cols., 2011 (27) • Xu y cols., 2011 (41) • Gibson y cols., 2009 (30, 42) • Riemsma y cols., 2010 (43)	• Kleijnen y cols., 2010 (44) • Baselga y cols., 2012 (45)
38. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente, ¿cuál es la estrategia más efectiva entre poliquimioterapia y monoquimioterapia?	Adaptación y actualización	• Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Belfiglio y cols., 2012 (62) • Xuy cols., 2011 (63) • Piccart y cols., 2008 (64) • Carrick y cols., 2009 (65)	
39. ¿Cuál es la terapia sistémica más efectiva en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo?	Desarrollo de novo	• Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (68)		• O'Shaughnessy y cols., 2011 (69, 70) • Aogi y cols., 2011 (71) • Sparano y cols., 2011 (72) • Pivot y cols., 2009 (73) • Roché y cols., 2010 (74) • Tutt y cols., (75)
40. ¿Cuál es la terapia antiHER2 más efectiva en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión?	Adaptación y actualización	• Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Harris y cols., 2011 (84) • Amir y cols., 2010 (85)	• Cameron y cols., 2008 (86) • Inoue y cols., 2010 (87) • Von Minckwitz., 2009 y 2011 (88, 89) • Blackwell y cols., 2009 y 2010 (90-92)

Pregunta clínica	Método para responder la pregunta clínica	GPC seleccionadas	Metanálisis o Revisiones Sistemáticas de la literatura	Estudios primarios
				• Baselga y cols., 2012 (93) • Johnston y cols., 2009 (94)
41. ¿Cuál es el manejo de la enfermedad metástasica ósea?	Adaptación y actualización	• Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1)	• Wong y cols., 2012 (112) • Roqué I Figuls y cols., 2011 (113)	• Christensen y cols., 2012 (114)

Revaluación de receptores hormonales y HER2

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico y/o recurrente con receptores estrogénicos de progresterona y HER2conocidos en el tumor primario	Reevaluación del estado de los receptores estrogénicos de progesterona y HER2en biopsia de la recurrencia	Estado previo de receptores versus estado actual de receptores	Cambios en la expresion del receptor entre las 2 muestras (8) Cambio en la conducta (8) Supervivencia libre de progresión (8) Supervivencia global (8) Calidad de vida (8)

Recomendaciones encontradas en Guías de práctica clínica

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE 2009 (1).

TABLA7.1. Perfil de evidencia para revaluación de receptores hormonales y HER2, GPC"Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1)
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con RE/RP y HER2	Reevaluación de receptores	1.Cambios en la expresión del	Pacientes con estado de receptores de estrógenos conocidos quienes presentan	La evidencia en este tópico proviene de 17 estudios observacionales en los cuales se comparan en las mismas	3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
conocidos en el tumor primario	estrogénicos, de progesterona y HER 2 en la biopsia de la lesión metastásica	receptor entre las 2 muestras 2.Tiempo hasta progresión 3.Mejoría en supervivencia 4.Calidad de vida	recurrencia de la enfermedad no requieren biopsia adicional para evaluar el estado del receptor hormonal. No se requiere biopsia adicional para evaluar el estado del receptor HER2 en pacientes con estado del receptor HER2 conocido quienes presentan recurrencia de la enfermedad. Se debe evaluar el estado de los receptores hormonales y HER2 al momento de la recurrencia de la enfermedad si el estado del receptor no fue evaluado al momento del diagnóstico inicial. Se debe obtener, cuando sea posible, una biopsia de la lesión metastásica para conocer el estado de receptores hormonales y HER en ausencia de tejido tumoral de la lesión primaria cuando sea posible.	pacientes los resultados de la biopsia por aspiración con aguja fina del tejido tumoral metastásico o la recurrencia locoregional con el resultado del tumor primario. Evaluación del estado del receptor HER 2 (Niehans y cols., 1993(2), Shimizu y cols., 2000 (3),Gancberg y cols., 2002(4), Carlsson y cols., 2004(5), Regitnig y cols., 2004(6) , Gong y cols., 2005(7), Zidan y cols., 2005(8), Lorincz y cols., 2006(9), Rom y cols., 2006 (10), Pectasides y cols., 2006(11), Tapia y cols., 2007(12) and Santinelli y cols., 2008 (13)) y / o receptores endocrinos (Spataro y cols., 1992 (14), Johnston y cols., 1995 (15),Lower y cols., 2005 (16), Rom y cols., 2006 (10), Shimizu y cols., 2000 (3) y Brankovic-Magic y cols., 2002 (17)). El estado de los receptores se determinó por inmunohistoquímica o hibridación in situ, todas las pacientes tenían cáncer de mama avanzado. La mayoría de los estudios tienen como objetivo identificar la tasa de cambio en el estado de los receptores pero no discuten resultados de la supervivencia global, tiempo hasta progresión o calidad de vida. Aproximadamente el 15% de las pacientes mostraron cambios en el receptor hormonal de positivo a negativo comparando el tumor primario y la recurrencia locoregional o el tumor metastásico. El 93% de las pacientes no mostró cambios en el estado del receptor HER 2.	
				Resúmen de la evidencia	
				Los estudios proveen datos para determinar la proporción de pacientes que tienen estado de receptor positivo tanto en el tumor primario como en la lesión de la recurrencia o la biopsia de la lesión metastásica. La mayoría de estudios reportan datos con los 3 principales métodos, Inmunohistoquímica (ICH) y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y con menor frecuencia técnica de radioinmunoensayo (RIA). Diferencias específicas, por ejemplo en la metodología de tinción, puede tener influencia en los resultados. La sobreexpresión del receptor HER 2 es más probable que se pierda en muestras de metástasis a	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				distancia que en lesiones de larecurrencia local de la enfermedad. El estado de receptores hormonales se pierde en algunos casos de la enfermedad metastásica, usualmente como respuesta a la terapia hormonal.	
				Estado HER2	
				Diez estudios(2-11), evaluaron si las pacientes con receptor HER2 en el tumor primario tenían el mismo estatus del receptor tanto en la recurrencia como en la enfermedad metastásica a distancia. Todos los estudios fueron de calidad similar y la mayoría fueron bien conducidos pero comparten limitaciones en tamaño de muestra y la naturaleza retrospectiva obvia, de la muestra de tejido. En este sentido la evidencia no es de buena calidad. En 5 estudios (2, 3, 5, 7, 10) el estado HER 2 no se modificó de manera significativa entre la primera y la segunda muestra. Las mayoría de las segundas muestras fueron tomadas de la enfermedad locoregional (ganglios linfáticos, piel, tejidos blandos y mama) y no de lesiones metastásicas a distancia. El estudio de Niehans y cols.,1993(2) analizó material de muestras de autopsias, debe tenerse en cuenta que la fijación prolongada del tejido afecta de manera adversa la tinción de Inmunohistoquímica y los resultados podrían no ser validos. En 4 estudios (4, 6, 8, 11) los datos muestran cambios significativos en la sobreexpresión del receptor HER 2 entre la primera y la segunda muestra y en todos los estudios excepto en el de Pectasides y cols., 2006(11) este cambio mostró incremento en la expresión del receptor, especialmente en las segundas muestras de metástasis a distancia. El porcentaje de pacientes en estos 3 estudios que desarrollaron estatus HER 2 positivo en lesiones metastásicas fue de aproximadamente el 10% (n=196). Pectasides y cols., 2006(11) mostró una disminución significativa en la expresión del receptor HER 2 en las lesiones locoregionales y metastásicas aunque el número de pacientes es muy pequeño para obtener conclusiones (n=16). Todas	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				estas pacientes habían recibido Trastuzumab. La publicación de Lorincz y cols., 2006(9) no reporta la significancia estadística en la reducción de la expresión del receptor HER 2 de 17% a 9% entre 17 muestras pareadas en las cuales las segundas muestras fueron todas de metástasis óseas. Es útil cuestionarse sobre la conveniencia de la biopsia de hueso como material para Inmunohistoquímica, teniendo en cuenta que la inmunogenicidad se puede perder en el proceso de descalcificación, esto quizás explica la pérdida dramática de receptor HER2 en la tinción de muestras de lesiones metastásicas.	
				Estado del receptor hormonal	
				Seis publicaciones (3, 10, 14, 15, 17, 18)describen el cambio de los receptores hormonales (estrógenos y/o progesterona) entre el tumor primario las lesiones recurrentes o metastásicas. La mayoría de los artículos reportan reducciones estadísticamente significativas en la expresión de receptores de estrógeno y progesterona tanto en las lesiones locoregionales como en las metástasis a distancia. Estos resultados no se observaron en los estudios de Spataro y cols., 1992(14) y Brankovic-Magic y cols., (17) El estudio de Johnston y cols., 1995 (15),mostró los resultados con mayor significancia estadística, los 72 pacientes que recibieron tratamiento con tamoxifeno desarrollaron resistencia de novo o adquirida. El número de pacientes en los estudios que evalúan cambio en receptores de estrógenos y progesterona es mayor que en aquellos que hacer referencia al estado HER 2 (n =787) pero desafortunadamente el estudio más grande (Spataro y cols., 1992(14)) no presenta análisis estadístico de las pérdidas observadas en la expresión de receptores de estrógenos que ocurrieron en el 7% de las 401 pacientes.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de

confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 7.2. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies"

Estudio:	Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies(19).
Tipo de estudio:	Análisis agregado de 2 estudios observacionalesprospectivos
Autor y fecha de publicación:	Amir y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres con cáncer de mama metastásico recurrente o en progresión con disponibilidad para evaluación del tumor primario. N = 289 pacientes	Reevaluación del estado de los receptores estrogénicos de progesterona y HER2 en biopsia de la recurrencia.	1.Objetivo Primario: Proporción de pacientes en quienes el resultado de la biopsia de la lesión metastásica conduce a cambio en el manejo 2.Objetivo secundario: Tasas de discordancia en receptores de estrógeno, progesterona y HER2 del tumor primario y el tejido metastásico	Los investigadores realizan un análisis agregado de datos individuales de los 2 grandes estudios prospectivos (DESTINY(20) y BRITS (25)). Los tejidos fueron analizados para receptores hormonales por inmunohistoquímica y HER2 por método de FISH. Se comparó el estado del receptor de la enfermedad recurrente con los hallazgos del tumor primario y se evaluó si la discordancia afectaba el tratamiento sistémico subsiguiente. Se analizaron datos de 289 mujeres. Los especímenes fueron obtenidos de biopsia de lesiones locoregionales en el 48.1% de las pacientes y de lesiones metastásicas a distancia en el 51.9%. Las lesiones metastásicas a distancia estaban representadas por biopsia de piel o tejidos blandos (25%),hueso/médula ósea(19.2%) e hígado (15.8%).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Cambio en la terapia	
			El resultado de la biopsia condujo a cambio en el manejo en 41/ 289 mujeres = 14.2% (IC 95% 10.4%-18.8%). El cambio fue más aparente cuando se documentó ganancia en el receptor.	
			Tasa de éxito en el procedimiento	
			Se confirmó en el 92.4% de las biopsias de enfermedad recurrente. En 21 mujeres (7.3%) las biopsias mostraron lesión benigna. La determinación de receptor de estrógenos, progesterona por Inmunohistoquímica fue posible en 231/267 mujeres (86.5%). La determinación de HER2 se realizó en 220 pacientes (82.4%).	
			Discordancia en Receptores	
			Discordancia en receptores de estrógeno: 12.6%. Ganaron 7/53 (13.2%), perdieron 22 /178 (12.4%). Discordancia en receptores de progesterona: 40.4%. Ganaron 16/100 (16.0%), perdieron 56 /131 (42.7%). Discordancia en HER2 5.5%. Ganaron 9/196 (4.6%), perdieron 3 /24 (12.5%).	

TABLA 7.3.Perfil de evidencia GRADE de reevaluación de receptores en pacientes con cáncer de mama metastásico o en progresión. (Análisis agrupado de datos individuales de 2 estudios prospectivos; Amir y cols., 2012)

Calidad de la evidencia							No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Discordancia en expresión de receptores	Relativo (IC 95%)		
Discordancia receptores estrógenos (cambio de receptor positivo en lesión primaria a negativo en biopsia de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	22/178 (12.4%)[2]	(8.3 - 18.1)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia receptores estrógenos (cambio de receptor negativo en lesión primaria a positivo en biopsia de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	7/53 (13.2%)[2]	(6.5 - 24.8)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cualquier cambio en receptores de estrógenos (cambio de positivo a negativo o de negativo a positivo en tumor primario y biopsia de lesión de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	29/231 (12.6%)[2]	(8.9 - 17.5)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores de progesterona (cambio de receptor positivo en lesión primaria a negativo en biopsia de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	56/131 (42.7%)[2]	(34.6 - 51.3)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores de progesterona (cambio de receptor negativo en lesión primaria a positivo en biopsia de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	16/100 (16%)[2]	(10.1 - 24.4)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cualquier cambio en receptores de progesterona (cambio de positivo a negativo o de negativo a positivo en tumor primario y biopsia de lesión de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	72/231 (31.2%)[2]	(25.6 - 37.4)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia receptores HER 2 (cambio de receptor positivo en lesión primaria a negativo en biopsia de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/24 (12.5%)[2]	(4.3 - 31.0)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia receptores HER2 (cambio de receptor negativo en lesión primaria a positivo en biopsia de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	9/196 (4.6%)[2]	(2.4 - 8.5)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cualquier cambio en receptores HER 2 (positivo a negativo o de negativo a positivo (tumor primario y biopsia de lesión de la recurrencia)										
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/220 (5.5%)[2]	(3.2 - 2.9)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cambio en el manejo planeado (derivado del resultado de la biopsia de la lesión de la recurrencia respecto al plan terapéutico antes de la reevaluación de receptores)										

Calidad de la evidencia							No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Discordancia en expresión de receptores	Relativo (IC 95%)		
2[1]	Estudios observacionales	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	14.2%	(10.4 - 18.8)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Análisis agrupado de datos individuales. n=289 pacientes.
[2]Valor p <0.001.

TABLA 7.4. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer"

Estudio:	Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer(20)
Tipo de estudio:	Observacional. Cohorte prospectiva
Autor y fecha de publicación:	Amir y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres con cáncer demama metastásico recurrente o en progresióncon disponibilidad para evaluación del tumor primario	Reevaluación del estado de los receptores estrogénicos de progesterona y HER2 en biopsia de la recurrencia	**Objetivo Primario:**1.Proporción de pacientes en quienes el resultado de la biopsia de la lesión metastásica conduce a cambio en el manejo. **Objetivo secundario:** 1.Tasas de discordancia en receptores de estrógeno, progesterona y HER2del tumor primario y el tejido metastásico 2.Tasas de éxito en el	Estudio realizado en un único centro. Criterios de inclusión no restringidos por número delíneas previas de terapia sistémica. Se excluyeron casos de recurrencia locoregional operable sin evidencia de enfermedad metastásica, desordenesde la coagulación que contraindican la biopsia, enfermedad rápidamente progresiva o historia de segunda enfermedad maligna no mamaria. **Cambioen la terapia** Resultado de la biopsia condujo a cambio en el manejo en 17/121mujeres, 14% (IC 95% 8.4%-21.5%) 1. Adición de trastuzumab en mujeres que ganaron expresión de HER2. 2. Uso de quimioterapia en mujeres que tenían planeada terapia hormonal pero perdieron expresión de receptor estrogénico. 3. Administración de terapia hormonal en lugar de quimioterapia en quienes se documentó que ganaron expresión de receptor de estrógenos. **Tasa de éxito en el procedimiento** Determinación de receptores de estrógeno y progesterona por inmunihistoquimica:80.3% (n=94 mujeres). Análisis de HER2FISH 83.3% (n=83 mujeres). Muestras de paracentesis y toracentesistuvieron menor probabilidad de mostrar suficientes células para examen citológico (n=13,59.1% de 22 muestras insuficientes). Muestras de biopsiade hueso y medula ósea tuvieron menor probabilidad de tener tejido adecuado. (n=8,36.4%de 22 muestras insuficientes).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		procedimiento 3.Riesgo 4.Satisfacción del paciente conla realización de la biopsia de la lesión metastásica 5.Tiempo hasta la falla al tratamiento 6.Supervivencia Global	**Discordancia en Receptores** Seencontró discordanciaen uno o más receptores entre el reportedela patología original y la biopsia de la lesión metastásica en el 37.6% de las mujeres. Discordancia en receptores de estrógeno16%. Ganaron 4/25(16%),perdieron 11 /69 (15.9%). Discordancia en receptores de progesterona: 40.4%. Ganaron 4/48(8.3%),perdieron 34 /36 (73.9%). Discordancia en HER29.6%. Ganaron 6/73(8.2%),perdieron 2 /10 (20.0%). **Satisfacción de la paciente** Completaron el cuestionario 90 mujeres. 31 (34%) refirieron ansiedad antes de la biopsia. 53 (59%) refirieron dolor pos biopsia (32% leve, 19%moderado y 8% severo). 79 (87.8%) recomiendan biopsia de la lesión metastásica a otras mujeres. **Análisis de supervivencia** Seguimiento mediano 12 meses. 77 pacientes (80%) presentaron progresión de la enfermedad. 38 pacientes (40%) fallecieron. Discordancia en receptores de lesión primaria y la lesión metastásica no se asoció a diferencias en el tiempo hastafalla de la terapia ni en la supervivencia global (TTF tiempo desde la biopsia y la primera documentación de progresion de la enfermedad o muerte por cualquier causa). Tiempo mediano hasta falla a la terapia en el grupo con receptores concordantes: 6.3 meses. Tiempo mediano hasta falla a la terapia en el grupo con receptores discordantes 6.5 meses.HR 0.88, IC 95% 0.55-1.41, p=0.59 (estadísticamente no significativo). Supervivencia global en el grupo con receptores concordantes: 27.6meses. Supervivencia global en el grupo con receptores discordantes: 30.2meses. HR0.94, IC 95% 0.49-NR, p=0.85 (estadísticamente no significativo).	

Tabla 7.5. Perfil de evidencia GRADE de reevaluación de receptores hormonales y HER2 en pacientes con cáncer de mama metastásico o en progresión. (Cohorte prospectiva; Amir y cols., 2012)

Evaluación de la calidad						Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Receptores	(IC 95%)		
Cambio en la terapia (Proporción de pacientes en quienes resultado de la biopsia de la metástasis conduce a cambio en el manejo)									
1	Etudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	17/117(14%)	(8.4 - 21.5)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad						Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Receptores	(IC 95%)		
Discordancia en receptores de estrógeno. Ganaron receptor									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	4/25(16%)	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores de estrógeno. Perdieron receptor									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	11/69(15.9%)	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores de progesterona.Ganaron receptor									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	4/48(8.3%)	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores de progesterona.Perdieron receptor									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	(73.9%)	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores HER 2. Ganaron receptor									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	6/73(8.2%)	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores HER 2. Perdieron receptor									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	2/10(20%)	NA	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tiempo hasta falla al tratamiento con receptores concordantes versus receptores discordantes									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	6.5 meses/6.3 meses	HR0.88(0.55-1.41)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global, receptores concordantes versus receptores discordantes									
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	30.2 meses/27.6 meses	HR0.94(0.49 a NR)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

[1]Los patólogos no estaban cegados al informe del resultado del estatus del receptor en el tumor primario. Biopsias de tumores primarios no fueron reanalizadas en laboratorio central. Solo un 55% de los tumores primarios fueron reanalizados y comparados con el reporte de patología original. Comparación de resultados de biopsias del tumor primario con biopsias de lesión metastásica sujetas a variabilidad interobservador.
NA: no aplica.

TABLA 7.6. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Loss of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Metastatic Sites of HER2-Overexpressing Primary Breast Tumors"

Estudio: Loss of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Metastatic Sites of HER2-Overexpressing Primary Breast Tumors (21)
Tipo de estudio: Observacional. Serie de casos
Autor y fecha de publicación: Naoki Niikura y cols.,2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujerescon cáncer demama HER2 positivo (por inmunohistoquímica3+y/óhibridaciónin situ fluorescente positiva) del tumor primario entre 1997 y 2008con resultados de biopsia del tumor metastásico	Reevaluación del estado de los receptores HER2 en biopsia de la recurrencia	1.Tasas de discordancia en receptores HER2del tumor primario y el tejido metastásico 2.Supervivencia Global	Serie de casos retrospectiva. Total población HER 2 positiva con metástasis 947. Datos de estado del receptor en biopsia de las metástasis disponibles para 182 pacientes.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Discordancia en receptor HER2por método FISH y /o Inmunohistoquímica	
			182 pacientes con HER2 positivo en el tumor primario. 43 pacientes HER2 negativo en el tumor metastásico (24%). Estos resultados indican que estas pacientes hubieran recibido tratamiento innecesariosi no se realiza biopsia de la metástasis.	
			Concordancia y discordancia según características clínico patológicas del cáncer de mama	
			39 de 142 pacientes (27%), quienes recibieron quimioterapia con o sin trastuzumab antes de la biopsia de la lesión metastásicapresentaron discordancia en el estatus del receptor HER2, 103 de 142 pacientes (73%) fueron concordantes, p=0.022. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la discordancia del receptor HER 2 entre quienes recibierono no trastuzumab, p= 0.296. Aquellas pacientes conmás de un mesde intervalo entre la lesión primaria y la recaída tienen tendencia a tener mayor discordancia en el receptor HER2que aquellas con metástasisal momento dela presentación. No se encontraron diferencias entrelas tasas de discordancia de las biopsiasdemetástasis localesy a distanciao con receptoreshormonales positivos o negativos.	
			Análisis de supervivencia.Supervivencia globaldiscordancia en HER2	
			Se analizaron datos de 168 pacientes con metástasis a distancia excluyendo casos con metástasis locoregionales. Las pacientes con HER2 concordantetuvieron mayor supervivencia global que las pacientes con receptores discordantes HR 0.47, IC 95%NR). P=0.003, en el análisis univariado.	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Después de ajustar por edad, grado tumoral y estado de menopausiala diferencia se mantuvo significativa, HR 0.36, IC 95% NR), p< 0.001. La diferencia en la supervivencia se mantuvoentre las 67 pacientes que recibieron trastuzumab HR 0.56, p=0.083 y101 pacientes que no recibieron HR 0.53, p=0.033, antes de las biopsias de las metástasis.	

TABLA 7.7. Perfil de evidencia GRADE comparando expresión de receptores HER2 en biopsia de la lesión primaria con expresión de receptores HER2 en biopsia de las lesiones metastásicas (Serie de casos retrospectiva. MD Anderson Cancer Center; Niikura, 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecision	Otras consideraciones	HER2 negativo	Efecto		
Discordancia en receptor HER2 (Discordancia entre expresión del receptor HER 2 de la lesión primaria con el reportado en la biopsia de la lesión metastásica),proporción con HER 2 negativo en la lesión metastásica										
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	43/182(24%)	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Conversión a HER 2 negativo según tratamiento previo.Sin tratamiento antes de la biopsia										
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/40(10%)	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Conversión a HER 2 negativo según tratamiento previo.Quimioterapia adyuvante y trastuzumab										
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	35/131(26.7%)	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Conversión a HER 2 negativo según tratamiento previo.Quimioterapia y trastuzumab para metástasis										
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/11	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Supervivencia global , análisis univariado.HER 2 concordante versus HER2 discordante										
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	HR 0.47, p=0.003	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Supervivencia global, análisis multivariado ajustado por edad, estatus de menopausia, grado tumoral. HER 2 concordante versus HER2 discordante										
1	Estudio observacional	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	HR 0.39, p=0.001	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO

[1]Serie de casos retrospectiva. Total población HER 2 positiva con metástasis 947. Datos de estatus del receptor en biopsia de lsa metástasis disponibles para 182 pacientes.
NR: no reportado.

TABLA 7.8. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis"

Estudio:	HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis(22)
Tipo de estudio:	Metaanálisis
Autor y fecha de publicación:	Houssamiy cols., 2011
Fecha de búsqueda:	Agosto 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujerescon cancer demama HER2 positivo. Datos disponibles detumor primario y lesiones metastásicas	Reevaluación del estado de los receptores HER2 en biopsia de la recurrencia	Tasas de discordancia en receptores HER2del tumor primario y el tejido metastásico	26 estudios, 2520 pacientes. La proporción de pacientesHER2 positivo fue 26.1%.La edad mediana fue 52 años (RIQ 50.5-53). Solo 2 estudiosfueron prospectivos. Los autores recomiendan la realizaciónde estudios prospectivosque evalúen los puntos finales de interés clínico. Señalan los retos para extraer respuestas claras, incluyendo las limitaciones de estudios con pequeños tamaños de muestra, la mayoría retrospectivos, sin evaluación centralizada del receptor HER2.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Discordancia en receptor HER2	
			5.5%(IC 95%3.6%-8.5%). Análisisde sensibilidad5.23 %(IC 95% 3.48-7.77).	
			Discordancia en receptor HER2Según tipo de metástasis (27 estudios)	
			Únicamente metástasis a ganglios4.1 % (IC 95%2.4% -7.2%) Únicamente metástasis a distancia11.5% (IC 95% 6.9%-18.6%)	
			Análisis de supervivencia.Supervivencia globaldiscordancia en HER2	
			No reporta	

TABLA 7.9. Perfil de evidencia GRADE comparando expresión de receptores HER2 en biopsia de la lesión primaria con expresión de receptores HER2 en biopsia de las lesiones metastásicas. (Metaanálisis; Houssami, 2011)

Calidad de la evidencia						No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Discordancia HER2**	**Relativo (IC 95%)**		
Discordancia en la expresión del receptor HER2 entre la lesión primaria y la lesión metastásica									
26	Estudios observacionales[1]	No serio[2]	No seria	No seria	No seria	5.50%	(3.6% - 8.5%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en la expresión del receptor HER2 entre la lesión primaria y la lesión metastásica (análisis de sensibilidad, excluye 1 estudio datos extremos)									
26	Estudios observacionales[1]	No serio[2]	No seria	No seria	No seria	5.20%	(3.5%-7.8%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Calidad de la evidencia						No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Discordancia HER2**	**Relativo (IC 95%)**		
Discordancia en la expresión del receptor HER2 entre la lesión primaria y la lesión metastásica a distancia									
26	Estudios observacionales[1]	No serio[2]	No seria	No seria	No seria	11.50%	(6.9% - 18.6%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en la expresión del receptor HER2 entre la lesión primaria y la lesión metastásica a ganglio linfático									
26	Estudios observacionales[1]	No serio[2]	No seria	No seria	No seria	4.10%	(2.4% - 7.2%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en la expresión del receptor HER2 entre la lesión primaria y la lesión metastásica a ganglio linfático o a otros sitios de metástasis									
26	Estudios observacionales[1]	No serio[2]	No seria	No seria	No seria	3.30%	(2.0% - 5.6%)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]2 estudios prospectivos. Otros estudios retrospectivos, series de casos.
[2]Riesgo de sesgo dado por limitaciones metodológicas de estudios primarios, variabilidad entre sujetos en reporte de HER2 y variabilidad en la discordancia en la expresión de HER 2 entre estudios. Realizan análisis desensibilidad excluyendo estudio con datos extremos. Diferentesestudios muestranresultados consistentes identificando discrepancia entre tumor primario y lesiónde la recurrencia o metástasis.

TABLA 7.10. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer"

Estudio:	Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer(23)
Tipo de estudio:	Serie de casos
Autor y fecha de publicación:	Liedtkey cols., 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujerescon cancer demama metastásico. Datos disponiblessobre reevaluaciónde receptores. Excluyeron pacientes con Carcinoma ductal in situ como diagnóstico inicial, cáncer de mama bilateral y hombres con cáncer de mama	Reevaluación del estado de los receptores de estrógeno, progesterona yHER2 en biopsia de la recurrencia	Tasas de discordancia en receptoresdel tumor primario y el tejido metastásico	Analizarondatos de 789 pacientes tratadas en el MD Anderson Cancer Center. Desde Febrero 1990 a Julio de 2007.No se realizó análisisen laboratorio centralizado. Se evaluó recurrencia local, regional y a distancia. Marcadores repetidos para receptor de estrógenos en el 28.9%, progesterona 27.6% y HER 27.0%. Pacientes edad media 46.5 años. **Discordancia en receptores** Discordancia en receptor de estrógenos18.4%. Discordancia en receptores de progesterona40.3%. Discrepancia en receptores HER 213.6%. Concordancia en la expresión detriple receptornegativo con triple receptor no negativo76.2%. **Análisis de supervivencia**	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Seguimiento mediano desde el diagnóstico de la recurrencia 16.8 meses (rango 0-205.4 meses). Pacientes con concordancia en los 3 receptores tuvieron mayor tiempo de supervivencia post recurrencia que aquellos con receptores discordantes (43 meses versus 15.6 meses)	

TABLA 7.11. Perfil de evidencia GRADE comparando expresión de receptores hormonales y HER2 en biopsia de la lesión primaria con expresión de receptores hormonales y HER2 en biopsia de las lesiones metastásicas. (Serie de casos; Liedtke y cols., 2009)

Calidad de la evidencia							No de pacientes[1]	Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Reevaluación de receptores	Relativo (IC 95%)		
Tiempo mediano de supervivencia global post recurrencia, receptores concordantes (seguimiento mediano 16.8 meses)										
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	43 meses	(31.2- 52.0)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tiempo mediano de supervivencia global post recurrencia, receptores discordantes (seguimiento mediano 16.8 meses)										
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	15.6 meses	(11.6- 30.5)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tiempo mediano de supervivencia global post recurrencia, receptores positivos concordantes en el tumor primario y en la recurrencia										
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	45.1 meses	(37.1 -53.9)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tiempo mediano de supervivencia global post recurrencia, receptores triple negativosconcordantes en el tumor primario y en la recurrencia										
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	25.8 meses	(17.6 - 59.7)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores deestrógeno										
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	18.4%	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores de progesterona										
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	40.3%	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Discordancia en receptores HER 2										
1	Estudio observacional	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13.6%	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Triple receptor discordante n=55, concordante n=176.

NR: no reportado.

TABLA 7.12. Perfil de evidencia para reevaluación de receptores hormonales y HER2, estudio "Comparison of HER 2 and hormone receptor status between primary breast cancer and corresponding distant metastasis sites with double check assessment"

Estudio:	Comparison of HER 2 and hormone receptor status between primary breast cancer and corresponding distant metastasis sites with double check assessment(24)
Tipo de estudio:	Serie de casos(Póster)
Autor y fecha de publicación:	Frahm y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico	Reevaluación de receptores hormonales y HER2, compara lesión metastásica con lesión primaria	Cambio en el estado del receptor hormonal y HER2	Serie de casos retrospectiva. Compara el estado del receptor HER2 en la lesión metastásicaconel tumor primario en una reevaluación simultánea controlando sesgo de medición. Se analizaron 137 pacientes con biopsia que confirmó la recaída. Los resultados fueron interpretados según las guías de la ASCO. Los casos discordantes fueron evaluados con FISH. Los receptores hormonales se evaluaron mediante Inmunohistoquímica. No hay suficiente información para evaluar calidad del estudio.	No se aplica GRADE
			Discordancia	
			18 pares discordantes (13.1%).	
			Discordancia receptores hormonales	
			Tendencia a perder receptores hormonales.	
			Discordancia en receptores HER2	
			7 pares discordantes (5.1%) Tendencia a ganar (5 de 7).	

Terapia de primera línea en manejo de cáncer de mamametastastásico (terapia hormonal o quimioterapia)

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico	Cualquier quimioterapia	Cualquier terapia hormonal	Supervivencia libre deprogresion (8) Supervivencia global (8) Calidad de Vida (7) Toxicidad (7) Tasa de respuesta (6)

			Beneficio clinico (6)

TABLA 7.13. Perfil de evidencia para terapia de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama metastásico	Cualquier quimioterapia convencionalcomparada con cualquier terapia endocrina	1.Respuesta tumoral 2.Tiempo hasta la progresión 3.Tiempo hasta la falla al tratamiento 4.Supervivencia global 5.Toxicidad 6.Calidad de vida	Ofrecer terapia endocrina como primera línea de tratamiento para la mayoría de pacientes con cáncer de mama metastásicoreceptor de estrógenos positivo. Ofrecer quimioterapia como primera línea de tratamientoen pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivo, en quienes la enfermedadproduce amenaza inminente a la vida o requiererápido alivio de síntomaspor compromiso visceral, asegurando que las pacientesentienden yestán preparadaspara aceptar la toxicidad. Para pacientes con cáncer de mama metastásico receptor de estrógenos positivoque han sidotratadas con quimioterapia como terapia de primera línea, administrar terapia endocrinadespués de completar la quimioterapia.	**Revisión sistemática de la literatura**	
				Solamente un artículo fue evaluado en este tópico. Una revisión sistemática de alta calidad(Wilcken y cols.2006(26)) incluye 10 experimentos clínicoscomparando quimioterapia con terapia endocrina, el más reciente publicado en 1995,aún cuando en la revisiónde bases de datos Cochrane realizaron la búsqueda hasta Octubre 2006). La definición de quimioterapiaincluye cualquier quimioterapia citotóxica convencional con o sin factor estimulante de colonias pero excluyendo citoquinas, anticuerpos monoclonales y altas de dosis de quimioterapia requiriendo soporte de células madre. La terapia endocrina incluye anti estrógenos, andrógenos, inhibidores de aromatasa, progestágenosy ablación ováricao adrenal pero excluye corticoides cuando se administran solos. El análisisde la supervivencia global incluyó692 mujeres y no mostró diferenciassignificativasentre la quimioterapia y la terapia endocrinaHR0.94, IC 95% 0.79-1.12, p=0.5.La supervivencia a un año fue similarHR 1.03, IC 95% 0.74-1.43 y a 2 añosHR 0.98,IC 95% 0.72-1.34), sin diferencias significativas entre los comparadores. En términos de respuesta tumoral al tratamiento (n= 817	1++

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				pacientes) el análisis estadísticoestá a favor de la terapia endocrina RR 1.25, IC 95% 1.01-1.54, p=0.04) pero los 2 estudios más grandes que contribuyen al análisismuestran resultados en diferentes direcciones, la heterogeneidad es significativa y los resultados deben interpretarse con precaución. Sin embargo los medicamentos utilizados actualmente difieren significativamente de los utilizados en el estudio (datos de estudios publicados antes de 1995), estos resultados no reflejande manera precisa las comparaciones de los regímenes modernosde tratamiento. La opinión de los revisores podría llevar ala subestimación del beneficio de la terapia endocrina en la supervivencia. No se presentan datos sobre calidad de vida o eventos adversos pero de manera narrativa los revisoresindican que la mayoría de estudios con quimioterapia presentan mayores niveles de toxicidad (predominantemente nauseas, vómito y alopecia) pero no es claro en cual direcciónse afecta la calidad de vida porque los resultados son conflictivos. Los autores concluyeron que en las pacientes con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo, se recomiendacomo terapia de primera línea la terapia endocrinaa menos que se esté en presencia de enfermedad rápidamente progresiva.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 7.14. Perfil de evidencia para terapia de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico, estudio "Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone formetastatic breast cancer (Review)"

Estudio:	Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone formetastatic breast cancer (Review)(27)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática y metaanálisis

Autor y fecha de publicación:	Wilcken y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico	Quimioterapia comparada con terapia endocrina en primera línea de tratamiento	1.Supervivencia global 2.Tasa de respuesta 3.Calidad de vida 4.Toxicidad	Después de la actualización dela búsqueda de literatura en2006, se revisó nuevamente la evidencia publicada hasta septiembre de 2010 en Medline, Embase, la plataforma deregistro deexperimentos clínicos de OMS. En 7 años desde la publicación de 2003 los autores no encontraron nuevos estudios elegibles para incluir en la revisión. La actualización 2011, reporta los mismos resultados conocidos en 2003 y 2006. Los estudios elegibles fueron estudios viejos publicados entre 1963 y 1995 con pequeños tamaños de muestra, mediana de 70 pacientes y con calidad modesta. La terapia hormonal y la quimioterapia tienen efecto similar en la supervivencia. No se identificó un subgrupo de pacientes que tuviera mayor beneficio con una terapia respecto a la otra. Los eventos adversos se describen con mayor frecuencia en el grupo que recibe quimioterapia. Solo un estudio reportó calidad de vida. Basados en estos estudios no se pueden obtener conclusiones sobre calidad de vida. Las terapias endocrinas han variado considerablemente y han mejorado su efectividad en los últimos 10 años. Entendiendo que las prácticas en el manejo del cáncer de mama han cambiado, los autores de la revisión consideran que es improbable que se conduzcan estudios comparando la terapia endocrina sola con quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama metastásico .Los autores no esperan actualizar nuevamente esta revisión. Para la actualización de la guía colombiana los evaluadores de calidad metodológica de los artículos consideran importante realizar la evaluación de la evidencia de esta revisión con el sistema GRADE aún cuando fue calificada por revisores de NICE previamente.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 7.15. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal sola con quimioterapia sola en tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico (Actualización Cochrane; Wilcken y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparacionesindirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia endocrina	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad global (Estudios calidad A (Taylor 1986))												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Muy seria[1]	Ninguna	68/99 (68.7%)	69/95 (72.6%)	OR 0.84 (0.61 - 1.16)	4 menos por 100 (de 11 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global (Estudios calidad B (ANZBCTG 1986; Priestman 1978))												
2	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	135/160 (84.4%)	133/158 (84.2%)	OR 1.02 (0.81 - 1.29)	0 más por 100 (de 3 menos a 3 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparacionesindirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia endocrina	Quimioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad global (Estudios calidad D (Clavel 1982,Dixon 1992,Tashiro 1990))												
3	Ensayos aleatorizados	Serio[4]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna	58/94 (61.7%)	54/86 (62.8%)	OR 0.89 (0.59 - 1.34)	3 menos por 100 (de 13 menos a 7 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global (Todos los estudios Taylor 1986, ANZBCTG 1986; Priestman 1978, Clavel 1982,Dixon 1992,Tashiro 1990)												
6	Ensayos aleatorizados	Serio[4,6]	Seria[7]	No serias	Seria[1]	Ninguna	268/353 (75.9%)	256/339 (75.5%)	OR 0.94 (0.79 - 1.12)	1 menos por 100 (de 5 menos a 2 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad global (ANZBCTG 1986,Clavel 1982,Dixon 1992,Priestman 1978,Tashiro 1990,Taylor 1986)												
6	Ensayos aleatorizados	Serio[4,6]	Seria[7]	No serias	No seria[1]	Ninguna	268/353 (75.9%)	256/339 (75.5%)	HR 0.94 (0.79 - 1.12)	2 menos por 100 (de 8 menos a 4 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta tumoral (Todos los estudios Abe 1995,ANZBCTG 1986,Clavel 1982,Dixon 1992,Goldenberg 1975,Priestman 1978,Rosner 1974,Tashiro 1990, Taylor 1986)												
9	Ensayos aleatorizados	Serio[6]	Seria[8]	No serias	No seria	Ninguna	160/447 (35.8%)	118/427 (27.6%)	OR 1.42 (1.06 - 1.90)	8 más por 100 (de 1 más a 14 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANT

[1]IC 95% no muestra diferencia. Amplitud del intervalo muestra beneficio apreciable. Tamaño de muestra limitado afecta el poder del estudio para encontrar diferencias.
[2]Riesgo de sesgo moderado descrito por revisores Cochrane. Asignación aleatoria enmascarada (sobres cerrados).
[3]IC 95% no muestra diferencia. Amplitud del intervalo muestra daño considerable. Tamaño de muestra limitado afecta el poder del estudio para encontrar diferencias.
[4]Insuficiente información para evaluar calidad de la asignación aleatoria y enmascaramiento.
[5]IC 95% no muestra diferencia. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio y daño considerable. Tamaño de muestra limitado afecta el poder del estudio para encontrar diferencias.
[6]1 estudio adecuada calidad, 2 estudios con riesgo de sesgo y 3 estudios con insuficiente información para evaluar calidad de aleatorización.
[7]Hay heterogeneidad entre los estudios: I^2=46%.
[8]Hay heterogeneidad entre los estudios. P (0.001); I^2=68%

Terapia hormonal de primera línea en manejo de cáncer de mamametastastásico (inhibidores de aromatasa o tamoxifeno)

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
pacientes posmenopausicas con cáncer de mama metastasico receptor hormonal positivo	Inhibidores de aromatasa	tamoxifeno	Supervivencia libre deprogresion (8) Supervivencia global (8) Tasa de respuesta (6) Beneficio clinico (6)

			Calidad de Vida (7) Toxicidad Grado 3 y 4 (7) Toxicidad Grado 2 y 3 (6)

TABLA 7.16. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Guía: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1)
Autor y fecha de publicación: National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda: Julio de 2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama metastásico	Inhibidores de aromatasa Fulvestrant tamoxifeno Progestágenos Testosterona Ablación ovárica Agonistas LHRH Comparación entre ellos	1.Tiempo hasta progresion 2.Supervivencia global 3.Toxicidad 4.Calidad de vida 5.Tasa de respuesta	Mujeres posmenopáusicas Ofrezca un inhibidor de aromatasa esteroideoo no esteroideo a: • Mujeres posmenopáusicas con receptor hormonal positivo y sin historia previa de terapia hormonal. • Mujeres posmenopáusicas con receptor hormonal positivo tratadas previamente con tamoxifeno. Mujeres premenopáusicas Ofrecer tamoxifeno y terapia de supresión ovárica como primera línea de tratamiento a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo que no han recibido tratamiento previo con tamoxifeno. Ofrecer supresión ováricaa mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor	**Evidencia para mujeres pre y posmenopáusicas**	
				La evidencia comprende una guía (Eisen y cols., 2004(28)), 5 revisiones sitemáticas (Mauri y cols.,2006(29); Gibson y cols., 2007(30); Ferretti y cols., 2006(31), Klijn y cols., 2001 (32) y Crump y cols., 1997(33)), 5 experimentos clínicos aleatorizados (Chia y cols., 2008(34), Mouridsen y cols., 2007(35), Taylor y cols., 1998(36), Klijn y cols., 2000(37) y Goss y cols., 2007(38)), un análisis de datos agrupados de experimentos clínicos (Howell y cols., 2005(39)) y un estudio comparativo pequeño de baja calidad (Catania y cols., 2007(40)).	
				Evidencia en mujeres posmenopáusicas	
				La mayoría de las publicaciones son de buena y moderada calidad, aunque la guía revisó resúmenes no publicados. La evidencia de buena calidad muestra un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión con una reducción cercana al 13% en el riesgo de muerte con el uso de inhibidores de aromatasa. No se ha demostrado que un inhibidor de aromatasa sea superior a otro en este aspecto. La evidencia es muy limitada para mostrar que existan diferencias significativas en calidad de vida con inhibidores de aromatasa y la terapia estándar; sin embargo hay más síntomas gastrointestinales y oleadas de calor con inhibidores de aromatasa comparado con terapia endocrina	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de evidencia[1]
			hormonal positivo quienes han recibido tratamiento previo con tamoxifeno y presentaron progresión de la enfermedad.	estándar pero con menor frecuencia de reportes de sangrado vaginal y eventos trombóticos.	
				Mujeres premenopáusicas	
				En las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico no se encontraron diferencias significativas en la respuesta tumoral o en la supervivencia entre la ablación ovárica y el tamoxifeno como primera línea de terapia. Una revisión sistemática de moderada calidad (Klijn y cols.,2001(32)) y un metaanálisis de 4 experimentos clínicos concluye que la terapia combinada de tamoxifeno con agonista LHRH, Buserelin o Goserelin produce resultados significativos en la respuesta tumoral, reducción del riesgo de muerte (~22%) y progresión de la enfermedad (~30%) comparada con la monoterapia con agonista LHRH. La falta de detalles metodológicos sugiere ser cautos en la interpretación de estos resultados. Un experimento clínico (Klijn y cols., 2000(37)) comparó Buserelin solo con tamoxifeno solo con los 2 agentes combinados. La terapia combinada mejora de manera significativa la supervivencia a 5 y 7 años. Un segundo experimento (Taylor y cols., 1998(36)) comparó Goserelin con ablación ovárica. No se encontraron diferencias significativas para tasa de respuesta y supervivencia. El estudio fue terminado prematuramente por dificultades en el reclutamiento de pacientes probablemente por temor a quedar asignadas a tratamiento quirúrgico. Los autores concluyen que ambas opciones podrían ser razonables.	1++

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 7.17. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "Aromatase Inhibitor Versus Tamoxifen in Postmenopausal Woman With Advanced Breast Cáncer: A Literature-Based Meta-Analysis"

Estudio:	Aromatase Inhibitor Versus Tamoxifen in Postmenopausal Woman With Advanced Breast Cáncer: A Literature-Based Meta-Analysis(41)
Tipo de estudio:	Metanálisis
Autor y fecha de publicación:	Xu y cols., 2011
Fecha de búsqueda	Diciembre de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado	Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo.	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta clínica 2.Beneficio clínico Objetivo secundario 1.Supervivencia global 2.Toxicidad	El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de los inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. Solo se incluyeron ensayos clínicos, excluyendo los escenarios de neoadyuvancia y adyuvancia. Se incluyeron 6 estudios (2657 pacientes): Paridaens 2008, Mouridsen 2004, Paridaens 2003 (fase II), Alfredo 2003, Nabholtz 2000 y Bonneterre 2000. Limitaciones del metaanálisis: la extracción de los datos se realizó de los estudios publicados y no de datos de pacientes individuales. Esto podría tender a sobreestimar el beneficio del tratamiento	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Tasa de respuesta global	
			OR 1.56, 1.17-2.07.33% versus 24.9% (estadísticamente significativo). Subgrupo receptor hormonal positivo OR 1.41, 0.57-3.51. 58.4% versus 57.2% (estadísticamente significativo).	
			Supervivencia global	
			OR 1.95, 0.88-4.3 (estadísticamente no significativo).	
			Seguridad	
			Las pacientes que recibieron inhibidores de aromatasa tienen una reducción del riesgo de eventos tromboembólicos del 53% OR 0.47, 0.2 -0.77y reducción del riesgo de sangrado vaginal en un 70% OR 0.30, 0.16-0.56. El estudio no reporta diferencias en el riesgo de presentar oleadas de calor, náuseas ni dolor óseo pero la calidad de la evidencia es limitada.	

TABLA 7.18.Perfil de evidencia GRADE comparando terapia hormonal con Inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas (Metanálisis; Xu y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ihnibidores de aromatasa	tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de respuesta global (Porcentaje de pacientes quienes han tenido respuesta parcial o respuesta completa.)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ihnibidores de aromatasa	tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
6[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	No serias	Ninguna	436/1323 (33%)	330/1327 (24.9%)	OR 1.56 (1.17 - 2.07)	9 más por 100 (de 3 más a 16 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta global subgrupo receptor hormonal positivo (Porcentaje de pacientes quienes han tenido respuesta parcial o respuesta completa.)												
3[3]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[4]	No serias	Seria[5]	Ninguna	295/505 (58.4%)	301/526 (57.2%)	OR 1.41 (0.57 - 3.51)[5]	8 más por 100 (de 14 menos a 25 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Beneficio clínico (Proporción de pacientes en cada brazo que presentan respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable.)												
6[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[6]	No serias	No serias	Ninguna	791/1323 (59.8%)	654/1327 (49.3%)	OR 1.70 (1.24 - 2.33)	13 más por 100 (de 5 más a 20 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de progresión – no reportada												
							NR	NR	NR	NR	NR	CRIÍTICO
Supervivencia global (Tiempo desde la fecha de la asignación aleatoria a la fecha de la muerte o a la fecha del último seguimiento en pacientes censurados de acuerdo con criterios OMS.)												
3[7]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[8]	No serias	Seria[9]	Ninguna	516/756 (68.3%)	443/760 (58.3%)	OR 1.95 (0.88 - 4.3)	15 más por 100 (de 3 menos a 27 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Oleadas de calor (National Cáncer Institute common toxicity criteria)												
6[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[10]	No serias	Seria[5]	Ninguna	NR	NR	OR 0.99 (0.7 - 1.4)[5]	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Nauseas (National Cáncer Institute common toxicity criteria)												
5	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[11]	No serias	Seria[5]	Ninguna	NR	NR	OR 1.06 (0.72 - 1.55)[5]	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Dolor óseo (National Cáncer Institute common toxicity criteria)												
5	Ensayos	No	No seria	No serias	No serias[5]	Ninguna	NR	NR	OR 0.99	NC	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ihnibidores de aromatasa	tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados	serio							(0.81 - 1.22)		ALTA	
Sangrado vaginal (National Cáncer Institute common toxicity criteria)												
4	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No serias	Ninguna	NR	NR	OR 0.30 (0.16 - 0.56)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos tromboembólicos (National Cáncer Institute common toxicity criteria)												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No serias	Ninguna	NR	NR	OR 0.47 (0.28 - 0.77)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Calidad de vida – No reportado												

[1]6 estudios, 2650 pacientes. Paridaens 2008, Mouridsen 2004, Paridaens 2003, Alfredo 2003, Nabholtz 2000, Boneterre 2000.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p=0.04. I^2=58.1%. Modelo de efectos aleatorios. Estudio Boneterre 2000, Nabholtz 2000 y Alfredo 2003 no mostraron diferencias, tenían resultados imprecisos pero el límite superior del IC 95% mostró beneficio apreciable. Estudios Paridaens 2003, Mouridsen 2004 y Paridaens 2008 mostraron beneficio a favor de inhibidores de aromatasa.
[3]3 estudios 1031 pacientes. Paridaens 2008, Mouridsen 2004, Paridaens 2003.
[4]Prueba de heterogeneidad valor p=0.0001. I^2=89.4%. Modelo de efectos aleatorios. Estudio Paridaens 2003 y 2008 mostraron beneficio a favor de inhibidores de aromatasa. Muoridsen 2004 no mostró beneficio.
[5]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable y apreciable beneficio.
[6]Prueba de heterogeneidad valor p=0.005. I^2=70.2%. Modelo de efectos aleatorios. Estudio Boneterre 2000 y Parridaens 2008 no mostraron diferencias, resultados imprecisos. Límite superior del IC 95% muestra apreciable beneficio. Estudios Nabholtz 2000, Alfredo 2003, Paridaens 2003 y Mouridsen 2004 mostraron beneficio a favor de inhibidores de aromatasa.
[7]3 estudios 1516 pacientes. Paridaens 2008, Mouridsen 2004, Alfredo 2003
[8]Prueba de heterogeneidad valor p< 0.0001. I^2=89.6%. Modelo de efectos aleatorios.
[9]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[10]Prueba de heterogeneidad valor p 0.006. Modelo de efectos aleatorios.
[11]Prueba de heterogeneidad valor p 0.009. Modelo de efectos aleatorios.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 7.19. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women Cochrane Database of Systematic Reviews"

Estudio:	Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women Cochrane Database of Systematic Reviews(42)
Tipo de estudio:	Metanálisis
Autor y fecha de publicación:	Gibson y cols., 2009
Fecha de búsqueda	Junio de 2008

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado	Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo. Describe resultados en segunda línea	Objetivo primario 1.Supervivencia global Objetivo secundario 1.Supervivencia libre de progresión 2.Tasa de respuesta clínica 3.Toxicidad 4.Calidad de vida	La guía NICE 2009 incluyó el metaanálisis de Gibson y cols., 2007(publicación 1)(30).Con reimpresión 2009. La actualizaciónse publicóen 2009. La primera revisión incluyó estudios publicados hasta Septiembre 29 de 2005 (30 estudios, 25 considerados para el análisis principal, 9416 mujeres). La actualización cerró la búsqueda el 30 de Junio de 2008 (37 estudios, 31 incluidos en el análisis principal, 11403 mujeres). El metanaálisis compara inhibidores de aromatasa con otras terapias (no inhibidores de aromatasa), inhibidores de aromatasa con tamoxifeno en primera línea de tratamiento e inhibidores de aromatasa como terapia de segunda línea comparada con cualquier otra terapia.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Comparación inhibidores de aromatasa con tamoxifeno	
			Doce estudios,3746 mujeres. No se incluyeron estudios con tratamientos combinados para primera línea ni manejo para segunda línea. Tres estudioscon datos para analizar supervivencia global,4 estudios con datospara supervivencia libre de progresion,11 estudios con información sobre tasa de respuesta objetiva y 9 con datos de beneficio clínico	
			Supervivencia global	
			HR 0.99, IC 95% 0.86-1.14 (estadísticamente no significativo)	
			Supervivencia libe de progresión	
			HR 0.78, IC 95% 0.71-0.86 (estadísticamente significativo)	
			Beneficio clínico	
			OR 0.69, IC 95% 0.51-0.92. Comparación tamoxifeno, Inhibidores de aromatasa. El beneficio clínico se reduce en un31%con tamoxifeno comparado con Inhibidores de aromatasa. I^2=68%.	
			Respuesta objetiva	
			OR 0.77, IC 95% 0.59-1.00)Comparación tamoxifeno, inhibidores de aromatasa. I^2=62%.	

TABLA 7.20.Perfil de evidencia GRADE compara terapia hormonal con inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Gibson y cols., 2009-actualización 2008)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidor de aromatasa	tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	0.99 (0.86 - 1.14)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad)												
4[3]	Ensayos aleatorizados	Serio	No seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	0.78(0.71 - 0.86)[4]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Beneficio clínico evaluable (Respuesta objetiva: respuesta parcial o completa más enfermedad estable por más de 24 semanas).												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidor de aromatasa	tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
3052 pacientes[5]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[6]	No serias	No seria	Ninguna	887/1629 (54.5%)[7]	1101/1623 (67.8%)	OR 0.69 (0.51 - 0.92)[6]	9 menos por 100 (de 2 menos a 16 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Respuesta objetiva evaluable (Respuesta objetiva: respuesta parcial o completa)												
3503 pacientes[8]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[9]	No serias	No seria[10]	Ninguna	496/1761 (28.2%)[8]	585/1742 (33.6%)	(OR 0.77 (0.59 - 1.00)[7,10]	6 menos por 100 (de 11 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]Gale 1994 (aminoglutetimide). Thuerlimann 1997(Fadrozol)y Boneterre 2001(Anastrazol)como terapia de primera línea.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p<0.67.Modelode efectos fijos. I^2=0%.
[3]Gale 1994 (Aminoglutetimide).Thuerlimann 1997 (Formestane). Boneterre 2001(Anastrazol). Mouridsen 2001(Letrozol).4Prueba de heterogeneidad valor p=0.29. I^2 19%.Modelo de efectos fijos. EstudioAnastrozol (Bonneterre 2001) y Letrozole (Mourisden 2001) fueron estadísticamente significativos, reducenen riesgo de recaída18% and 30%, respectivamente.
[5]Datos de beneficio clínico disponibles para 3052mujeres evaluables.
[6]Prueba de heterogeneidad valor p=0.002. Modelo de efectos aleatorios I^2=68%.
[7]Compara tamoxifenoversus Inhibidor de aromatasa. OR<1 indica que beneficio está a favor de Inhibidor de aromatasa.
[8]Datos de respuesta objetiva disponibles para 3503 mujeres evaluables.
[9]Prueba de heterogeneidad valor p=0.003.Modelo de efectos aleatorios I^2=62%.
[10]El IC 95% muestra que no hay efecto pero la amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 7.21.Perfil de evidencia GRADE Compara terapia hormonal con inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Gibson y cols, 2007-reimpresión 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	tamoxifeno	Inhibidor de la aromatasa	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.96 (0.81 - 1.13)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad)												
3[3]	Ensayos aleatorizados	Seria[4]	No seria[5]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.78 (0.70 - 0.86)[5]	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Beneficio clínico evaluable (Respuesta objetiva: respuesta parcial o completa más enfermedad estable por más de 24 semanas).												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	tamoxifeno	Inhibidor de la aromatasa	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
3036 pacientes[6]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[7]	No serias	No seria	Ninguna	816/1521 (53.6%)	928/1512 (61.4%)[8]-	OR 0.70 (0.51 - 0.97)[7]	9 menos por 100 (de 1 menos a 17 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Respuesta objetiva evaluable (Respuesta objetiva: respuesta parcial o completa)												
3287 pacientes[9]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[10]	No serias	Seria[11]	Ninguna	92/1653 (5.6%)	173/1634 (10.6%)[8]	OR 0.81 (0.62 - 1.06)[10]	1 menos por 100 (de 2 menos a 0 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Beneficio clínico (pacientes aleatorizadas Análisis por intención a tratar. Respuesta objetiva: respuesta parcial o completa más enfermedad estable por más de 24 semanas)												
8[12]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[13]	No serias	Seria[11]	Ninguna	816/1603 (50.9%)	928/1607 (57.7%)[8]	OR 0.75 (0.55 - 1.02)[13]	7 menos por 100 (de 15 menos a 0 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Respuesta objetiva (pacientes aleatorizadas. Análisis por intención a tratar(Respuesta objetiva: respuesta parcial o completa)												
10[14]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[10]	No serias	Seria[11]	Ninguna	92/1751 (5.3%)	137/1754 (7.8%)[8]	OR 0.85 (0.65 - 1.11)[10,11]	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]2 estudios. 1242 pacientes .Bonneterre 2001, anastrazol como primera línea. Thuerlimann 1966, fadrozol como terapia de primera línea.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p=0.76.Modelo de efectos fijos. I^2 0%. Estudios de Bonneterre 2001 y Thuerlimann 1996, no mostraron diferencias en supervivencia global cuando se comparan con tamoxifeno.
[3]Thuerlimann 1997 (formestane). Boneterre 2001(anastrazol). Mouridsen 2001(letrozol).
[4]Riesgo de sesgo en estudio de Thuerlimann 1997.No es clara la asignación aleatoria .Limitaciones en tamaño de muestra.
[5]Prueba de heterogeneidad valor p=0.18. I^2 42%.Modelo de efectos fijos. Estudio Thuerlimann 1997 no mostró diferencias. Estudio Bonneterre 2001 mostró beneficio de anastrazol. Mouridsen 2001 mostró beneficio de letrozol. Heterogeneidad clínica entre estudios.
[6]Datos de beneficio clínico disponibles para 3036 mujeres evaluables.
[7]Prueba de heterogeneidad valor p=0.00098.Modelo de efectos aleatorios I^2 71%.
[8]Compara tamoxifeno versus Inhibidor de aromatasa. OR < 1 indica que beneficio está a favor de inhibidor de aromatasa
[9]Datos de respuesta objetiva disponibles para 3287 mujeres evaluables.
[10]Prueba de heterogeneidad valor p=0.001.Modelo de efectos aleatorios I^2 61%.

[11]El IC 95% muestra que no hay efecto pero la amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[12]8 estudios. Aminoglutetimida:Alonso Muñoz 1988. Powles 1984. (no diferencias). Formestane: Perez Carrion (no diferencias). Anastrazol: Bonneterre 2001 (no diferencias) Milla Santos 2003 (beneficio de anastrazol). Exemestane: Paridaens 2003 (no diferencias). Fadrozole:Thuerlimann 1996 (no diferencias). Letrozol: Mouridsen 2001 (beneficio de letrozol).
[13]Prueba de heterogeneidad valor p=0.00057.Modelo de efectos aleatorios. I^2 73%.
[14]10 estudios. Aminoglutetimida:Alonso Muñoz 1988. Powles 1984. Roses 1986 (no diferencias). Formestane: Perez Carrion 1994 (no diferencias). Anastrazol: Bonneterre 2001 (no diferencias) Milla Santos 2003 (no diferencias). Exemestane: Paridaens 2003 (beneficio de exemestane). Fadrozole:Thuerlimann 1996. Falkson 1996 (no diferencias). Letrozol: Mouridsen 2001 (beneficio de letrozol).
NR: no reportado.

TABLA 7.22. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno),estudio "Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast"

Estudio:	Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer(43)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática
Autor y fecha de publicación:	Riemsma y cols., 2011
Fecha de búsqueda	Enero de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo con o sin expresión de HER2 con cáncer de mama avanzado	Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo Comparación indirecta de inhibidores de aromatasa entre sí	1.Supervivencia global 2.Supervivencia libre de progresión 3.Tiempo hasta progresión 4.Tasa de respuesta 5.Eventos adversos 6.Calidad de vida	Se incluyeron experimentos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de letrozol, anastrazol y exemestane como primera línea de tratamiento para mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo con cáncer de mama avanzado o metastásico. La búsqueda se realizó en Medline, Embase, CDSR, CENTRAL, DARE y HTA. Los autores realizaron evaluación de calidad de los estudios para propósitos descriptivos. Cuatro estudios alcanzaron los criterios de inclusión (Bonneterre 2000, Nabholtz 2000, Paridaens 2008 y Mouridsen 2007-P025).Los autores consideraron que no era posible realizar el metaanálisis por lo que presentan descripción narrativa de los resultados de los diferentes estudios. No se aplica herramienta GRADE. **Comparaciones indirectas. Tasa de respuesta objetiva[1]** Los supuestos básicos para el metaanálisis en cadena basado en comparaciones indirectas no se cumplieron (homogeneidad, similaridad y consistencia). Estos resultados deben ser interpretados con precaución. Se requieren comparaciones cabeza a cabeza entre anastazol, letrozol y exemestane en la primera línea de manejo de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. Letrozol versus tamoxifeno OR 0.56, IC 95% 0.42-0.76 (estadísticamente significativo). Anastrazol versus tamoxifeno OR 0.95, IC 95% 0.72-1.24 (estadísticamente no significativo). Anastrazol versus letrozol OR 1.68, IC 95% 1.1.2-2.52 (estadísticamente significativo). Exemestane versus tamoxifeno OR 0.54, IC 95% 0.3-0.83 (estadísticamente significativo). Exemestane versus letrozol OR 0.96, IC 95% 0.57-1.62 (estadísticamente no significativo). Exemestane versus anastrazol OR 0.57, IC 95% 0.35-0.95 (estadísticamente significativo).	No se aplica GRADE. Estudio realiza síntesis narrativa de resultados de los diferentes estudios. La calidad es baja.

[1]OR< 1 indica mayor probabilidad de mayor respuesta con el tratamiento versus el comparador.

TABLA 7.23.Perfil de evidencia. Revisión sistemática de la literatura estudios que comparan inhibidores de aromatasa con tamoxifeno, en primera línea para cáncer de mama avanzado o metastásico, mujeres posmenopáusicas (Revisión sistemática; Riemsma y cols., 2011)

Estudios	Diseño	No de pacientes		Efecto	Importancia
		Inhibidores de aromatasa	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global					
Boneterre 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	HR 0.94 (IC 95% 0.79, NR)	CRÍTICO
Supervivencia global					
Nabholtz 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	HR 1.02 (IC95% 0.81, NR)	CRÍTICO
Supervivencia global					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	HR 1.13 (IC 95% 0.85-1.50)	CRÍTICO
Supervivencia global					
P025. Mouridsen 2007	Experimento clínico cruzado	letrozol	tamoxifeno	HR 0.96 (IC 95% 0.84 -1.1.09)	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión					
Boneterre 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	No reportado	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión					
Nabholtz 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	No reportado	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	HR 0.87(IC 95% 0.70-1.08)	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión					
P025. Mouridsen 2007.	Experimento clínico cruzado	letrozol	tamoxifeno	No reportado	CRÍTICO
Tiempo hasta progresión					
Boneterre 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	HR 1.01 (IC95% 0.87 -NR)	CRÍTICO
Tiempo hasta progresión					
Nabholtz 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	HR 1.42 (IC95% 1.15 -NR)	CRÍTICO
Tiempo hasta progresión					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	No reportado	CRÍTICO
Tiempo hasta progresión					
P025. Mouridsen 2007	Experimento clínico cruzado	letrozol (9.4 meses)	tamoxifeno (6 meses)	HR 0.70 (IC95% 0.60-0.82)	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva					
Boneterre 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	RR 0.81 (IC95% 0.52-1.25)	IMPORTANTE
Tasa de respuesta objetiva					
Nabholtz 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	RR 0.99 (IC95% 0.80-1.23)	IMPORTANTE
Tasa de respuesta objetiva					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	RR 0.68 (IC95% 0.53-0.89)	IMPORTANTE
Tasa de respuesta objetiva					
P025. Mouridsen 2007.	Experimento clínico	letrozol (32%)	tamoxifeno (21%)	RR 0.65 (IC95% 0.52-0.82)	IMPORTANTE

Estudios	Diseño	No de pacientes		Efecto	Importancia
		Inhibidores de aromatasa	Tamoxifeno	Relativo (IC 95%)	
Calidad de vida					
Boneterre 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	No reportado	CRÍTICO
Calidad de vida					
Nabholtz 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	No reportado	CRÍTICO
Calidad de vida					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	No reportado	CRÍTICO
Calidad de vida					
P025. Mouridsen 2007.	Experimento clínico	letrozol	tamoxifeno	p<0.0001[1]	CRÍTICO
Muerte por eventos adversos					
Boneterre 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	RR 3.21 (IC 95% 0.34-30.58)	CRÍTICO
Muerte por eventos adversos					
Nabholtz 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	RR 1.13 (IC 95% 0.38-3.31)	CRÍTICO
Artralgias					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	RR 2.33 (IC 95% 1.07 -5.11)	IMPORTANTE
Artralgias					
P025. Mouridsen 2007.	Experimento clínico	letrozol	tamoxifeno	RR 1.07 (IC 95% 0.75 -1.54)	IMPORTANTE
Dolor óseo					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	RR 0.92 (IC 95% 0.60 -1.41)	IMPORTANTE
Dolor óseo					
P025. Mouridsen 2007.	Experimento clínico	letrozol	tamoxifeno	RR 1.05 (IC 95% 0.77 -1.45)	IMPORTANTE
Oleadas de calor					
Boneterre 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	RR 1.39 (IC 95% 1.03-1.89)	IMPORTANTE
Oleadas de calor					
Nabholtz 2000	Experimento clínico	anastrazol	tamoxifeno	RR 1.04 (IC 95% 0.76 -1.42)	IMPORTANTE
Oleadas de calor					
Paridaens 2008	Experimento clínico	exemestane	tamoxifeno	RR 0.88 (IC 95% 0.58-1.35)	IMPORTANTE
Oleadas de calor					
P025. Mouridsen 2007.	Experimento clínico	letrozol	tamoxifeno	RR 1.17 (IC 95% 0.83-1.64)	IMPORTANTE

[1]Mayor calidad de vida ajustada por supervivencia para pacientes con letrozol (2.5-meses de ventaja)

TABLA 7.24. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "An indirect comparison of aromatase inhibitors in the first line treatment of pos menopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer"

Estudio:	An indirect comparison of aromatase inhibitors in the first line treatment of pos menopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer (44)
Tipo de estudio:	Revisión sistemática
Autor y fecha de publicación:	Kleijnen y cols., 2010. Póster.
Fecha de búsqueda	Enero de 2009

TABLA 7.25.Perfil de evidencia GRADE de comparaciones indirectas anastrazol versus letrozol en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas (Kleijnen y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Anastrazol	Letrozol	Relativo (IC95%)		
Supervivencia global											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.08 (0.87 - 1.32)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresion/tiempo hasta progresión											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.22 (0.96 - 1.54)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 1.68 (1.12 - 2.52)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]Todas las comparaciones son indirectas.
NR: no reportado.

TABLA 7.26.Perfil de evidencia GRADE de comparaciones indirectas exemestane versus letrozol en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Kleijnen y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Exemestane	Letrozol	Relativo (IC95%)		
Supervivencia global											

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Exemestane	Letrozol	Relativo (IC95%)		
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.18 (0.86 - 1.61)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresion-Tiempo hasta progresión											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.24(0.95 - 1.62)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.96 (0.57 - 1.62)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]Todas las comparaciones son indirectas.
NR: no reportado.

TABLA 7.27.Perfil de evidencia GRADE comparaciones indirectas exemestane versus anastrazol en primera línea para cáncer de mama metastásico, mujeres posmenopáusicas. (Kleijnen y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Exemestane	Anastrazol	Relativo(95% CI)		
Supervivencia global											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.10 (0.79 - 1.52)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresion-Tiempo hasta progresión											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.02 (0.79 - 1.35)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva											
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	Muy serias[1]	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.57 (0.35 - 0.95)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]Todas las comparaciones son indirectas.
NR: no reportado.

TABLA 7.28. Perfil de evidencia para terapia hormonal de primera línea en el manejo de cáncer de mama mestastásico (inhoibidores de aromatasa o tamoxifeno), estudio "Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer"

Estudio:	Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer(45)
Tipo de estudio:	Ensayo clínico Fase III
Autor y fecha de publicación:	Baselga y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado quienes presentaron recurrencia o progresión recibiendo tratamiento con inhibidores de aromatasa no esteroideos, como terapia adyuvante o en el manejo de la enfermedad avanzada (o ambas)	Exemestane más everolimiius comparado con exemestane más placebo	Objetivo Primario 1.Supervivencia libre de progresión Objetivo secundario 1.Supervivencia global 2.Tasa de respuesta 3.Seguridad	Ensayo clínico con aleatorización 2:1,estudiaron 724 pacientes receptor hormonal positivo,HER2 negativo, con cáncer de mama avanzado. Grupo exemestane más everolimus, n=485. Grupo exemestane más placebo, n= 239. El estudio fue terminado tempranamente después del primer análisis interino planeadoal alcanzar el punto final primariocon359 eventosde los 528 estimados. Las pacientes tenían TAC o RM de tórax, abdomen y pelvisal ingreso al estudio y cada 6 semanas, hasta la progresión de la enfermedad. Todas las imágenes diagnósticas se remitían para evaluación por un comité centralde radiología. Las pacientes que descontinuaron cualquiera de los tratamientos por motivos diferentes a la progresión de la enfermedad cumplían el mismo protocolo de seguimiento con imágenes diagnósticas hasta la progresión de la enfermedad.Estos resultados de la evaluación central podrían sobreestimar el beneficio de everolimus. No se tiene información sobreel efecto del everolimusen la supervivencia global.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia libre de progresión	
			Análisis del investigador local HR 0.43,IC 95% 0.35-0.54, p<0.001 (6.9 meses y 2.8 meses, respectivamente, favoreciendo el grupo con everolimus). Los datos fueron confirmados por elequipo deevaluación central, HR 0.36, IC 95% 0.27-0.47, p<0.001;con 6 meses de ganancia en lasupervivencia libre de progresión con la terapia con everolimus más exemestane (10.6 mesesversus 4.1 meses).	
			Eventos adversos	
			Los eventos adversos grado 3 y 4 más comunes fueron estomatitis (8% en el grupo everolimus más exemestane versus 1% en exemestane más placebo), anemia (6% versus <1%),disnea (4% versus 1%), hiperglicemia (4% versus 1%), fatiga (4% versus 1%) y neumonitis (3% versus 0%)	
			Calidad de vida	
			El estudio no mostró diferencias en tiempo hasta deterioro delestado funcional por ECOG ni en tiempo hasta deterioro de la calidad de vida.	

TABLA 7.29.Perfil de evidencia GRADE comparación everolimus más exemestane con exemestane más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado que presentan recurrencia o progresión con inhibidores de aromatasa no esteroideos. (Baselga y cols., 2012)

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Everolimus más Exemestane	Exemestane más placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión (Evaluación por comité central de radiología – independiente)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	114/485 (23.5%)	104/239 (43.5%)	HR 0.36 (0.27 - 0.47)	25 menos por 100 (de 20 menos a 29 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión, tiempo mediano libre de progresión, meses (Evaluación por comité central de radiología – independiente)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	10.6	4.1	NA	NA	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Respuesta completa (Evaluación por comité central de radiología – independiente)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/485 (0%)	0/239 (0%)	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Respuesta parcial (Evaluación por comité central de radiología – independiente)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(7.0%)	(0.4%)	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Enfermedad estable (Evaluación por comité central de radiología – independiente)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(74.6%)	(64.4%)	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Respuesta objetiva (Evaluación por comité central de radiología – independiente)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(7.0%)	(0.4%)	NR	NR	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (Evaluación local)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	202/485 (41.6%)	157/239 (65.7%)	HR 0.43 (0.35 - 0.54)	29 menos por 100 (de 22 menos a 34 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión, tiempo mediano libre de progresión, meses (Evaluación local)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	6.9	2.8	NA	NA	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta completa (Evaluación local)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/485 (0%)	0/239 (0%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Respuesta parcial (Evaluación local)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Everolimus más Exemestane	Exemestane más placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(9.10%)	(0.4%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Enfermedad estable (Evaluación local)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(70.1%)	(58.6%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Respuesta objetiva (Evaluación local)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	(9.5%)	(0.4%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

[1]El 37% de pacientes del grupo exemestane más everolimus y el 66% del grupo exemestane presentaron progresión de la enfermedad, según la valoración local y recibieron otras terapias anticáncer. Las imágenes diagnósticas subsecuentes, TAC y RM no estaban disponibles para el comité central. Los datos de estas pacientes fueron censurados en la última evaluación radiológica. Para ambos grupos la supervivencia libre de progresión basada en la evaluación central es mayor que la reportada por la evaluación local. La evaluación central podría sobreestimar el beneficio de everolimus.
NR: no reportado. NA:no aplica.

Poliquimioterapia y monoquimioterapiaen pacientes con cáncer de mama metastásico y recurrente

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico en quimioterapia	Poliquimioterapia	Monoquimioterapia	Supervivencia Global (8) Supervivencia libre de progresion (8) Calidad de vida (7) Toxicidad Grado 3 y 4 (7) Toxicidad Grado 2 y 3 (6) Tasa de respuesta (6)

TABLA 7.30. Perfil de evidencia para poliquimioterapia y monoquimioterapia en cáncer de mama mestastásico, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE2009 (1).

Guía	Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (1).
Autor y fecha de publicación:	National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda:	Julio de 2008

Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
Pacientes con cáncer de mama metastásico en quimioterapia	Poliquimioterapiacomparada con monoquimioterapia	1.Supervivencia Global 2. Calidad de vida	1.Ante la progresion de la enfermedad ofrecer terapia sistémica secuenciala la mayoría de pacientescon cáncer de mama avanzado,quienes han aceptado recibir tratamiento con quimioterapia. 2.Considere el uso de quimioterapia combinadapara tratarpacientes concáncer de mama avanzadopara quienesuna mayor probabilidadde respuestaes importantey quienes entiendeny pueden tolerar la toxicidad adicional. Para pacientescon cáncer de mama avanzadoquienesno son candidatas para recibir antraciclinas (por contraindicación o porque recibieron esquemas previoscomo terapia adyuvante o en el escenario metastásico) se debe administrar quimioterapia sistémica en la siguiente secuencia –primera línea : monoterapia-docetaxel –segunda línea: monoterapia vinorelbine o capecitabine –tercera línea: monoterapia-capecitabine o vinorelbine	**Estudios incluidos en el análisis**	
				Una revisión sistemática demuy buena calidad (Carrick y cols., 2005(46))evaluó un amplionúmero de regímenesde monoterapia comparados con terapia combinada.Takeda y cols.,2007 (47) presenta loshallazgos de un estudio no publicado que comparagemcitabiney paclitaxelconpaclitaxel, extrayendo datos de tres resúmenes. Dos ensayos clínicoscon calidad modesta, presentan datos comparando epirubicina y vinorelbine con epirubicina Eijertsen y cols., (2003)(48)) y gemcitabine con vinorelbinecon vinorelbine(Martin y cols.,2007(49)). Después del experimento deO'Shaughnessy y cols 2002 (50) dosartículosfueron publicados concapecitabine ydocetaxelcomparado con docetaxel: Leonard y cols., 2006(51) presenta un análisis retrospectivo de los efectos de la reducción de dosisen la supervivencia global y Miles y cols., 2004 (52) publicóun estudio de seguimiento reportando la influencia de la terapia con capecitabine y docetaxel en la supervivencia global Los trabajos de Eijertsen y cols.,2003 (53) y Martin y cols.,2007(49) reportaron mejoría en la sobrevidacon las terapias combinadas cuando se comparaban con monoterapia. En los estudios enlos cuales vinorelbine se asociaba a otro agente no se mostró beneficio sobre la monoterapia.Carrick y cols., 2005(46) cuestionasi los taxanos en terapia combinada son superiores a la administración de taxanos solos.	
				Carrick y cols., 2005 (54)	
				Carrick y cols 2005, evaluaron la administración de agente único comparado con quimioterapias combinadas, ya sea que el agente administrado en monoterapia hiciera parte del régimen de la terapia	1++

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
			(cualquiera de los 2 que no se haya utilizado en la segunda línea de tratamiento).	combinada o que el grupo comparador tuviera terapias diferentes. El análisis incluyó 37 experimentos con más de 7000 participantes y medicamentos de primera y segunda línea: antraciclinas, taxanos, antimetabolitos y agentes alquilantes. Los datos de supervivencia estaban disponibles para el 86% de las pacientes aleatorizadas y los resultados mostraron beneficio de la terapia combinada, HR de 0.88, IC 95% 0.83-0.94, p< 0.0001. Estos resultados fueron consistentes cuando se analizaron únicamente las mujeres recibiendo primera línea de quimioterapia. Los estudios que compararon único agente con terapia combinada que contenía el agente único, mostraron un pequeño beneficio de la terapia combinada HR 0.91, IC 95% 0.85-0.98, p=0.02, mientas que la comparación de monoterapia con terapias combinadas de agentes diferentes al usado en monoterapia mostraron mayor beneficio de la terapia combinada HR 0.83, IC 95%0.74-0.92, p=0.0003. En el sub análisis de estudios que incluyen en la terapia combinada el usado como monoagente, el régimen de terapia combinada que contiene antimetabolitos mostró el mayor beneficio (HR 0.65, IC 95% 0.50-0.86, p=0.003) pero con gran heterogeneidad en los resultados, lo cual afecta la solidez de los mismos. Las terapias combinadas que contienen antraciclinas o agentes alquilantes fueron todas superiores en términos de riesgo relativo pero se piensa que los taxanos no presentan ventaja en la supervivencia cuando se adiciona a terapia combinada (ya sea que la combinación incluya o no taxanos). En esta revisión la calidad de vida fue medida y reportada solo en 9 estudios con diferentes escalas evaluando principalmente estado de ánimo, dolor, nauseas, vomito, diarrea, pérdida de cabello, pérdida de apetito, y función social. De estos, 4 estudios reportaron diferencias estadísticamente significativas	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				entre terapia combinada y monoagente pero con resultados no consistentes.	
				Otros estudios	
				Un estudio (Heidemann y cols., 2002(55)) encontróque las pacientes recibiendo mitoxantrone (MTX) tenían menor pérdida de cabello, náusea y vómito que las que recibían fluoracil,epirubicina y ciclofosfamida.	Incluido en Carrick 2005
				Joensuu y cols., 1998 (56) encontró que las pacientes tenían menos estrés fisico después de 6 meses con epirubicina en monoterapia que aquellas que recibían epirubicina seguida de vinorelbine.	Incluido en Carrick 2005
				Nabholtz y cols., 1999 (57) reportó que las pacientes que recibían docetaxel presentaban menos náuseas y vómito que las pacientes que recibían mitomicina más vinorelbine, estas tenían menor funcionalidad social.	Incluido en Carrick 2005
				Simes y cols., 1994 (58)encontraron que pacientes en terapia combinada ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo, prednisona comparado con mitoxantrone tenían mejor calidad de vida en control de dolor, mejor ánimo , menor náusea y vómito los primeros 3 meses del estudio pero menor calidad de vida respecto a pérdida de cabello comparado con agente único mitoxantrone.	Incluido en Carrick 2005
				Takeda y cols., 2007 (47) realizó una revisión de experimentos comparando gembicitabine más placlitaxel con placlitaxel, extrayendo datos de 3 resúmenes presentados en congresos (O'Shaughnessy y cols., 2003(59), Albain y cols., 2004 (60) and Moinpour y cols., 2004(61)). Teniendo en cuenta que estos reportes son incompletos y que los datos no habían sido revisados por pares, las conclusiones deben ser interpretadas con precaución porque el riesgo de sesgo es alto. Con una mediana de seguimiento de 15.6 meses la supervivencia global fue 18.5 meses (IC 95% 16.5-21.2) para terapia combinada y para paclitaxel en monoterapia 15.8 meses (IC 95%	3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				14.4-17.4). Desafortunadamente no hay un valor p asociado y no se conoce la significancia estadística. Adicionalmente la curva de Kaplan Meier sugiere que la terapia combinada gembicitabine paclitaxel provee un considerable beneficio en la supervivencia, independiente de los ajustes por las condiciones basales.Los reportes de los desenlaces de calidad de vida difieren entre los resúmenes pero no se proveen datos en estos resultados preliminares	
				Ejlertseny cols., 2003 (53) presenta datos de un ensayo clínico fase III (n = 387) comparando vinorelbine con epirubicina con epirubicina en monoterapia como primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico con seguimiento a 42 meses, la mayoría de pacientes en ambos brazos experimentaron progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia global en terapia combinada fue 19.1 meses comparado con 18 meses para monoterapia, aunque no se informan los intervalos de confianza el valor p (0.5) confirma la falta de significancia estadística.La calidad de vida no fue un desenlace a evaluar en este estudio pero la incidencia de eventos adversos fue significativamente mayor en terapia combinada por lo cual los investigadores recomiendan solo la terapia combinada en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva.Este estudio tiene datos insuficientes sobre la aleatorización y la asignación al tratamiento por lo que no se puede excluir riesgo de sesgo.	1-
				Martin y cols., 2007(49) describen un estudio pequeño (n=252) comparando vinorelbine con gemcitabine con vinorelbine en monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico que han recibido previamente antraciclinas y taxanos. Los datos fueron analizados al momento en que el 80% de los participantes habían experimentado progresión de la enfermedad. La supervivencia global para terapia combinada fue 16.4	1 -

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				meses (IC 95% 11.6-21.1) y para monoterapia 15.9 meses (IC 95% 12.6-19.1) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0.8). El estudio no evaluó calidad de vida. Con un aumento significativo de los eventos adversos con la terapia combinada y el no beneficio en la supervivencia global ni en supervivencia libre de progresión los autores no recomiendan la terapia combinada.	
				En 2002, O'Shaughnessy(50) publicó los resultados de un ensayo clínico grande (n=511) comparando docetaxel y capecitabine con monoterapia de docetaxel en el cual reporta que la terapia combinada es significativamente superior en términos de supervivencia.	
				En una publicación posterior, Miles y cols., 2004 (52) reporta la influencia del tratamiento post estudio y mostró que las pacientes que habían recibido docetaxel como monoterapia y que luego recibieron capecitabine secuencial como monoagente tenían una ventaja en la supervivencia comparado con pacientes que recibieron otra terapia post estudio. La monoterapia con capecitabine mostró supervivencia global de 21 meses (IC 95% 15.6-27.6) versus 12.3 meses (IC 95% 10.5-14) y un HR de 0.5 (P < 0.005). Las pacientes originalmente asignadas a terapia combinada pero que subsecuentemente recibieron monoagente con capecitabine o docetaxel mostraron tasa de supervivencia similares: supervivencia global mediana 18.3 meses (IC 95%: 14.5-23.4) versus 15.8 meses (IC 95%: 9.9-21.5, p=0.2.Los autores concluyen que existe claro beneficio en la supervivencia para pacientes que reciben tanto capecitabine o docetaxel en terapia combinada o tratamiento secuencial con ambos agentes. La calidad de vida no fue reportada.	3
				Leonard y cols., 2006(51) también presenta una publicación con los datos del estudio de O'Shaughnessy. Los autores realizaron un análisis	3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia[1]
				retrospectivo buscando reducciones de dosis en el período del estudio y su influencia en la supervivencia. Desafortunadamente el número relativamente bajo de pacientes en este subgrupo limita el análisis. Los datos no proveen evidencia fuerte. El estudio no mostró diferencias significativas en la supervivencia global de las pacientes que recibieron dosis reducidas de capecitabine o docetaxel comparado con aquellas participantes quienes recibieron al menos 4 ciclos de terapia con ambos medicamentos a dosis plenas (16.3 meses comparado con 13.1 meses).No se reporta calidad de vida.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

TABLA 7.31. Perfil de evidencia para quimioterapia combinada docetaxel con otro agente versus docetaxel en monoterapia, estudio "Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer"

Estudio: Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer(62)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura y metaanálisis
Autor y fecha de publicación: Belfiglio y cols.,2012 (62)
Fecha de búsqueda: Diciembre de 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados			Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas previamente con antraciclinas en diferentes escenarios (neoadyuvante, adyuvante o metastásico)	Qumioterapia combinada docetaxel más otro agente comparado con docetaxel monoterapia	1.Supervivencia Global 2.Tiempo a progresión del tumor 3.Tasa de respuesta global 4.Toxicidad	La RSL incluye 3 estudios: O´Shaughnessy: 511 pacientes, Pacilio: 51 pacientes, Sparano: 751 pacientes. Se exclueyon estudios no aleatorizados y cuasi aleatorizados, estudios que comparan radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica y estudios que comparan quimioterapia con no quimioterapia (mejor cuidado de apoyo). Se utilizó modelo de efectos aleatorios para presentar la medida de efecto agregada. Los estudios primarios tienen limitaciones en calidad y el maetaanálisis no se basa en análisis de datos individuales. La terapia combinada con regímenes con docetaxel comparada con docetaxel en monoterapia parece ser superior en términos de tiempo hasta progresión pero no se observa beneficio en supervivencia global ni tasa de respuesta. La terapia combinada produce mayor frecuencia de diarrea y estomatitis.			Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia global, mediana (meses)	**Terapia combinada**	**Monoterapia**	
			O´Shaughnessy	14.5	11.5	
			Pacilio	18.0	21.0	
			Sparano	20.5	20.6	
			Tiempo hasta progresión, mediana (meses)	**Terapia combinada**	**Monoterapia**	
			O´Shaughnessy	6.1	4.2	
			Pacilio	9.0	11.0	
			Sparano	9.8	7.0	
			Tasa de respuesta global, n (%)	**Terapia combinada**	**Monoterapia**	
			O´Shaughnessy	42	30	
			Pacilio	72[1]	79 [1]	
			Sparano	35	26	

[1]No elegible=4% de los pacientes

TABLA 7.32.Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia combinada docetaxel con otro agente versus docetaxel en monoterapia (Revisión sistemática y metanálisis; Belfiglio y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia combinada Docetaxel con otro agente sin adición de biológicos.	Doxetaxel en monoterapia	Relativo (IC 95%)		
Supervivencia global											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[3]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.92 (0.73 - 1.16)[3]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia combinada Docetaxel con otro agente sin adición de biológicos.	Doxetaxel en monoterapia	Relativo (IC 95%)		
Tiempo a la progresión del tumor											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.66 (0.58 - 0.74)[4]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de respuesta global											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria [5]	No serias	No seria[6]	Ninguna	NR	NR	RR 1.22 (0.96 - 1.56)[5]	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Fatiga Grado 3											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	Seria [7]	Ninguna	NR	NR	RR 1.0 (0.51 - 1.94)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Netropenia febril Grado 3											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	Seria [7]	Ninguna	NR	NR	RR 1.64 (0.33 - 8.15)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Nauseas Grado 3											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria[8]	No serias	Seria [9]	Ninguna	NR	NR	RR 2.07 (0.86 - 5.0)[9]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Netropenia Grado 4											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria[10]	No serias	Seria [7]	Ninguna	NR	NR	RR 0.93 (0.69 - 1.25)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Diarrea Grado 3											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 2.51 (1.45- 4.34)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Estomatitis Grado 3											
3[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 5.62 (2.16 - 14.63)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]3 estudios. 1313 pacientes. O'Shaughnessy 2002: Capacitabine más docetaxel comparado con docetaxel. Pacientes tratados previamente con antraciclinas para cáncer metastásico. Pacilio 2006: Epirubicina más Docetaxel comparado con docetaxel. Pacientes tratadas previamente con antraciclinas en escenario neoadyuvante o adyuvante. Primera línea en metastásico. Sparano 2009: doxorubicinaliposomal pegilada más docetaxel comparado con docetaxel. Pacientes tratados previamente con antraciclinas en escenario neoadyuvante o adyuvante. Enfermedad metastásica tratada previamente con terapia hormonal o una línea previa de quimioterapia.
[2]Estudio de Pacilio truncado, baja tasa de reclutamiento. Autores de la revisión informan calidad subóptima de estudios.
[3]Prueba de heterogeneidad valor p=0.096. I^2=57.2%. Modelo de efectos aleatorios. Estudio O´Shaughnessy mostró beneficio de terapia combinada con docetaxel. Estudio de Pacilio y Sparano no mostraron beneficio.
[4]Prueba de heterogeneidad valor p=0.48. I^2=0%. Modelo de efectos aleatorios. Estudios de O ´Shaughnessy y Sparano mostraron beneficio de terapia combinada con docetaxel. Estudio de Pacilio no mostróbeneficio.
[5]Prueba de heterogeneidad valor p=0.077. I^2=60.93%. Modelo de efectos aleatorios. El estudio de O´ Shaughnessy mostró beneficio en tasa de respuesta global con terapia combinada con docetaxel. Estudios de Pacilio y Sparano no mostraron beneficio.
[6]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[7]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio y daño considerable.
[8]Prueba de heterogeneidad valor p=0.45. I^2=0%. Modelo de efectos aleatorios. Estudios de Shaughnessy mostró mayor frecuencia de nauseas con terapia combinada con docetaxel. Estudios de Pacilio y Sparano no mostraron diferencias.
[9]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable.
[10]Prueba de heterogeneidad valor p=0.10. I^2=56.2%.
NR: no reportado.

TABLA 7.33. Perfil de evidencia para quimioterapia combinada con taxanos más otro agente versus taxanos en monoterapia en pacientes tratadas previamente con antraciclinas, estudio "A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer cancer"

Estudio:	A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer(63)
Tipo de estudio:	Revisión Sistemática de la Literatura y metaanálisis
Autor y fecha de publicación:	Hong Bin Xu, Qing Xu,Ling Li., 2011
Fecha de búsqueda:	Diciembre de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados			Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas previamente con antraciclinas	Terapia combinadataxanos más otro agentecomparado con taxanos en monoterapia	1.Supervivencia libre de progresión 2.Tasa de respuesta global 3.Tasa de supervivencia a un año 4.Beneficio clínico 5.Toxicidad grado 3 y 4	Se incluyeron cuatro estudios ensayos línicos Fase III. O´Shaughnessy: 511 pacientes. Capecitabine más docetaxel versus docetaxel. Sparano:751 pacientes. Docetaxel más doxorubucina liposomal pegilada versus docetaxel. Albain:529 pacientes .Paclitaxel más gemcitabine versus paclitaxel. Fountzilas:272 pacientes. Paclitaxel más carboplatino versus paclitaxel. 280 pacientes. Gemcitabine más docetaxel versus paclitaxel. Los estudios comparan taxanos en terapia combinada con taxanos solos, en pacientes con cáncer de mama avanzado que recibieron previamente antraciclinas. El metaanálisis tiene limitaciones por el número pequeño de estudios incluidos, solo incluyó publicaciones en idioma inglés yrealiza análisis de datos publicados y no de datos individuales,lo cual podría sobreestimar el beneficio del tratamiento.			Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia global,mediana (meses)	**Terapia combinada**	**Monoterapia**	
			O´Shaughnessy :	14.5	11.5	
			Albain	18.6	15.8	
			Fountzilas. Paclitaxel más carboplatino versus paclitaxel	29.9	41.0	
			Fountzilas Gemcitabine más docetaxel versus paclitaxel	26.9	41.0	
			Tiempo hasta progresión, mediana (meses)	**Terapia combinada**	**Monoterapia**	
			O´Shaughnessy	6.1	4.2	
			Albain	6.14	3.98	
			Fountzilas. Paclitaxel más carboplatino versus paclitaxel	11.5	11.4	
			Fountzilas. Gemcitabine más docetaxel versus paclitaxel	10.4	11.4	
			Sparano	9.8	7.0	
			Tasa de respuesta global, n(%)	**Terapia combinada**	**Monoterapia**	
			O´Shaughnessy	42	30	
			Albain	41	26	
			Fountzilas. Paclitaxel más carboplatino versus paclitaxel	38	49	
			Fountzilas. Gemcitabine más docetaxel versus paclitaxel	46	49	
			Sparano	35	26	

TABLA 7.34. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia combinada con taxanos más otro agente versus taxanos en monoterapia en pacientes tratadas previamente con antraciclinas. (Revisión sistemática y metanálisis; Xu y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effect	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Poliquimioterapia con taxanos más otro agente	Taxano como monoagente	Relative (95% CI) Absolute		
Supervivencia libre de progresión (Tiempo en meses desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa)											

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effect	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Poliquimioterapia con taxanos más otro agente	Taxano como monoagente	Relative (95% CI) Absolute		
4[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.33 (1.02 - 1.75)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de respuesta global (Porcentaje de pacientes con respuesta parcial o completa)											
4[3]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	Seria[4]	Ninguna	467/1180 (39.6%)	377/1164(32.0%)	RR 1.17 (0.91 - 1.5)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Tasa de supervivencia a un año (Porcentaje de pacientes que permanecieron vivos después de un año de la aleatorización)											
4[3]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[5]	No serias	Seria[4]	Ninguna	NR	NR	RR 1.05 (0.94 - 1.17)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa											
3[6]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[7]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.75 (0.31 - 1.79)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Neutropenia grado 3 y 4											
4[8]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	Seria[9]	Ninguna	NR	NR	RR 1.67 (0.88 - 3.17)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Náusea											
4[8]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[9]	Ninguna	NR	NR	RR 1.52 (0.79 - 2.90)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Fatiga											
4[8]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[10]	Ninguna	NR	NR	RR 1.08 (0.54 - 2.16)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Alopecia											
4[8]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[10]	Ninguna	NR	NR	RR 1.15 (0.65 - 2.05)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Estomatitis											
4[8]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 5.42 (3.21 - 9.14)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Diarrea											
4[8]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	0%	RR 2.51 (1.53 - 4.12)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

[1]4 estudios fase III.2343 pacientes. Análisis para el desenlace con 2207 pacientes.O´Shaughnessy 2002. Albain 2008. Fountzilas. 2009. Sparano 2009.
[2]Reporta heterogeneidad significativa. No describe I [2]. Valor p de heterogeneidad <0.0001.
[3]4 estudios fase III.2343 pacientes. .O´Shaughnessy 2002. Albain 2008. Fountzilas. 2009. Sparano 2009.

[4]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio.
[5]Reporta heterogeneidad significativa. No describe I [2]. Valor p de heterogeneidad <0.007. Estudios de O´Shaughnessy, Sparano y Albain muestran resultados contrarios al estudio de Fountzilas.
[6]3 estudios fase III.1592 pacientes. O´Shaughnessy 2002. Fountzilas 2009.Albain 2008.
[7]Reporta heterogeneidad significativa. No describe I [2]. Valor p de heterogeneidad <0.002.
[8]Análisis con 2308 pacientes.
[9]IC 95% no muestra diferencias. Amplitud del intervalo muestra daño considerable.
[10]IC 95% no muestra diferencias. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio y daño considerable.
NR: no reportado.

TABLA 7.35. Perfil de evidencia quimioterapia combinada antraciclinas con taxanosversusterapia combinada régimen basado en antraciclinas, estudio "Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With MetastaticBreast Cancer"

Estudio: Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With MetastaticBreast Cancer (64)
Tipo de estudio: Metaanálisis dedatos de pacientes individuales
Autor y fecha de publicación: Piccart y cols., 2008
Fecha de búsqueda: Los estudios fueron elegibles sila aleatorización fue cercana al reclutamientoantes de 2002

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico. Primera línea de tratamiento	Regímenes de antraciclinas más taxanoscomparados con régimen basado en antraciclinas Antraciclina como monoterapiacomparado con taxanos en monoterapia	1.Supervivenciaglobal 2.Supervivencia libre de progresión 3.Tasa de respuesta	Se incluyeron 11 estudios con 3953 pacientes. Los estudios fueron heterogeneos en tipo y dosis de medicamentos. Dos estudios reclutaron la mayor proporción de pacientes (>70%), expuestos previamente a terapia hormonal. El metaánalisis concluye que los taxanos no mejoran la supervivencia cuando se comparan con antraciclinas, tanto como agentes únicos como en combinación con antraciclinas. La terapia combinada antraciclina más taxano muestra una modesta mejoría en las tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión. Los investigadores señalan la importancia de contar con bases de datos compartidas de la academia con la industria para facilitar el análisis de los datos después de las publicaciones iniciales.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Terapia Combinada. Paclitaxel	
			UKCCCR AB01 2001. Carmichel.Epi + ciclof versus Epi +paclitaxel.N=705. AGO2000.Lück HJ.Epi + ciclof versus Epi + paclitaxel. N=516. EORTC 10961. 2002. Biganzoli.Doxo + ciclof versus doxo + paclitaxel. N=275. CCEI Paclitaxel BCSG. 2001.Jassem.Doxo +ciclof+fluoracilo versus doxo + paclitaxel. N=267.	
			Terapia Combinada. Docetaxel	
			Tax 307 Study Group. 2002. Mackey.Doxo +ciclof+fluoracilo versus Docetaxel+ doxo+ciclof. N=484. Tax 306 Study Group. 2003. Nabholtz. Doxo+ciclof versus doxo +docetaxel. N=429 CCC Netherlands. 2005. Botenbal.Doxo + ciclof+ fluoracilo versus doxo +docetaxel. N=216 French trial.2004. Bonneterre.Fluoracilo + epi +ciclof versus Epi + docetaxel. N=142	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Resultados Terapia combinada. Comparación regímenes basados en antraciclinas más taxanos versus regímenes basados en antraciclinas **Tasa de respuesta**	
			Combinaciones basadas en taxanos (57%, 10% respuesta completa), grupo control (46% respuesta completa) , p <0.001.	
			Supervivencia global	
			HR0.95, IC 95% 0.88-1.03, p=0.24 (estadísticamente no significativo).	
			Supervivencia libre de progresión	
			HR0.92, IC 95% 0.85-0.99, p=0.031 (estadísticamente significativo).	
			Monoterapia Paclitaxel	
			ECOG E11932003. Sledge.Doxo versus Paclitaxel. N=490. EORTC 10923.2000. Paridaens.Doxo versus Paclitaxel. N=331.	
			Monoterapia Docetaxel	
			Tax 303 Study Group. 1999. Chan. Doxo versus Docetaxel. N=98.	
			Resultados Monoterapia Comparación Taxano versus antaciclinas	
			Tasa de respuesta	
			Taxanos (38%),antraciclinas (33%), p=0.08.	
			Supervivencia global	
			HR 1 .01, IC 95% 0.88-1.16, p=0.90.	
			Supervivencia libre de progresión	
			HR1.19, IC 95% 1.04-1.36,p=0.011). Resultados a favor deantraciclinas.	

Abreviaturas : AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; UKCCCR, United Kingdom Committee for Cancer Clinical Research; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; CCEI Paclitaxel BCSG, Central Europe and Israel Paclitaxel Breast Cancer Study Group; CCC, Comprehensive Cancer Centre; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. Epi: Epirubicina. Doxo: Doxorubicin.Ciclof: ciclofosfamida.

TABLA 7.36. Perfil de evidencia GRADE comparando quimioterapia combinada antraciclinas más taxanosversusterapia combinadarégimen basado en antraciclinas(Metanálisis; Piccarty cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Risk Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia combinada regímen atraciclina con taxanos	Terapia combinada regímenes basados en antraciclinas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Risk Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia combinada regímen atraciclina con taxanos	Terapia combinada regímenes basados en antraciclinas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
8[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Serio[2]	No serias	No seria	Ninguna	1111/1522 (73%)	1140/1512 (75.4%)	HR 0.95 (0.88 to 1.03)	2 menos por 100 (de 5 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión												
8[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1364/1522 (89.6%)	1382/1512 (91.4%)	HR 0.92 (0.85 to 0.99)	2 menos por 100 (de 0 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Falla en respuesta tumoral												
8[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	648/1522 (42.6%)	819/1512 (54.2%)	OR 0.63 (0.54 to 0.72)[3]	11 menos por 100 (de 8 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

[1]8 estudios.2633 pacientes. UKCCCR AB01 2001, AGO 307, Tax 307 StudyGroup, Tax 306 Study Group, EORTC 10961. CCEI Paclitaxel BCSG, CCN Netherlands, French trial.
[2]Prueba de heterogeneidad p=0.043.
[3]OR calculado a partir de datos provistos por el estudio. No reportado.

TABLA 7.37. Perfil de evidencia GRADE comparandomonoquimioterapia con taxanos versus monoquimioterapia con antraciclinas (Metanálisis; Piccarty cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Monoterapia taxanos	Monoterapia antraciclinas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												
3[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	392/464 (84.5%)	382/455 (84%)	HR 1.01 (0.88 - 1.16)	0 más por 100 (de 4 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Monoterapia taxanos	Monoterapia antraciclinas	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
3[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	442/464 (95.3%)	437/455 (96%)	HR 1.19 (1.04 - 1.36)	2 más por 100 (de 0 más a 3 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Falla en respuesta tumoral												
3[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	313/464 (67.5%)	282/455 (62%)	OR 1.29 (0.99 - 1.7)	6 más por 100 (de 0 menos a 12 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

[1]3 estudios. 774 pacientes. Tax 303 Study Group, EORTC 10923, ECOG E 1193.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p=0.0004

TABLA 7.38. Perfil de evidencia GRADE comparandoregímenes con taxanos (en terapia combinada o taxano en monoterapia) versus régimen basado en antraciclinas (terapia combinada o monoterapia)(Metanálisis; Piccarty cols., 2008)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Regímenes con taxanos (terapia combinada con antraciclinas o taxano en monoterapia)	Régimen basado en antraciclinas terapia combinada o monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absolute		
Supervivencia global												
11[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1503/1986 (75.7%)	1522/1967 (77.4%)	HR 0.97 (0.90 - 1.04)	1 menos por 100 (de 4 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión												
11[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Serio[2]	No serias	No seria	Ninguna	1806/1986 (90.9%)	1819/1967 (92.5%)	NR	92 menos por 100 (de 92 menos a 92 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Falla en respuesta tumoral												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Regímenes con taxanos (terapia combinada con antraciclinas o taxano en monoterapia)	Régimen basado en antraciclinas terapia combinada o monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absolute		
11[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	Serio[3]	No serias	No seria	Ninguna	961/1986 (48.4%)	1101/1967 (56%)	OR 0.63 (0.54 - 0.72)	11 menos por 100 (de 8 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

[1]11 estudios. 3025 pacientes. Tax 303 Study Group, EORTC 10923, ECOG E 1193. UKCCCR AB01 2001, AGO 307, Tax 307 StudyGroup, Tax 306 Study Group, EORTC 10961. CCEI Paclitaxel BCSG, CCN Netherlands, French trial.
[2]Prueba de heterogenidad valor p=0.0003.
[3]Prueba de heterogenidad valor p=0.0002.
NR: no reportado.

TABLA 7.39. Perfil de evidencia para diferentes regímenes de poliquimioterapia versus monoquimioterapia, estudio "Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Review).Cochrane Database"

Estudio: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Review).Cochrane Database(67)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura y metaanálisis
Autor y fecha de publicación: Carrick y cols., 2009
Fecha de búsqueda: Noviembre de 2008

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrencia locoregional	Cualquier poliquimioterapia convencional comparada con cualquier monoquimioterapia convencional Agentes en monoterapia Ciclofosfamida Fluoracilo Epirubicina Lomustine Ifosamide	1.Supervivencia global 2.Tiempo hasta progresión 3.Respuesta global 4.Calidad de vida 5.Toxicidad	Se incluyeron43 estudios(48 comparaciones).Pacientes9742, incluye pacientes con recurrencia locoregional y con enfermedad metastásica,55%en terapia de primera línea.El protocolo de la RSL se planeó para primera línea de manejo pero una enmienda incluyó líneas subsecuentes. La revisión actualiza lapublicación de 2005. Incluye 6 nuevos experimentos (Albain 2004, GEICAM 2007, Norris 200, O'Shaughnessy 2001, Stockler 2006, Thomas 2008) y2 experimentos previamente clasificados "en curso" (Ejlertsen 2004 y Heidemann 2004). Los resultados favorecen la terapia combinada, sin embargo estos grupos presentaron mayor toxicidad. El alcancedel metaanálisisno responde la pregunta sobre efectividad de terapias combinadas comparada con quimioterapia secuencial. La revisión incluye estudios publicados desde los años 70 hasta 2008, losregímenes terapéuticos y los diferentes perfiles de seguridad muestran ampliavariabilidad, la heterogeneidadestadística debe reflejar en partela gran heterogeneidadclínica (estado de receptores, menopausia, múltiples esquemas, diferentes dosis). Los resultados de esta revisión no necesariamente son aplicablesa las pacientes tratadas hoy, el estudio no permite evaluar el efectode terapias como docetaxel,paclitaxel, capecitabine entre otras.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia global	
			HR0.88, IC95% 0.83-0.93 (estadísticamente significativo).	
			Tiempo hasta progresión	
			HR0.88, IC95% 0.74-0.82 (I^2=64%) (estadísticamente significativo).	
			Tasa de respuesta global	
			RR 1.29, IC 95% 1.14-1.45) (I^2=75%) (estadísticamente significativo).	
			Calidad de vida	
			Solo 11 estudios informaron calidad de vida, los beneficios en supervivencia pueden tener impacto significativoen toxicidady enotros factores sociales y psicológicos. No hay suficientes datos para evaluar el beneficio neto del tratamiento desde la perspectiva de la paciente.	

TABLA 7.40. Perfil de evidencia GRADE comparando diferentes regímenes de poliquimioterapia versus monoquimioterapia (Revisión sistemática y metanálisis; Carrick y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							N		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Poliquimioterapia	Monoquimioterapia	Relativo (IC 95%)		
Supervivencia global. (Todos los estudios. Poliquimioterapia comparada con monoterapia. (Cualquier quimioterapia combinada versus cualquier monoquimioterapia).Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa)											

Evaluación de la calidad							N		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Poliquimioterapia	Monoquimioterapia	Relativo (IC 95%)		
36[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria[3]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.88(0.83 - 0.93)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (solo teniendo en cuenta primera línea)											
21[4]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria[5]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.88(0.81 - 0.94)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (Subgrupo terapia combinada, régimen con cualquier agente de quimioterapia, comparada con monoterapia con taxano)											
8[6]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.82(0.75 - 0.89)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (Subgrupo terapia combinada: régimen con cualquier agente de quimioterapia, comparada con monoterapia con antraciclinas)											
16[7]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.94(0.86 - 1.02)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global 5 (Comparación poliquimioterapia (regímen A más otro agente de quimioterapia) con Monoterapia con régimen A)											
25[8]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.88(0.83 - 0.94)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global 6 (Comparación poliquimioterapia (regímen A más otro agente de quimioterapia) con monoterapia diferente a régimen A)											
11[9].	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.86(0.78 - 0.96)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tiempo a la progresión (Todos los estudios). Poliquimioterapia comparada con monoterapia. (Cualquier quimioterapia combinada versus cualquier monoquimioterapia).Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.											
27[10]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Serio[11]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.78(074 - 0.82)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tiempo a la progresión (solo teniendo en cuenta primera línea)											
13[12]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[13]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.88(0.81 - 0.94)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tiempo a la progresión (Subgrupo terapia combinada, régimen con cualquier agente de quimioterapia, comparada con monoterapia con taxano)											

Evaluación de la calidad							N		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Poliquimioterapia**	**Monoquimioterapia**	**Relativo (IC 95%)**		
7[14]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[15]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.72(0.67 - 0.79)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tiempo a la progresión (Subgrupo terapia combinada (régimen con cualquier agente de quimioterapia) comparada con monoterapia con antraciclinas)											
13[16] ( )	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.82(0.75 - 0.89)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tiempo a la progresión 5 (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con Monoterapia con régimen A)											
18[17]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.76(0.71 - 0.80)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tiempo a la progresión (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con monoterapia diferente a régimen A)											
9[18]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[19]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.85(0.78 - 0.93)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta global (Todos los estudios. Poliquimioterapia comparada con monoterapia. (Cualquier quimioterapia combinada versus cualquier monoquimioterapia). Proporció con respuesta parcial o completa.)											
46[20]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Serio[21]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.29(1.14 - 1.45)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta global (solo teniendo en cuenta primera línea)											
24[22]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Serio[23]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.35(1.16 - 1.56)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta global (Subgrupo terapia combinada (régimen con cualquier agente de quimioterapia) comparada con monoterapia con taxanos)											
8[24]( )	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[25]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.03(0.72 - 1.48)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta global (Subgrupo terapia combinada (régimen con cualquier agente de quimioterapia) comparada con monoterapia con antraciclinas)											
20[26]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Serio[27]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.19(1.06 - 1.34)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta global (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con Monoterapia con régimen A)											
29[28]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[23]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.37(1.20 - 1.56)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta global (Comparación poliquimioterapia: régimen A más otro agente de quimioterapia, con monoterapia diferente a régimen A)											
17[29]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[25]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.13(0.87 - 1.47)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							N		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Poliquimioterapia	Monoquimioterapia	Relativo (IC 95%)		
Toxicidad Grado 3 y 4 Náusea y vómito (Todos los estudios. Poliquimioterapia comparada con monoterapia. (Cualquier quimioterapia combinada versus cualquier monoquimioterapia).Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.)											
30[30]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[31]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.29(0.96 - 1.74)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad Grado 3 y 4 Náuseas y vómito 5 (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con Monoterapia con régimen A)											
20[32]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.16(0.81 - 1.65)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Toxicidad Grado 3 y 4 Nauseas y vómito (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con monoterapia diferente a régimen A)											
10[33]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.79(0.93 - 3.43)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Toxicidad grado 3 y 4. Reducción en recuento de glóbulos blancos <2000. (Todos los estudios. Poliquimioterapia comparada con monoterapia. (Cualquier quimioterapia combinada versus cualquier monoquimioterapia).Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.)											
35[34]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[35]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.49(1.24 - 1.79)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad Grado 3 y 4. Reducción en recuento de glóbulos blancos <2000. (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con Monoterapia con régimen A)											
21[36]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.69(1.30 - 2.2)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Toxicidad Grado 3 y 4. Reducción en recuento de glóbulos blancos <2000. (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con monoterapia diferente a régimen A)											
14[6]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.27(0.93 - 1.74)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Toxicidad Alopecia. (Todos los estudios. Poliquimioterapia comparada con monoterapia. (Cualquier quimioterapia combinada versus cualquier monoquimioterapia).Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.)											
21[37]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	Seria[38]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.12(0.81 - 1.54)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Toxicidad Alopecia (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con Monoterapia con régimen A)											
11[39]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 2.18(1.10 - 4.30)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Toxicidad Alopecia (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con monoterapia diferente a régimen A)											
10[9,40]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.63(0.31 - 1.27)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							N		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Poliquimioterapia	Monoquimioterapia	Relativo (IC 95%)		
Muerte relacionada con el tratamiento (Todos los estudios. Poliquimioterapia comparada con monoterapia. (Cualquier quimioterapia combinada versus cualquier monoquimioterapia).Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.)											
24[41]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria[3]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.09(0.72 - 1.66)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Muerte relacionada con el tratamiento (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con Monoterapia con régimen A)											
17[42]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 1.14(0.69 - 1.88)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (Comparación poliquimioterapia (régimen A más otro agente de quimioterapia) con monoterapia diferente a régimen A)											
7[43]	Ensayos aleatorizados	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	RR 0.91(0.41 - 2.04)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

NR: no reportado.
[1] 7147 pacientes
[2] Evaluación de calidad de estudios primarios. Fallas en descripción se secuencia de aleatorización 35 estudios. Fallas en descripción de asignación enmascarada 34 estudios. Datos incompletos s o no claros: 13 estudios. Reporte selectivo de desenlaces: 6 estudios.
[3] Prueba de heterogeneidad valor p=0.06. I^2 28%
[4] 3982 pacientes
[5] Prueba de heterogeneidad valor p=0.01. I^2 49%
[6] 2646 pacientes
[7] 2895 pacientes
[8] 4935 pacientes
[9] 2212 pacientes.
[10] 6005 pacientes
[11] Prueba de heterogeneidad valor p <0.00001. I^2 64%
[12] 2301 pacientes.
[13] Prueba de heterogeneidad valor p=0.0003. I^2 54%
[14] 2302 pacientes.
[15] Prueba de heterogeneidad valor p<0.00001. I^2 78%.
[16] 2352 pacientes.
[17] 4521 pacientes.
[18] 1980 pacientes.
[19] Prueba de heterogeneidad valor p<0.0003. I^2 83%
[20] 9044 pacientes.
[21] Prueba de heterogeneidad valor p<0.00001. I^2 75%
[22] 4767 pacientes.
[23] Prueba de heterogeneidad valor p<0.00001. I^2 72%
[24] 2578 pacientes.
[25] Prueba de heterogeneidad valor p<0.00001. I^2 89%.
[26] 3798 pacientes.

[27] Prueba de heterogeneidad valor p=0.005. I^2 51%
[28] 6102 pacientes
[29] 2942 pacientes.
[30] 7487 pacientes
[31] Prueba de heterogeneidad valor p<0.00001. I^2 83%.
[32] 5149 pacientes.
[33] 2338 pacientes.
[34] 7810 pacientes
[35] Prueba de heterogeneidad valor p<0.00001. I^2 94%.
[36] 5164 pacientes
[37] 4818 pacientes
[38] Prueba de heterogeneidad valor p<0.00001. I^2 95%.
[39] 2778 pacientes.
[40] 2040 pacientes.
[41] 5856 pacientes.
[42] 4611 pacientes.
[43] 1245 pacientes.

Enfermedad metastásicatriple negativo

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparador	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama metastásico y/o recurrente triple negativo	Manejo hormonal y quimioterapia: Fluorenados Bevacizumab Platinos Antraciclinas Taxanos Medicamentos antrimicrotúbulos (epotilones-ixabepilone, vinorelbine)	Comparación entre terapias	Supervivencia libre deprogresion (8) Calidad de Vida (8) Toxicidad (7) Supervivencia global (6) Tasa de respuesta (6)

TABLA 7.41. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, GPC "Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up"

Estudio:	Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(68).
Tipo de estudio:	Guías de Práctica Clínica
Autor y fecha de publicación:	European Society for Medical Oncology. Cardozo y cols., ESMO 2011
Fecha de búsqueda:	Actualización Junio de 2011. No datos sobre búsqueda. Referencias más recientes son de 2010

Población	Recomendación
Pacientes con cáncer de mama metastásico, triple negativo	Las pacientes con tumores triple negativos son candidatas a quimioterapia citotóxica. El único estándar de cuidado con nivel 1 de evidenciaes el uso de tratamiento basado en taxanos como primera líneade terapia en pacientes que progresan después de adyuvancia con quimioterapia basada en antraciclinas [I, A]. La selección del mejor agente debe individualizarse teniendo en cuenta los factores relacionados con la enfermedad y con la paciente: Intervalo libre de enfermedad Respuesta a terapias previas Carga tumoral (número y sitio de metástasis) Necesidad de alivio rápido de síntomas Edad biológica Estado de menopausia Comorbilidades y estado funcional Factores socioeconómicos y psicológicos Disponibilidad de terapias en el país Preferencias de la paciente La supervivencia global es similar con el uso de agente citotóxico en monoterapia que con la quimioterapia combinada. La monoterapia produce menor toxicidad y mejor calidad de vida. A menos que exista la necesidad de obtener una respuesta rápida para aliviar síntomas que amenazan la vida se prefiere la administración de monoquimioterapia secuencial. Sin embargo muy pocos ensayos clínicos han abordado esta pregunta de manera adecuada y existe la necesidad urgente de comparar en estudios prospectivos bien diseñados la monoterapia secuencial con la quimioterapia combinada como manejo de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico. En la enfermedad triple negativo por la mayor frecuencia de compromiso visceral y el curso rápidamente progresivo y agresivo se requiere con frecuencia terapia combinada. A pesar de esto se deben tener en cuenta todos los factores mencionados. La biología triple negativo por si sola no es una indicación de terapia combinada como lo muestran estudios en los cuales pacientes con este subtipo de cáncer de mama pero sin enfermedad extensa o que amenace la vida han sido tratados de manera exitosa con monoquimioterapia. No existe un estándar de manejo para pacientes que requieren segunda o líneas adicionales de manejo, muy pocos datos soportan la superioridad de un régimen en particular. La duración de cada régimen y el número de regímenes debe ser evaluado en cada paciente. Una tercera línea de tratamiento podría estar justificada en pacientes con buen estado funcional y respuesta previa a la quimioterapia. No se recomiendan dosis altas de quimioterapia

TABLA 7.42. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer"

Desarrollo De novo

La Guía NICE (1) no hace referencia particular al subgrupo de pacientes con enfermedad triple negativo. El GDG consideró hacer una revisión de los estudios publicados en los últimos años en pacientes con enfermedad triple negativo. Se seleccionaron estudios solo con población triple negativa o estudios con subgrupos triple negativo y que reportaran resultados para esta categoría de enfermedad: ensayos clínicos fase II y III de O'Shaughnessy y cols., 2011 (69, 70), las publicaciones de Aogi y cols., 2011 (71), Sparano y cols., 2011 (72), Pivot y cols., 2009 (73), Roché y cols., 2010 (74). La experiencia con Olaparib se describe en un estudio observacional Tutt y cols., (75). Se presentan los hallazgos del trabajo con cetuximab más carbolatino presentados en el congreso ASCO 2008, aunque la información en el resúmen es insuficiente para evaluar la calidad del estudio (76).

Estudio: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer(69)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase II
Autor y fecha de publicación: O'Shaughnessyy cols 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico triple ngativo	Iniparib más quimioterapia (gemcitabine más carboplatino) comparado con solo quimioterapia (gemcitabine más carboplatino) sin Iniparib	Objetivo primario 1.beneficio clínico 2.Seguridad Objetivo secundario 1.Tasa de respuesta global 2.Supervivencia libre de progresión	Ensayo clínico Fase II, abierto, multicéntrico (20 centros). Grupo gemcitabine, carboplatino, Iniparib.(Iniparib 5.6 mg/kg día 1,4, 8,11 -cada 21 días. Gemcitabine 1000 mg/mt2 SC.-Carboplatino AUC 2. Días 1 y 8) n=61. Grupo gemcitabine,carboplatino. (Gemcitabine 1000 mg/mt2 SC.-Carboplatino AUC 2. días 1 y 8)n=62. Criterios de inclusión: Mayores de 18 años con cáncer de mama metastásico, triple negativo. ECOG 0 o 1. Preservación de función de médula ósea, renal y hepática. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales que requirieran corticoides. Se aceptó ingreso con más de 2 régimes previos de quimioterapia que no incluyera cisplatino, craboplatino, gemcitabine o inhibidor PARP. El objetivo primario beneficio clínico se midió como el porcentaje de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por al menos 6 meses. Los grupos de comparación estaban disbalanceados en las variables número de órganos con metástasis y quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante. El estudio tiene limitaciones por el reducido tamaño demuestra. A partir de estos resultados,los investigadores registraron un estudio Fase III (Clinical Trials.gov,NCT00938652)	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Beneficio clínico	
			56%versus 34%a favor de Iniparib (p=0.001).	
			Tasa de respuesta global	
			52% versus 32% a favor de Iniparib (p=0.02).	
			Supervivencia libre de progresión	
			5.9 versus 3.6 meses (HR 0.59, p=0.001)	

TABLA 7.43. Perfil de evidencia GRADE comparandoiniparib,gemcitabine,carboplatino versus gemcitabine, carboplatino en pacientes con cáncer de mama triple negativo (Ensayo clínico fase II; O'Shaughnessyy cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Iniparib Gemcitabine Carboplatino	Gemcitabine Carboplatino	RelatiVo (IC 95%)	Absoluto		
Beneficio clínico (seguimiento 24 meses; respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable al menos por 6 meses. Criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	34/61 (55.7%)	21/62 (33.9%)	RR 1.65 (1.09 to 2.49)[2,3]	22 más por 100 (de 3 más a 50 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Respuesta completa (seguimiento 24 meses; criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	2/61 (3.3%)	1/62 (1.6%)	RR 2.03 (0.19 to 21.8)[2,4]	2 más por 100 (de 1 menos a 34 más)	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Respuesta parcial (seguimiento 24 meses; criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	30/61 (49.2%)	19/62 (30.6%)	RR 1. 6 (1.02 to 2.52)[2]	31 menos por 100 (de 1 más a 47 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Enfermedad estable (seguimiento 24 meses; criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	11/61 (18%)	13/62 (21%)	RR 0.86 (0.42 to 1.77)[2,4]	3 menos por 100 (de 12 menos a 16 más)	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Enfermedad estable por más de 6 meses (seguimiento 24 meses; criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	Seria[4]	Ninguna	2/61 (3.3%)	1/62 (1.6%)	RR 2.03 (0.19 to 21.8)[2,4]	2 más por 100 (de 1 menos a 34 más)	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Progresión de la enfermedad (seguimiento24 meses; criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna	10/61 (16.4%)	18/62 (29%)	RR 0.56 (0.28 to 1.12)[2,5]	13 menos por 100 (de 21 menos a 3 más)	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Supervivencia Global, tiempo mediano (seguimiento24 meses; mejor indicado por valores altos)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1,6]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12.3 meses	7.7 meses	NR	Diferencia 4.6 meses más	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Iniparib Gemcitabine Carboplatino	Gemcitabine Carboplatino	RelatiVo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (seguimiento 24 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1,6]	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna	NR	NR	HR 0.57 (0.36 to 0.9)	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión, tiempo mediano (seguimiento24 meses; tiempo desde la aleatorizacion hasta la confirmación de progresión o muerte)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	5.9 meses	3.6 meses	NR	Diferencia 2.3 meses más	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (seguimiento 24 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.59 (0.39 to 0.9)	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Neutropenia Grado 3 y 4 (seguimiento 24 meses; Cancer Institute Common Terminology Criteria version 3.0)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	38/57 (66.7%)	37/59 (62.7%)	[7]	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Anemia Grado 3 y 4 (seguimiento 24 meses; Cancer Institute Common Terminology Criteria version 3.0)												
1	Ensayos aleatorizados	Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13/57 (22.8%)	9/59 (15.3%)	[7]	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Trombocitopenia Grado 3 y 4 (seguimiento 24 meses; Cancer Institute Common Terminology Criteria versión 3.0)												
1	Ensayos aleatorizados	s Muy serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13/57 (22.8%)	9/59 (15.3%)	[7]	NR	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Estudio abierto. Imbalance en factores pronóstico; número de órganos con metástasis, quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa, cursos previos de quimioterapia para enfermedad metastásica.Limitacionespor tamaño de muestra.
[2]RR calculado a partir de datos crudos.
[3]Valor p= 0.01.
[4]IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra apreciable beneficio y daño considerable. Limitaciones por tamaño de muestra.
[5]IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra apreciable beneficio. Limitaciones por tamaño de muestra.
[6]Reconocida la progresión de la enfermedad el 51% de pacientes del grupo de quimioterapia sola se cruzó para recibir Iniparib.
[7]p> 0.05 para cualquier grado de eventos adversos y para grado 3 y 4.
NR: no reportado.

TABLA 7.44. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Phase 3 Study of Iniparib (I) Plus Gemcitabine (G) and Carboplatin (C) in Metastatic Triple-negative Breast Cancer (mTNBC) – Results of an Exploratory Analysis by Prior Therapy"

Estudio: Phase 3 Study of Iniparib (I) Plus Gemcitabine (G) and Carboplatin (C) in Metastatic Triple-negative Breast Cancer (mTNBC) – Results of an Exploratory Analysis by Prior Therapy(70)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III
Autor y fecha de publicación: O'Shaughnessyy cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico triple ngativo	Iniparib más quimioterapia (gemcitabine más carboplatino) comparado con solo quimioterapia (gemcitabine más carboplatino) sin Iniparib Objetivo secundario 1.Tasa de respuesta global Supervivencia libre de progresión	Objetivo primario 1Supervivencia global 2.Supervivencia libre de progresión	Ensayo clínico Fase III, abierto. A partir de los resultados del estudio Fase II que mostró beneficio de Iniparib se realizó un estudio Fase III (Clinical Trials.gov,NCT00938652). El estudio no alcanzó los criterios preespecificados para los puntos finales primarios supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Se reportan los resultados de un análisis exploratorio de acuerdo con el número de terapias recibidas. Entre Julio 2009 y Marzo 2010 se aleatorizaron 519 pacientes según estratos (primera línea de manejo comparado con segunda y tercera línea). Las características basales estaban balanceadas entre los grupos excepto el antecedente de bevacizumab por estratos (5% en pacientes en primeralínea y 63.2% en pacientes de segunda y tercera línea). Se realizó análisis por intención a tratar. Los investigadores proponen la necesidad de futuros estudios para validar los resultados del estudio. La información del poster es insuficiente para realizar evaluación de calidad del estudio con herramienta GRADE.	No se aplica GRADE
			Supervivencia global	
			Todos. HR 0.88, IC 95% 0.69-1.12 (estadísticamente no significativo). Primera línea HR 1.1, IC 95% 0.78-1.56 (estadísticamente no significativo). Segunda y tercera línea HR 0.65, IC 95% 0.46-0.91 (estadísticamente significativo).	
			Supervivencia libre de progresión	
			Todos. HR 0.79, IC 95% 0.65-0.98 (estadísticamente significativo). Primera línea HR 0.88, IC 95% 0.67-1.17 (estadísticamente no significativo). Segunda y tercera línea HR 0.68, IC 95% 0.50-0.92 (estadísticamente significativo).	
			Seguridad	
			La triple terapia según los investigadores fue tolerada y los eventos adversos manejables,similares al grupo con gemcitabine,carboplatino	

TABLA 7.45. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "The efficacy and safety of gemcitabine plus paclitaxel combination first-line therapy for Japanese patients with metastatic breast cancer including triple-negative phenotype"

Estudio: The efficacy and safety of gemcitabine plus paclitaxel combination first-line therapy for Japanese patients with metastatic breast cancer including triple-negative phenotype(71)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase I/II.Sin grupo comparador
Autor y fecha de publicación: Aogi y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico. Primera línea de manejo	Gemcitabine más paclitaxel	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta Objetivo secundario 1.Duración de la respuesta 2.Tiempo hasta progresión 3.Tiempo y tasa de supervivencia	Estudio Fase I/II,abierto,realizado en mujeres Japonesas con cáncer de mama localmente avanzado (inoperable) o metastásico, quienes recayeron después de terapia con antraciclinas en neoadyuvancia o adyuvancia pero sin tratamiento previo para enfermedad metastásica.La terapia con taxanos debió completar más de 12 meses antes de registrarse en el estudio. Fase I para identificar dosis recomendada. N=12. Fase II 50 pacientes adicionales. Dosis administradas Paclitaxel 175 mg/m^2 en el día 1 y gemcitabine 1250 mg/m^{2}los días 1 y 8 del ciclo de 21 días. El subgrupo de pacientes triple negativo fue de 14 mujeres.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Tasa de respuesta	
			Todo el grupo: 44.6% Pacientes triple negativo: 35.7%	
			Tiempo mediano hasta progresión	
			Todo el grupo 8.6 meses (IC 95% 6.5-10.3). Pacientes triple negativo: 6.0 meses (IC 95% 1.4-7.3). Pacientes no triple negativo: 9.6 meses (IC 95% 7.4-13.6).	

TABLA 7.46. Perfil de evidencia GRADE de gemcitabine más paclitaxel en terapia de primera línea. Pacientes japonesas con cáncer de mama metastásico incluyendo triple negativo. (Ensayo clínico; Aogi y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabine 1250 mg/mt2 más paclitaxel (Terapia de primera línea)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de respuesta											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria[3]	No seria	Ninguna	25/56 (44.6%)	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE	

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabine 1250 mg/mt2 más paclitaxel (Terapia de primera línea)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tiempo mediano hasta progresión											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria[3]	No seria	Ninguna	8.6 meses	(6.5 – 10.3)	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO	
Tiempo mediano de supervivencia											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria[3]	No seria	Ninguna	27.1 meses	(22.9 -∞)	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO	
Tasa de respuesta triple negativo											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria[3]	No seria	Ninguna	5/14 (35.7%) -	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE	
Tiempo mediano hasta progresión pacientes triple negativo versus no triple negative											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria[3]	No seria	Ninguna	Triple negativo:6.0 meses No triple negativo: 9.6 meses	(1.4 – 7.3) (7.4 – 13.6)	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO	
Neutropenia G 3											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria	No seria	Ninguna	50/62 (82.1)	NR	⊕OOO BAJA	CRÍTICO	
Leucopenia G 3											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria	No seria	Ninguna	(62.5%)	NR	⊕OOO BAJA	CRÍTICO	
Linfopenia G3											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria	No seria	Ninguna	(14.3)	NR	⊕OOO BAJA	CRÍTICO	
Aumento de ALT											

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabine 1250 mg/mt2 más paclitaxel (Terapia de primera línea)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria	No seria	Ninguna	(14.3)	NR	⊕OOO BAJA	CRÍTICO	
Neuropatia periferica											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria	No seria	Ninguna	14/56 (25%)	NR	⊕OOO BAJA	IMPORTANTE	
Neutropenia Febril											
1	Estudio observacional[2,3]	No serio	No seria	Seria	No seria	Ninguna	0	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO	

[1]Estudio Fase I/II. Primer Fase I n= 6 pacientes. Administración de gemcitabine 1000 mg/mt^2 más paclitaxel 175 mg/m^2. Después de evaluar la seguridad se escalonóla dosis a 1250 mg/mt^2 de gemcitabine n=6 pacientes. Fase II: Se enrolaron 50 pacientes adicionales quienes recibieron la dosis recomendada en fase I.
[2]Serie de casos.
[3]Solo un subgrupo de pacientes triple negativo. 14 pacientes.
NR: no reportado.

TABLA 7.47. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane"

Estudio: Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane(72).
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III
Autor y fecha de publicación: Sparano y cols.,2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama locamente avanzado o metastásico previamente tratadas con antraciclinas y taxanos	Ixabepilone más capecitabine comparado con capecitabine	1.Supervivencia global Objetivo secundario 1.Supervivencia libre de progresión 2.Tasa de respuesta objetiva	Ensayo clínico fase III. Ixabepilone más capecitabine. N=609. Capecitabine solo. N= 612. Imbalance en los grupos de comparación por variable desempeño funcional por escala de Karnofsky, fue significativamente mayor en el grupo de terapia combinada. Descontinuación de la terapia con terapia combinada 30% por toxicidad. Descontinuación de la terapia con capecitabine 11% por toxicidad. Subgrupo de pacientes con enfermedad triple negativo 20% (n=122) en terapia combinada, 22% (n=134) en terapia con capacitabine. El estudio no mostró beneficio en la supervivencia global con terapia combinada. Al ajustar los resultados por covariables, incluido el desempeño funcional se observó beneficio en la supervivencia global HR 0.85, p=0.231. El estudio no fue diseñado para evaluar terapia secuencial ixabepline-capecitabine.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia global	
			16.4 meses versus 15.6 meses, HR 0.90, IC 95% 0.78-1.03 (estadísticamente no significativo). Subgrupo triple negativo, HR 0.90, IC 95% 0.69-1.19 (estadísticamente no significativo).	
			Supervivencia libre de progresión	
			Mediciones disponibles para el 79% de pacentes. 6.2 meses versus 4.2 meses. HR 0.79, IC 95% 0.69-0.90 (estadísticamente significativo). Subgrupo triple negativo, HR 0.64, IC 95% 0.48-0.84 (estadísticamente significativo).	

TABLA 7.48. Perfil de evidencia GRADE comparando ixabepilone más capecitabine versus capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico (ensayo clínico fase III; Sparano y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilone más capecitabine	Capecitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	430/609 (70.6%)	450/612 (73.5%)	HR 0.9 (0.78 - 1.03)[3]	38 menos por 1000 (de 90 menos a 10 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (análisis ajustado)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilone más capecitabine	Capecitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	430/609 (70.6%)	450/612 (73.5%)	HR 0.85 (0.75 - 0.98)[4]	6 menos por 100 (de 1 menos a 10 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global tiempo mediano (mejor indicado por valores mayores)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	16.4 meses	15.6 meses	NA	median 0.8 higher (0.78 - 1.03 higher)[3]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresion												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	16.4 meses	15.6 meses	HR 0.79 (0.69 - 0.9)[5]	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresion tiempo mediano (mejor indicado por valores mayores)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	6.24 meses	4.4 meses	NA	Mediana 1.84 higher (0.78 - 1.03 higher)[3]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión triple negativo												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.64 (0.48 - 0.84)[5]	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	43%	29%	[6]	NA	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Neuropatia periferica G3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[7]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	140/595 (23.5%)	7/603 (1.2%)	RR 20 (9.57 - 42.9)[8]	22 más por 100 (de 10 más a 49 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neuropatia periferica G4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[7]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/595 (0.67%)	0/603 (0%)	[8]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Síndrome mano pie G3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilone más capecitabine	Capecitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	Serio[7]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	125/595 (21%)	121/603 (20.1%)	RR 1.05 (0.84 - 1.31)[8,9]	1 más por 100 (de 3 menos a 6 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Diarrea G3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[7]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	41/595 (6.9%)	52/603 (8.6%)	RR 0.80 (0.54 - 1.18)[8,10]	2 menos por 100 (de 4 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Diarrea G4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[7]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1/595 (0.17%)	3/603 (0.5%)	NR	0 menos por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Leucopenia G3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	285/595 (47.9%)	32/603 (5.3%)	RR 9.03 (6.38 - 12.7)[8]	43 más por 100 (de 29 más a 62 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Leucopenia G4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	87/595 (14.6%)	11/603 (1.8%)	RR 8.02 (4.33 - 14.8)[8]	13 más por 100 (de 6 más a 25 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neutropenia G3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	202/595 (33.9%)	33/603 (5.5%)	RR 6.2 (4.37 - 8.8)[8]	28 más por 100 (de 18 más a 43 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neutropenia G 4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	229/595 (38.5%)	16/603 (2.7%)	RR 14.5 (8.85 - 23.7)[8]	36 más por 100 (de 21 más a 60 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Anemia G3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilone más capecitabine	Capecitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	25/595 (4.2%)	19/603 (3.2%)	RR 1.33 (0.74 - 2.40)[8,11]	1 más por 100 (de 1 menos a 4 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Anemia G 4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	25/595 (4.2%)	19/603 (3.2%)	RR 1.52 (0.43 - 5.36)[8,11]	2 más por 100 (de 2 menos a 14 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Trombocitopenia G3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	25/595 (4.2%)	11/603 (1.8%)	RR 2.3 (1.14 - 4.64)[8,9]	2 más por 100 (de 0 más a 7 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Trombocitopenia G4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/595 (2%)	5/603 (0.83%)	RR 2.43 (0.86 - 6.86)[8,9]	1 más por 100 (de 0 menos a 5 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neutropenia febril G 3 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	29/595 (4.9%)	2/603 (0.33%)	RR 14.7 (3.52 - 61.3)[8]	5 más por 100 (de 1 más a 20 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Neutropenia febril G 4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	12/595 (2%)	2/603 (0.33%)	RR 6.08 (1.37 - 27.05)[8]	2 más por 100 (de 0 más a 9 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Imbalance en los grupos .La proporción de pacientes con un índice de Karnosfsky entre 70 y 80 fue de 32% en el grupo de terapia combinada. En el grupo de capecitabine fue 25%. Imbalance en las terapias subsecuentes el 65% de los pacientes de terapia combinada recibieron quimioterapia versus el 71% de pacientes en grupo capecitabine. Uso de taxanos 16% y 24%.
[2]Solo un 20% de la población de estudio era triple negativo.
[3]Valor p=0.1162.
[4]Valor p=0.0231.
[5]Valor p=0.005.
[6]Valor p<0.001.
[7]Estudio abierto.
[8]RR no reportado, calculado a partir de datos crudos.
[9]IC 95% no muestra efecto. Amplitud muestra daño considerable
[10]IC 95% no muestra efecto. Amplitud muestra apreciable beneficio.
[11]IC 95% no muestra efecto. Amplitud muestra apreciable beneficio y daño considerable

NR: no reportado. NA: no aplica. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 7.49. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer"

Estudio: Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer(73)

Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III

Autor y fecha de publicación: Pivot y cols., 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico pretratadas con antraciclinas o resistentes a antraciclinas y resistentes a taxanos	Ixabepilone más capecitabine comparado con capecitabine solo	Objetivo primaro 1.Supervivencia libre de progresión Objetivo secundario 1.Tasa de respuesta objetiva 2.Duración de la respuesta 3.Seguridad	Revisión de la publicación del estudio Fase III de Thomas y cols., 2007 (77). Publicación 2009 describe medidas de efecto en el subgrupo triple negativo que no son reportadas en la publicación 2007. Ensayo clínico fase III, abierto. Incluyó 752 pacientes. Grupo Ixabepilone más capcitabine. N=375. Subgrupo triple negativo 24% (n=91) Grupo capecitabine. N=377. Subgrupo triple negativo 26% (n=96). Ingresaron pacientes hasta con 3 regímenes previos de quimioterapia en cualquier escenario, índice de karnofsky de 70 a 100 y expectativa de vida ≥ 12 semanas. La evaluación radiológica y la valoración de las fotografías de las lesiones de piel fueron revisadas por un comité independiente que estaba cegado. Se realizó análisis por intención a tratar. La combinación Ixabepilone capecitabine mostró mayor supervivencia libre de progresión y también mayor frecuencia de eventos adversos.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia libre de progresión	
			Todas las pacientes: HR 0.75, IC 95% 0.64-0.88 (5.8 meses versus 4.2 meses) Subgrupo triple negativo: HR 0.68, IC 95% 0.50-0.93 (4.1 versus 2.1 meses)	
			Tasa de respuesta objetiva	
			Todas las pacientes 35% versus 34% Subgrupo triple negativo 27% versus 9%	

TABLA 7.50. Perfil de evidencia GRADE comparando ixabepilone más capecitabine versus capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico (Pivot y cols., 2009, revisión de la publicación de Thomas y cols., 2007)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilone más capecitabine	Capecitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión, meses												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilone más capecitabine	Capecitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	5.8	4.2	HR 0.75 (0.64 - 0.88)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	35%	14%	OR 3.2[1]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de progresión, meses. Subgrupo triple negativo												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4.1	2.1	HR 0.68 (0.50 - 0.93)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva. Subgrupo triple negativo												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	27%	9%	OR 3.2[1]	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Toxicidad hematológica Grado 3 (Neutropenia)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	116/375 (30.9%)	33/377 (9%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad hematológica Grado 4 (Neutropenia)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	133/375 (35.5%)	6/377 (2%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad hematológica Grado 3 (Leucopenia)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	150/375 (40%)	17/377 (5%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad hematológica Grado 4 (Leucopenia)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	60/375 (16%)	4/377 (1%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad hematológica Grado 3 (Neutropenia febril)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	13/375 (3.5%)	2/377 (0.5%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad hematológica Grado 4 (Neutropenia febril)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/375 (0.8%)	0/377 0%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad no hematológica Grado 3 (Neuropatía periférica sensorial)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	75/375 (20%)	0/377 0%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilone más capecitabine	Capecitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Toxicidad no hematológica Grado 4 (Neuropatía periférica sensorial)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/375 (0.8%)	0/377 0%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad no hematológica Grado 3 (Neuropatía periférica motora)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	18/375 (4.8%)	0/377 0%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad no hematológica Grado 4 (Neuropatía periférica motora)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/375 (0%)	0/377 0%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad no hematológica Grado 3 (Síndrome mano pie)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	67/375 (17.9%)	62/377 (17%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad no hematológica Grado 4 (Síndrome mano pie)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/375 (0 %)	0/377 0%	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 7.51. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Sorafenib (SOR) plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with triple-negative (TN) advanced breast cancer (BC): subgroup analysis of SOLTI-0701, a double-blind, randomised, placebo (PL)-controlled phase 2b study"

Estudio: Sorafenib (SOR) plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with triple-negative (TN) advanced breast cancer (BC): subgroup analysis of SOLTI-0701, a double-blind, randomised, placebo (PL)-controlled phase 2b study(74)

Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase II b.Análisis de subgrupo triple negativo.

Autor y fecha de publicación: Roché y cols., 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mamalocalmete avanzado o metastásico	Sorafenib más capecitabine comparado con paclitaxel más	1.Supervivencia libre de progresión	Estudio SOLTI-0701. Ensayo clínico aleatorizado, asiganción 1:1, multinacional (Brasil, Francia, España). Se incluyeron pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que no tuvieran más de un régimen de quimioterapia previo. Las pacientes fueron asiganda a recibir capacitabine 1000 mg/m^2, 2 veces al día cada 3 o 4 semanas con paclitaxel o sorafenib 400 mg 2 veces por día. Pacientes reclutadas n=229.	No se realiza evaluación GRADE

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
	capecitabine		Análisis de subgrupo triple negativo planeado. Subgrupo triple negativo n=53. La mayoría de pacientes con metástasis cerebrales, 43% habían recibido primera línea de quimioterapia. El análisis de subgrupo es limitado por el tamaño de muestra reducido. Información del resúmen es insuficiente para calificar calidad de la evidencia.	
			Tiempo hasta progresión	
			4.3 mesesversus 2.5, HR 0.58, 0.30-1.11 (estadísticamente no significativo).	
			Tasa de respuesta	
			20% versus 21%	

Tabla 7.52. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica triple negativo, estudio "Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cáncer: a proof-of-concept trial"

Estudio: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cáncer: a proof-of-concept trial(75)
Tipo de estudio: Estudio observacional
Autor y fecha de publicación: Tutt y cols., 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con mutaciones confirmadas BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico	Olaparib	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta objetiva Objetivo secundario 1.Beneficio clínico 2.Supervivencia libre de progresión	Se estudiaron 2 cohortes de pacientes con mutaciones confirmadas BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama localmente avanzado (no candidatas a cirugía o radioterapia) o cáncer de mama metastásico. Estados IIIb, IIIc y IV. Todas las pacientes habían recibido al menos un régimen de quimioterapia, con estado funcional por ECOG entre 0-2 y expectativa de vida mayor a 16 semanas. Dos cohortes cada una con 27 pacientes evaluando diferentes dosis de olaparib 400mg 2 vecespor día y 100 mg 2 veces por día. Subgrupo de pacientres con enfermedad triple negativo 13 pacientes en la cohorte 1 y 16 pacientes en la cohorte 2. Precaución en interpretación de resultados. Estudio con muy pequeño tamaño de muestra.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Tasa de respuesta objetiva	
			Cohorte 1 (400 mg 2 veces día) 11/27 (41%). Cohorte 2(100 mg 2 veces día) 6/27 (22%). <u>Subgrupotriple negativo</u> Cohorte 1 (400 mg 2 veces día) 7/13 (53.8%). Cohorte 2(100 mg 2 veces día) 4/16 (25%).	

TABLA 7.53. Perfil de evidencia GRADE comparando olaparib 400 mg 2 veces por día versus 100 mg dos veces por día en pacientes con mutaciones confirmadas BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (Estudio observacional; Tutt y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Olaparib 400 mg 2 veces por dia	Olaparib 100 mg 2 veces por dia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tasa de respuesta objetiva (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	11/27 (40.7%)	6/27 (22.2%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta objetiva pacientes triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	Seria	No seria	Ninguna	7/13 (53.8%)	4/16 (25%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta objetiva pacientes no triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/14 (28.6%)	2/11 (18.2%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Respuesta completa (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	1/27 (3.7%)	0/27 (0%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Respuesta completa triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	Seria	No seria	Ninguna	0/13 (0%)	0/16 (0%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Respuesta completa no triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0/14 (0%)	0/11 (0%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	10/27 (37%)	6/27 (22.2%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Respuesta parcial triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias[2]	No seria	Ninguna	7/13 (53.8%)	4/16 (25%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Respuesta parcial no triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/14 (28.6%)	2/11 (18.2%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Enfermedad estable (Criterios RECIST)												
1	Estudio	Seria[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	12/27	12/27	NR	NR	⊕OOO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Olaparib 400 mg 2 veces por dia	Olaparib 100 mg 2 veces por dia	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	observacional						(44.4%)	(44.4%)			MUYBAJA	
Enfermedad estable triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/13 (30.8%)	7/16 (43.8%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Enfermedad estable no triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8/14 (57.1%)	4/11 (36.4%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Ninguna	4/27 (14.8%)	9/27 (33.3%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/13 (15.4%)	5/16 (31.3%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad no triple negativo (Criterios RECIST)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	2/14 (14.3%)	5/11 (45.5%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Náusea G3 y 4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/27 (14.8%)	0/27 (0%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Fatiga G3 y 4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	4/27 (14.8%)	1/27 (3.7%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Vómito G3 y 4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/27 (11.1%)	0/27 (0%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Anemia G3 y 4 (Common terminology criteria of adverse events CTCAE version 3.0)												
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	3/27 (11.1%)	2/27 (7.4%)	NR	NR	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO

[1]Estudio no aleatorizado. Características basales de las cohortes no son similares. Cohorte olaparib 400 mg 2veces al día 50% son triple negativo versus 64% en cohorte de 100 mg 2 veces día. Cohortes difieren en regímenes previos de quimioterapia.
[2]Estudio realizado en mujeres con mutaciones BRCA 1 y 2. Solo la mitad de la población era triple negativo.
NR: no reportado

TABLA 7.54. Perfil de evidencia GRADE de olaparib en pacientes con mutaciones confirmadas BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (Estudio observacional; Tutt y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Cetuximab con adición de carboplatino si progresión de la enfermedad N=31	Cetiximab+ Carboplatino N=71	Relativo (IC 95%)	Absolute		
Beneficio clinico (segumiento más de 6 meses; respuesta parcial o enfermedad estable)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	3/31 (10%)	27%	NR	NR	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Enfermedad estable (segumiento más de 6 meses; respuesta parcial o enfermedad estable)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	(4%)	9%	NR	NR	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Respuesta parcial (segumiento más 40 semanas)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	2/31	0%	NR	NR	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Reacciones con la infusión Grado 4												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	0	2 /71(2.8%)	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

[1]No informacion sobre grupos homogéneos. No datos sobre análisis por intencion a tratar.
[2]Limitaciones por tamaño de muestra.

Terapia antiHER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión.

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión	Trastuzumab solo Lapatinib solo Trastuzumab más quimioterapia (citotóxica u hormonal) Lapatinib más quimioterapia (citotóxica u	Quimioterapia (citotóxica, hormonal)	Supervivencia Global (8) Supervivencia libre de progresion (8) Calidad de vida (7) Toxicidad Grado 3 y 4 (7) Toxicidad Grado 2 y 3 (6)

	hormonal) Trastuzumab más lapatinib (citotóxica u hormonal)		Tasa de respuesta (6)

TABLA 7.55. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE2009 (1).

Guía	Advanced breast cancer: diagnosis and treatment(1).
Autor y fecha de publicación:	National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda:	Julio de 2008
Lugar en el que se realizó:	Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia [1]
Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ en quienesreciben terpia biológica y progresala enfermedad	1.Terapia endocrina con o sin terapia biológica 2.Quimioterapia sin terapia biológica 3.Herceptin o lapatinib o bevacizumab solo 4.Herceptin y quimioterapia o terapia endocrina 5.Herceptin y lapatinib 6.Herceptin y lapatinib y quimioterapia 7.Herceptin y bevacizumab 8.Herceptin y bevacizumab y quimioterapia 9.Lapatinib y quimioterapia o terapia endocrina10.Bevacizumab	1.Tasa de respuesta 2.Supervivencia libre de progresión 3.Supervivencia global 4.Calidad de vida 5.Tiempo hasta progresion 6.Toxicidad 7.Tolerabilidad 8.Costo efectividad	Se debe descontinuar el tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama avanzado quienes estando en tratamiento con trastuzumab presentan progresión de la enfermedad por fuera del sistema nervioso central. No descontinuar trastuzumab si la progresión de la enfermedad es únicamenteen el sistema nervioso central. El GDGes consciente de la evidencia limitada y muy reciente sobre los beneficios clínicos del uso de trastuzumab en la progresión de la enfermedad.Esta recomendación está basada en el hecho de que no sería apropiado recomendar el uso de trastuzumab en la progresión de la enfermedad sin una evidencia robusta	**Resumen de la evidencia** La evidencia incluye un estudio de cohorte prospectiva de Estados Unidos ,4 series de casos restrospectivas,3 europeas y 1 canadiense y un estudio fase II europeo. No hay estudios comparativos y los análisis retrospectivos dan evidencia de muy baja calidad.	
				Supervivencia global Montemurro y cols., 2006(78) estudiaron un grupo de pacientes con cáncer de mama metastásico quienes habían sido tratadas previamente con trastuzumab.De las 184 pacientes, 132 presentaron progresión de la enfermedad y de estas, 71 suspendieron el tratamiento con trastuzumab y recibieron una variedad de quimioterapias (n= 61) o terapia endocrina (n=10), 40 pacientes permanecieron con trastuzumab (5 tuvieron trastuzumab más terapia endocrina, 23 trastuzumab más quimioterapia y 12 trastuzumab en monoterapia). La supervivencia global para quienes continuaron trastuzumab fue 30.1 meses (IC 95% 26.9-33.3) comparado con 30.2 meses (IC 95% 20.5-39.9) en pacientes que habían suspendido	3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia [1]
	y quimioterapia		de la costo efectividad del tratamiento.	trastuzumab.	
				Fountzilas y cols., 2003(79) realizaron un análisis retrospectivo de datos de pacientes con cancer de mama metastásico con progresión de la enfermedad quienes continuaron trastuzumab tanto en monoterapia como en terapia combinada con quimioterapia. El tiempo mediano de supervivencia global fue 22.2 meses (IC 95% 16.3-28.2). Es difícil evaluar el efecto relativo del trastuzumab en este escenario sin tener grupo comparador.	3
				Gelmon y cols., 2004 (80) también realizaron un análisis retrospectivo de datos de pacientes que progresaron recibiendo trastuzumab, algunas pacientes continuaron trastuzumab en monoterapia y otras terapia combinada con varios agentes de quimioterapia. Se reportó una supervivencia global de 29 meses (IC 95% 22.7-56). El problema con todos los estudios retrospectivos es que son seceptibles de sesgo de selección. Los datos provienende pacientes que fueron seleccionados por tener condiciones para continuar el tratamiento después de la progresión y en quienes no se forzó la suspensión de trastuzumab por otras razones distintas a la toxicidad.	3
				Progresión del tumor	
				Montemurro y cols., 2006(78) reportaron un tiempo mediano hasta progresion para las pacientes que continuaron la terapia con trastuzumab de 6.3 meses (IC 95% 5-7.6) y en pacientes que suspendieron trastuzumab y continuaron otras terapias 7.2 meses (IC 95% 6.4-7.9).	3
				Fountzilas y cols., 2003 (79) reportaron un tiempo mediano hasta la progresion según cada grupo de tratamiento: trastuzumab en monoterapia=5.1meses (IC 95%: 2.6-7.6), trastuzumab más paclitaxel=4.2 meses (IC 95%: 0-9.3), trastuzumab más vinorelbine=4.6 meses (IC 95%3.3-5.9), trastuzumab más gemcitabine=6.2 meses (IC 95% 4.7-7.7) y trastuzumab más docetaxel=4.1 meses (IC	3

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia [1]
				95%: 0-11.6). Los análisis de subgrupo son muy pequeños, lo que compromete la reproducibilidad.	
				Gelmon y cols., 2005(80) reportaron el tiempo hasta progresion por línea y subgrupo: primera línea: trastuzumab en monoterapia=23 semanas (rango: 3-73), trastuzumab más taxanos=24 semanas; segunda línea: monoterapia=30.5 semanas (rango: 18-68), trastuzumab más taxanos=24 semanas (rango: 3-72) y trastuzumab más vinorelbine=26 semanas (rango: 3-108).	3
				El estudio de García-Saenz y cols., 2005(81) reporta para primera línea: trastuzumab más quimioterapia=6 meses (rango: 1->39 meses), segunda línea: trastuzumab más quimioterapia=3 meses (rango: 1->22) y tercera línea: trastuzumab más quimioterapia=2 meses (rango: 1->12).	3-
				Bartsch y cols., 2006(82) reportan el tiempo hasta progresion con los intervalos de confianza: primera línea=6 meses (IC 95% 5.4-6.6), segunda línea=6 meses (IC 95%: 5.36-6.64) después de segunda línea=6 meses (IC 95%: 5.32-6.68) (diferencias no significativas). El autor propone el mantenimiento de la terapia con trastuzumab más allá de la progresión pero el pequeño número de pacientes y la falta de grupo control dan una evidencia débil.	3
				Tripathy y cols., 2004 (83) reportaron en el estudio H0649, una extension del estudio piloto (H0648) que es el estudio principal en la evalución de tecnología NICE 'Guía en el uso de trastuzumab para el manejo de cáncer avanzado'. Las pacientes del estudio H0648 fueron aleatorizadas a recibir trastuzumab con o sin quimioterapia y en el estudio post experimento aquellas pacientes que presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimioterapia pero permanecieron con trastuzumab (grupo II, n=93) o, si no habían recibido previamente trastuzumab se les ofreció trastuzumab	2

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia [1]
				usualmente asociado con quimioterapia (grupo I, n=154). La tasa de respuesta global (ORR) fue 14% (IC 95% 8.3-19.2) en el grupo II comparado con 11%(IC 95%4.5-17) en el grupo I. Los resultados son difíciles de interpretar pues no se sabe si las pacientes que no habían recibido previamente trastuzumab tuvieron respuesta acelerada o si laspacientes que continuaron trastuzumab no se beneficiaron tanto como con el primer régimen de trastuzumab. Las pacientes con enfermedad estable o respuesta menor fueron 18% (grupo I) y 12% (grupo II).	
				Montemurro y cols., 2006 (78) solamente presentan la tasa de respuesta tumoral para el primer régimen con trastuzumab pero no paralas pacientes que continuaron la terapia. Fountzilas y cols., 2003(79) reportaron la tasa de respuesta (ORR) por cada línea de tratamiento: segunda línea ORR=24%, tercera línea ORR=14%, cuarta línea ORR=19% y quinta línea ORR=8%. Gelmon y cols., 2004(80) también presentan los datos de esta forma: primera línea ORR=41%, segunda línea ORR=36% (trastuzumab en monoterapia),primera línea ORR=38%, segunda línea ORR=38% (trastuzumab más taxanos) y ORR=27% (trastuzumab más vinorelbine) . Garcia-Saenz y cols., 2005 (81) reportaron para primera línea ORR=39.7%, segunda línea ORR=25.8%, tercera línea ORR=12.5%, cuarta línea ORR=0% (trastuzumab más quimioterapia). Bartsch y cols., 2006(82) reportaron respuesata tumoral: primera línea ORR=42.6%, segunda línea ORR=25.9%, después de segunda línea ORR=30%.	
				Eventos adversos	
				Solamente la mitad de los estudios reportan eventos adversos. Tripathy y cols., 2004(83) observaron eventos severos en el 5% de la población de pacientes que no habían sido expuestos previamente a trastuzumab, astenia (11%), dolor de espalda (6%), cefalea (9%), dolor	

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia [1]
				generalizado(6%), leucopenia (8%) y disnea (7%) y en pacientes del grupo I, que continuaron con trastuzumab se presentó astenia (10%), dolor de espalda (6%), cefalea(6%), dolor generalizado (10%), leucopenia (11%). La disfunción cardiaca se reportó en el 9% de pacientes del grupo I y 2% del grupo II. Fountzilas y cols., 2003(79) también reportaron eventos severos en el 5% o más de la población de pacientes,incluyendo neutropenia (25%), fatiga (12.5%), trombocitopenia (1.5%), infección (10%), neuropatía periférica (9%), mialgia y artralgia (5%), náusea y vómito (6%), estomatitis (6%), diarrea(6%),estreñimiento (6%) y edema (6%). Se presentaron 8 casos de cardiotoxicidad y 3 casos de reducción de la FEVI. Gelmon y cols., 2006(80) reportaron eventos adversos grado 3: náusea y vómito (1.9%), neutropenia (25.9%), tiombocitopenia (3.7%), anemia (11.1%), estomatitis (3.7%) y síndrome mano pie (5.6%). Se presentó un evento grado 4: neutropenia (9.3%). No reportan casos de falla cardíaca y solamente una paciente presentó reducción de la FEVI que se normalizó después del tratamiento.	

[1]Nivel de evidencia de acuerdo con la Red Intercolegiada de Guías de Escocia (SIGN por su sigla en inglés): 1++: Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo; 1+: Metanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con bajo riesgo de sesgo; 1-: Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs con alto riesgo de sesgo; 2++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o estudios de cohorte de alta calidad con un muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea causal; 2+: estudios de casos y controles o estudios de cohorte bien conducidos con un bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, 2-: Estudios de casos y controles o cohortes con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal, 3: Estudios no analíticos (por ejemplo reportes de caso, series de caso), 4: Opinión de expertos, consensos formales.

Actualización

TABLA 7.56. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, estudio "The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis"

Estudio: The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis(84)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura
Autor y fecha de publicación: Harris y cols., 2011

Fecha de búsqueda: Diciembre de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o mestastásico HER2+	Terapias anti HER2	1.Supervivencia global 2.Tiempo hasta progresión 3.Supervivencia libre de progresión 4.Tasa de respuesta	Incluyen ensayos clinicos fase II y III que comparan la eficacia de terapias anti HER2 asociadas a tratamiento estándar (quimioteraia o terapia hormonal) en pacientes con cáncer de mamalocalmente avanzado (estado IIb o IIc) ó metastásico. Excluyeron estudios que comparan únicamentes dosis de terapias anti HER2. Número de estudios 8, total pacientes 1848.Las terapias antiHER2 fueron trastuzumab y lapatinib y los agentes asociados fueron taxanos (4 estudios),antraciclinas (1),capecitabine(2), anatrazol(1) y letrozol(1). Seis estudios reportan resultados en primera línea de manejo (Slamon y cols, Marty y cols,Gasparini y cols,Di Leo y cols,Kaufman y cols y Johnston y cols). Dos estudios evalúan segunda línea o subsecuentes (Cameron y cols y von MInckwitzy cols).El rango de duración de seguimiento fue 16.6 meses a 40.9 meses, algunos estudios no reportan tiempo de seguimiento.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia global	
			HR 0.78, IC 95% 0.67-0.91 (estadísiticamente significativo).	
			Tiempo hasta progresión	
			HR 0.56, IC 95% 0.48-0.64 (estadísiticamente significativo).	
			Supervivencia libre de progresión	
			HR 0.63, IC 95% 0.53-0.74 (estadísiticamente significativo).	
			Tasa de respuesta	
			RR 1.67, IC 95% 1.46-1.90 (estadísiticamente significativo).	

TABLA 7.57. Perfil de evidencia GRADE comparando adición de terapia anti HER2 a tratamiento estándar versus tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ (Metanálsis; Harris y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	HER2-targeted agents + Tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global (Slamon, Cameron, Di Leo, von Minckwitz, Johsnton)												
5	Ensayos aleatorizados	Muy serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.78 (0.67 - 0.91)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (Slamon, Cameron, Di leo, Nekljudova (comunicación personal de los autores), von Minckwitz (comunicación personal de los autores))												
4	Ensayos aleatorizados	Muy serio[3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.63 (0.53 -	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	HER2-targeted agents + Tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
									0.74)			
Tiempo a la progresión (Slamon, Cameron, Di leo, von Minckwitz)												
4	Ensayos aleatorizados	Muy serio[4]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.56 (0.48 - 0.64)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta total (Slamon, Kaufman, Marty, Cameron, Di Leo, Gasparini, von Minckwitz, Johnston)												
8	Ensayos aleatorizados	Muy serio[4]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.67 (1.46 - 1.9)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Tasa de beneficio clínico (Kaufman, Cameron, Di Leo, Gasparini, von Minckwitz, Johnston)												
6	Ensayos aleatorizados	Muy serio[4]	No seria	No serias	Seria[5]	Ninguna	NR	NR	HR 1.46 (1.2 - 1.77)	NC	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Respuesta completa (Slamon, Marty, Cameron, Di Leo, Gasparini, Johnston)												
6	Ensayos aleatorizados	Muy serio[4]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 2 (1.24 - 3.21)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Respuesta parcial (Slamon, Kaufman, Marty, Cameron, Di Leo, Gasparini, Johnston)												
7	Ensayos aleatorizados	Muy serio[4]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 1.61 (1.38 - 1.87)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Enfermedad estable (Kaufman, Marty, Cameron, Di Leo, Gasparini, Florance y Johnston (comunicación personal de los autores))												
6	Ensayos aleatorizados	Muy serio[4]	No seria	No serias	Seria[6]	Ninguna	NR	NR	HR 0.94 (0.72 - 1.24)	NC	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Enfermedad progresiva (Kaufman, Cameron, Di Leo, Gasparini, Florance y Johnston (Comunicación personal de los autores))												
6	Ensayos aleatorizados	Muy serio[7]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.62 (0.5 - 0.77)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Mortalidad (Marty, Cameron, von Minckwitz, Johnston)												
4	Ensayos aleatorizados	Muy serio[8]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.94 (0.82 - 1.08)	NC	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

[1]Tratamiento estándar consistente en quimioterapia o terapia hormonal (taxanos, capacitabine, antraciclinas, letrozol, anastrazol).
[2]El riesgo de sesgo se debe a inadecuado ocultamiento de la aleatorización (von Minckwitz), inadecuado cegamiento (Cameron, von Minckwitz), no realización de análisis por intención de tratar (von Minckwitz), evaluación prospectiva del estatus HER2 no centralizada (von Minckwitz).
[3]El riesgo de sesgo se debe ocultamiento de la aleatorización no reportado claramente (Cameron, Di Leo, Johnston, Slamon), inadecuado cegamiento (Cameron), evaluación prospectiva del estatus

HER2 no centralizada (Cameron, Di Leo) y evaluación de la progresión realizada por el médico tratante (Johnston).
[4]El riesgo de sesgo se debe a inadecuado ocultamiento de la aleatorización (von Minckwitz), inadecuado cegamiento (Cameron, Gasparini, Kaufman, Marty, von Minckwitz), no realización de análisis por intención de tratar (Gasparini, von Minckwitz), evaluación prospectiva del estatus HER2 no centralizada (von Minckwitz, Gasparini).
[5]Hay heterogeneidad entre los estudios: I^2=62.5%.
[6]Hay heterogeneidad entre los estudios: I^2=57.4%.
[7]El riesgo de sesgo se debe a inadecuado ocultamiento de la aleatorización (Gasparini), inadecuado cegamiento (Cameron, Gasparini, Kaufman), no realización de análisis por intención de tratar (Gasparini), evaluación prospectiva del estatus HER2 no centralizada (Cameron, Di leo) y no descripción del método de evaluación de la progresión (Gasparini).
[8]El riesgo de sesgo se debe a inadecuado ocultamiento de la aleatorización (von Minckwitz), inadecuado cegamiento (Cameron, Marty, von Minckwitz), no realización de análisis por intención de tratar (von Minckwitz), evaluación prospectiva del estatus HER2 no centralizada (Cameron, von Minckwitz) y evaluación de la progresión realizada por el médico tratante (Johnston, von Minckwitz).
NR: no reportado.

TABLA 7.58. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Lapatinib and HER2 status: Results of a meta-analysisof randomized phase III trials in metastatic breast cancer"

Estudio: Lapatinib and HER2 status: Results of a meta-analysisof randomized phase III trials in metastatic breast cancer (85)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura
Autor y fecha de publicación: Amir y cols., 2010
Fecha de búsqueda: Octubre de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama mestastásico HER2+ y HER2-	Lapatinib más quimioterapia o terapia endocrina comparado con quimioterapia o terapia endocrina sin lapatinib	1.Supervivencia libre de progresión 2.Supervivencia global 2.Enfermedad estable 4.Tiempo hasta progresión en caso de reportar datos de supervivencia libre de progresión 5.Eventos adversos serios	Se dentificaron 5 estudios, se excluyeron 2. El estudio de O´Shaughnessey y cols debido a que el lapatinib se administró en ambos brazos. El estudio de Geyer y cols fue actualizado por Cameron y cols, incluido en el metaanálisis. Los 3 estudios aportaron en total 2264 pacientes (Geyer y cols y Cameron y cols, Di Leo y cols, Johnston y cols). La proporción de pacientes HER2+ fue: Geyer y cols y Cameron y cols (n 399) HER2+ 100% Di Leo y cols (n 579) HER2+ 15% Johnston y cols (n 1286) HER2+ 17%. Considrando la heterogeneidad clínica por estado del receptor hormonal y HER2, se utilizó un modelo de efectos aleatorios. No se realizó test de homogeneidad.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia libre de progresión	
			Subgrupo HER2+ HR 0.61, IC 95% 0.50-0.74 (estadísiticamente significativo). Subgrupo HER2 negativo HR 0.98, IC 95% 0.80-1.19 (estadísticamente no significativo).	
			Supervivencia global	
			Subgrupo HER2+HR 0.76 (IC 95% 0.60-0.96) Subgrupo HER2 negativo HR 0.89(IC 95% 0.65 -1.21)	
			Análisis de sensibilidad efecto de la quimioterapia y terapia hormonal en la eficacia de lapatinib	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Quimioterapia Supervivencia global HR 0.83, IC 95% 0.69-1.0). Test de heterogeneidad valor p=0.63. Supervivencia libre de progresión HR 0.72, IC 95% 0.45-1.15. Test de heterogeneidad valor p=0.008 Terapia endocrina Supervivencia global HR 0.74, IC 95% 0.51-1.07. Test de heterogeneidad valor p N/A Supervivencia libre de progresión HR 0.86, IC 95% 0.76 -0.98. Test de heterogeneidad valor p N/A	

TABLA 7.59. Perfil de evidencia GRADE comparando lapatinib más quimioterapia o terapia hormonal versus quimioterapia o terapia endocrina solas o con placebo en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ y HER2- (Metanálsis; Amir y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia o terapia hormonal más Lapatinib	Quimioterapia o terapia hormonal solas o con placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión, cáncer HER2 positivo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.61 (0.5 - 0.74)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión, cáncer HER2 negativo												
2	Ensayos aleatorizados	NR	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.98 (0.8 - 1.19)	NC	NC	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión, cáncer HER2 positivo y negativo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.76 (0.59 - 0.98)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global, cáncer HER2 positivo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.76 (0.6 - 0.96)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global, cáncer HER2 negativo												
2	Ensayos aleatorizados	NR	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.89 (0.65 - 1.21)	NC	NC	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia o terapia hormonal más Lapatinib	Quimioterapia o terapia hormonal solas o con placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia global, cáncer HER2 positivo y negativo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.80 (0.67 - 0.97)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Estabilización de la enfermedad[5], cáncer HER2 positivo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 2.23 (1.57 - 3.18)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Estabilización de la enfermedad[5], cáncer HER2 negativo												
2	Ensayos aleatorizados	NR	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	NR	NR	OR 1.11 (0.89 - 1.38)	NC	NC	CRÍTICO
Estabilización de la enfermedad[5], cáncer HER2 positivo y negativo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 1.60 (1.11 - 2.32)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad (eventos adversos serios), cáncer HER2 positivo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	Seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 1.64 (1.21 - 2.23)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad (Descontinuación del tratamiento), cáncer HER2 positivo												
3	Ensayos aleatorizados	Seria[1]	Seria[4]	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 2.28 (1.04 - 4.97)	NC	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Uno de los estudios es de etiqueta abierta lo cual sugiere falta de cegamiento (Cameron). No se reporta la evaluación de calidad de los estudios.
[2]No se reportan pruebas de heterogeneidad. No se observa traslape entre los intervalos de confianza y los efectos tienen distintos sentidos (beneficio y falta de efecto).
[3]El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra daño considerable.
[4]No se reportan pruebas de heterogeneidad. Un estudio muestra ausencia de efecto y dos estudios muestran daño.
[5]Definida como repuesta parcial o completa confirmada o enfermedad estable por lo menos 24 semanas (o 6 meses).
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 7.60. Perfil de evidencia para terapia anti HER2 en pacientes con cancer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, estudio "A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabineversus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses"

Estudio: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabineversus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses(86).

Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III

Autor y fecha de publicación: Cameron y cols., 2008

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2+ que progresandespués de tratamiento con antraciclinas taxanos y trastuzumab	Lapatinib más capecitabine comparado concapecitabine solo	Objetivo primario 1. Tiempo hasta progresión Objetivos secundarios 1.Supervivencia libre de progresión 2.Supervivencia gloibal 3.Tasa de respuesta global 4.Seguridad	Ensayo clínico fase III. Incluyó 399 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2+,tratadas previamente con antraciclina-taxano y trastuzumab. Grupo lapatinib más capecitabine (n=198). Lapatinib 1250 mg por día vía oral continuo,más capecitabine 2000 mg/m^2/día vía oral los días 1-14 cada 3 semanas. Grupo capecitabine (n=201) Capecitabine 2500 mg/m^2/día vía orallos días 1-14 cada 3 semanas. La evaluación del punto final primario fue determinada por un panel de revisión independiente. **Tiempo hasta progresión** HR 0.57, IC 95% 0.43–0.77, p=0.001 (estadísticamente significativo). **Supervivencia global** HR 0.78, IC 95% 0.55–1.12, p=0.177 (estadísticamente no significativo). **Seguridad** Los eventos adversos más communes fueron diarrea, síndrome mano pie, náusea, fatiga, vómito y rash. La diarrea y el rash fueron más frecuentes en el grupo de terapia combinada. En 24 pacientes todos menos un evento Grado 4 ocurrió(6% en cada grupo): 19 eventos en 12 pacientes en terapia combinada y 18 eventos entre12 pacientes en el grupo de capecitabine. Los pacientes presentaron eventos adversos fatales: 4 en terapia combinaday 7 en monoterapia con capecitabine. Por parte del investigador nose consideraron eventos adversos fatales relacionados con lapatinib. Tres eventos se consideraron relacionados con capecitabine (tromboembolismo pulmonar, neutropenia, trombocitopenia y obstrucción del intestino delgado). El tratamiento fue descontinuado por eventos adversos en el14%de pacientes en ambos grupos. Eventos cardíacos. Un paciente en el grupo de terapia combinada presentó angina de Prizmetal y mejoró al suspender la medicación de estudio.Este paciente presentó disminución de la FEVI asintomática,de 65 a 48%pero recuperó a 52%.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 7.61. Perfil de evidencia GRADE comparandolapatinib más capecitabine con capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han progresado con trastuzumab (Ensayo clínico Fase III; Cameron y cols., 2008)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib más Capacitabine	Capacitabine	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Tiempo a la progresión (segumiento mediana 6.2 meses[1])												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria	Ninguna	82/198 (41.4%)	50.7%	HR 0.57 (0.43 - 0.77)	175 menos por 1000 (de 87 menos a 245 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.55 (0.4 - 0.74)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (inicio de protocolo en las 8 semanas siguientes a la última dosis de trastuzumab)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.59 (0.4 - 0.86)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (inicio de protocolo 8 semanas después de la última dosis de trastuzumab)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.56 (0.35 - 0.91)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Número de muertes												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria	Ninguna	55/198 (27.8%)	31.8%	HR 0.78 (0.55 - 1.12)	60 menos por 1000 (de 128 menos a 31 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tasa de respuesta global												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria	Ninguna	47/198 (23.7%)	13.9%	OR 1.9 (1.1 - 3.4)	96 más por 1000 (de 12 más a 215 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tasa de beneficio clínico												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	58/198 (29.3%)	17.4%	OR 2.0 (1.2 - 3.3)	122 más por 1000 (de 28 más a 236 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

[1]La mediana de seguimiento fue 4.3 meses en el grupo Capacitabine.
NR: no reportado.
NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 7.62. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Randomised phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group"

Estudio: Randomised phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group (87)

Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III

Autor y fecha de publicación: Inouey cols., 2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+	Trastuzumab en monoterapia seguido de trastuzumab más docetaxel comparado con trastuzumab más docetaxel en terapia de primera línea	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de progresión 2.Supervivencia global	Ensayo clínico fase III, abierto, multicéntrico. Pacientes con cáncer de mama HER2+, metastásico. Incluyó 112 pacientes. El estudio evaluó la eficacia y seguridad de la terapia secuencial trastuzumab como monoterapia seguida de de trastuzumab más docetaxel después de la progresión, comparado con terapia combinada trastuzumab más docetaxel como primera línea de manejo. Las pacientes con FEVI ≥50% fueron aleatorizadas. De las 160 planeadas inicialmente se reclutaron 107: 53 en terapia secuencial (Grupo 1) y 54 en terapia combinada (Grupo 2). Los grupos estaban imbalanceados respecto a quimioterpia previa adyuvante y número de sitios de metástasis. (Terapia combinada 55% versus 37% en terapia secuencial para antecedente de quimioterapia adyuvante y más de un sitio de metástasis 66% en terapia combinada versus 74% en secuencial). El análisis interino fue planeado para Junio 2008 pero en Marzo de 2008 ya era claro el beneficio de la terapia combinada. HR para supervivencia libre de progresión 4.24, IC 95% 2.48-7.24, que era significativamente superior a la especificada en el protocolo (HR 1.3). El resultado sugería que la monoterapia con trastuzumab era inferior a la terapia combinada inicial trastuzumab más docetaxel. El Comité indendiente de monitoreo del estudio en junio de 2008 realizó las siguientes recomendaciones 1. Descontinuar el reclutamiento de nuevas pacientes. 2. Permitir la combinación con docetaxel antes de la progresión de la enfermedad en pacientes que recibían trastuzumab como monoterapia. 3. Completar el análisis de los datos y publicar los resultados del estudio tempranamente.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Tiempo mediano de supervivencia libre de progresión, días	
			Secuencial 114 días versus 445 días terapia combinada	
			Supervivencia libre de progresión	
			HR 4.24, IC 95% 2.48-7.24 (estadísticamente significativo).	
			Eventos adversos Grado 3 y 4.Secuencial versus combinada	
			Neutropenia febril.4% versus 8%. Disminución de Hb.2%versus 4%. Elevación de ALT.0% versus 4%.	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			Estreñimiento.0% versus4%. Edema.0% versus 4%. Anorexia 5% versus 2%. Hipertensión arterial 4% versus 0%. Falla cardíaca congestiva. 0% versus 0%. Disminición relativa de la FEVImediana 5%versus6%. FEVI < 50% 4.1%versus 2%.	

TABLA 7.63. Perfil de evidencia GRADE comparando terapia secuencial con trastuzumab seguida de trastuzumab más docetaxel con terapia combinada trastuzumab más docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. (Ensayo clínico Fase III; Inoue y cols., 2010)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effect		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia secuencial con trastuzumab seguido por trastuzumab más docetaxel después de la progresión de la enfermedad	Terapia combinada de trastuzumab más docetaxel como terapia de primera línea	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión (etapa de trastuzumab solo en el grupo intervencion) (follow-up median 114 days[1])												
1	Ensayo aleatorizado	Seria[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	NR	NR	HR 4.24 (2.48 to 7.24)[4]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (etapa de combinación de trastuzumab con docetaxel en el grupo intervención)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	NR	NR	HR 1.35 (0.79 to 2.3)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (etapa de trastuzumab solo en el grupo intervencion)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	13/54 (24.1%)	6/53 (11.3%)	HR 2.72 (1.03 to 7.18)[5]	165 más por 1000 (de 3 más a 464 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tiempo a la falla del tratamiento (etapa de trastuzumab solo en el grupo intervencion)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[2]	No serias	No seria[3]	Ninguna	NR	NR	HR 2.81 (1.77 to	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effect		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia secuencial con trastuzumab seguido por trastuzumab más docetaxel después de la progresión de la enfermedad	Terapia combinada de trastuzumab más docetaxel como terapia de primera línea	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
									4.47)			
Tasa de respuesta (etapa de trastuzumab solo en el grupo intervencion)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	8/54 (14.8%)	36/53 (67.9%)	HR 2.81 (1.77 to 4.47)	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Incidencia de eventos adversos (etapa de trastuzumab solo en el grupo solo en el grupo de intervención)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	93% (51 pacientes, 264 casos)	100% (53 pacientes, 908 casos)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Incidencia de eventos adversos (etapa de combinación de trastuzumab con docetaxel en el grupo intervención): leucopenia												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	36% (20 pacientes)	60% (32 pacientes)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Incidencia de eventos adversos (etapa de combinación de trastuzumab con docetaxel en el grupo intervención): neutropenia												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[2]	No seria	No serias	No seria[3]	Ninguna	51% (28 pacientes)	79% (42 pacientes)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Mediana 445 días en el grupo trastuzumab más docetaxel como terapia de primera línea.
[2]Como fue un ensayo de etiqueta abierta es probable falta de cegamiento.
[3]Aunque el número de pacientes reclutados fue menor al estimado en el tamaño de la muestra, debido a las conclusiones del análisis interino, se observaron reglas claras para finalizar el reclutamiento.
[4]p>0.01
[5]p=0.04. Aunque la diferencia es estadísticamente significativa, el análisis interino fue planeado con una p=0.01.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

TABLA 7.64. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study"

Estudio: Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast

Tipo de estudio: Group 26/Breast International Group 03-05 Study(88)
Ensayo clínico
Autor y fecha de publicación: Von Minckwitz y cols., 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado o metastásico que progresan durante el tratamiento con trastuzumab	Trastuzumab más capecitabine comparado con capecitabine solo	1.Supervivencia libre de progresión 2.Supervivencia global 3.Tasa de respuesta global 4.Beneficio clínico 5.Seguridad	Ensayo clínico 78 pacientes asiganadas a cada grupo. Duración del tratamiento con trastuzumab ≥ 12 semanas, tiempo desde que finalizó el ultimo ciclo de trastuzumab máximo 6 semanas. Pacientes con índice de Karnofsky 60% o más, expectativa de vida mayor a 3 meses, FEVI≥50% con adecuada función hematológica, hepática y renal. El estudio terminó anticipadamente. Limitaciones tamaño de muestra. **Supervivencia libre de progresión** HR 0.69, IC 95% 0.48-0.97 (estadísticamente significativo). Tiempo mediano de supervivencia libre de progresión 8.2 meses versus 5.6 meses. **Supervivencia global** No diferencias valor P=0.257. 25.5 meses versus 20.4 meses.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE

TABLA 7.65. Perfil de evidencia GRADE comparando trastuzumabmás capecitabine versus capecitabine solo en pacientes con cáncer de mama HER2 postivo localmente avanzado y metastásico. (Ensayo clínico; Von Minckwitz y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab más Capecitabine (n= 78)	Capecitabine (n=78)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión (Período de tiempo entre la asignación aleatoria hasta que se documenta progresión de la enfermedad o muerte relacionada con la enfermedad.)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.69 (0.48 to 0.97)[3]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión. Tiempo mediano (meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8.2	5.6	HR 0.69 (0.48 to 0.97)[3]	2.6 meses	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global (Tiempo desde la asignación aleatoria hasta la muerte por cualquier causa)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Trastuzumab más Capecitabine (n= 78)	Capecitabine (n=78)	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	33/78	38/78	HR 0.76 [4]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global .Tiempo mediano (meses)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	25.5	20.4	HR 0.76 (0 to 0)[4]	5.1 meses	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Tasa de respuesta global (Criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	48.1%	27.0%	OR 2.5 [5]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Beneficio clínico (Criterios RECIST)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	75.3%	54.1%	OR 2.59 (0 to 0)[6]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Toxicidad grado 3 y 4 (Criterios National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	66.2%	63.6%	OR 2.59[6]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Anemia Grado 1 a 4 (Criterios National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0)												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	64.0%	44.5%	NR [7]	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
FEVI menor 40% o reducción mayor del 10% a partir de la basal.												
1	Ensayos aleatorizados	Seria[1,2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	1.3%	0%	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Estudio abierto. Riesgo de sesgo por no contar con evaluación centralizada para desenlaces.
[2]Estudio cerrado tempranamente. Tamaño de muestra pequeño. Inicialmente estudio planeado a una cola, después de análisis interino y baja tasa de reclutamiento se presentan resultados con valor ppropuesto para el segundo análisis interino.
[3]Valor p=0.0338.
[4]Valor p=0.2570.
[5]Valor p=0.0115.
[6]Valor p=0.0068.
[7]Valor p=0.021.

TABLA 7.66. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positivebreast cancer"

Estudio: Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positivebreast cancer(89)
Tipo de estudio: Ensayo clínico Fase III
Autor y fecha de publicación: Von Minckwitz y cols., 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mamaHER2 positivo localmente avanzado o metastásico que progresan durante el tratamiento con trastuzumab	Trastuzumab más capecitabine comparado con capecitabine solo	1.Supervivencia global	En esta publicación se reporta el análisis final de la supervivencia global,un desenlace final secundario preespecificado del trabajo de Von Minckwitz y cols., 2009 (88). El seguimiento mediano fue 20.7 meses. Mortalidad grupo trastuzumab más capecitabine 60/77 (77.9%). Mortalidad en grupo capecitabine solo 59/74 (79.7%). El estudio GBG-26 no mostró diferencias entre los tratamientos en la supervivenciaen pacientes que progresan con trastuzumab. En el análisis post-hoc las pacientes que recbieron terapias anti HER 2 como tercera línea mostraron mayor supervivencia post progresión que aquellas pacientes que no recibieron esta terapia.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Tiempo mediano de supervivencia	
			Trastuzumab más capecitabine: 24.9 meses. Capecitabine solo: 20.6 meses.	
			Supervivencia global	
			HR 0.94, IC 95% 0.65-1.35, p=0.73 (estadísticamente no significativo). El desempeño funcional y los sitios de metástasis fueron factores pronóstico independientespara la supervivencia global. No se observaron diferencias en la supervivencia global en pacientes que tuvieron respuesta clínica o beneficio clínico. Las pacientes que continuaron o reiniciaron terapia anti HER 2(trastuzumab o lapatinib) después de la segunda progresión (n=52)tuvieron mayorsupervivenciapost-progresión,18.8 meses comparado con 13.3 meses en quienes no recibieron anti HER 2 como tercera línea de tratamiento (n=88) (HR 0.63; p=0.02).	

Tabla 7.67. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Single-agent lapatinib for HER2-overespressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first –or second line trastuzumab–containing regimens"

Estudio: Single-agent lapatinib for HER2-overespressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first –or second line trastuzumab–containing regimens (90).
Tipo de estudio: Estudio Fase II
Autor y fecha de publicación: Blackwell y cols., 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2+ que progresan durante terapia con trastuzumab	Lapatinib	Objetivo primario 1.Tasa de respuesta tumoral (completa más respuesta parcial) Objetivo secundario 1.Beneficio clínico	Estudio fase II, abierto, único grupo de estudio. Ingresaron pacientes con cáncer de mama estados IIIb y IV HER2+,con índice de karnofsky ≥70% y expectativa de vida mayor a 12 semanas. Las pacienteshabían recibido trastuzumab por más de 6 semanas,solo o combinado con quimioterapia o con terapia hormonal y progresaron durante la terapia con trastuzumab.No debían tener más de 2 protocolos de tratamiento previo con trastuzumab. Población de estudio 78 pacientes. **Tasa de respuesta completa** Por el investigador: 7.7%. Revisión por comité independiente: 5.1%. **Beneficio clínico** Por el investigador: 14.1% Revisión por comité independiente: 9.01%	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE estudio primario

TABLA 7.68. Perfil de evidencia GRADE de lapatinib en monoterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, HER2+, que progresan con regímenes que contienen trastuzumab como terapia de primera o segunda línea(Estudio en fase II; Blackwell y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib como agente monoterapia		
Respuesta objetiva (completa o parcial)									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	7.7 %	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Tasa de beneficio clínico									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	14.1%	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Enfermedad estable									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	6% (5 pacientes)	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Tiempo a la primera respuesta									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8 a16 semanas	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Duración de la respuesta									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	9 a 42 semanas	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Tiempo a la progresión									

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Comparaciones indirectas**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Lapatinib como agente monoterapia**		
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	9 semanas (mediana)	⊕OOO MUYBAJA	IMPORTANTE
Supervivencia libre de progresión. Revisión independiente (seguimiento mediana 15.3 semanas)									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Mediana 15.3 semanas (IC 95% 9.7-16.3). Tasa: 41% a 4 meses y 21% a 6 meses	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Supervivencia global. Revisión independiente (seguimiento mediana 79 semanas)									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	Mediana 79 semanas (IC 95% 57-103). Tasa: 89% a 4 meses y 85% a 6 meses	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (erupciones)									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	47%	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (diarrea)									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	46%	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (náuseas)									
1	Estudio observacional	Seria[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	31%	⊕OOO MUYBAJA	CRÍTICO

[1]Es un estudio de etiqueta abierta por lo que es probable el riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento.

TABLA 7.69. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. EGF 104900"

Estudio: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. EGF 104900 (91).

Tipo de estudio: Estudio Fase III

Autor y fecha de publicación: Blackwell y cols..,2010

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que progresan durante el tratamiento con trastuzumab	Lapatinib más trastuzumab comparado con lapatinib	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de progresión (evaluación por parte del investigador) Objetivo secundario 1.Tasa de respuesta global 2.Beneficio clínico 3.Supervivencia global 4.Calidad de vida	Ensayo clínico fase III,abierto. Incluyó pacientes con cáncer de mamametastásico HER2+ que han progresado con trastuzumab, quienes ya habían recibido terapia basada en antraciclinas o taxanos en adyuvancia o como tratamiento en la enfermedad metastásica. Las pacientes fueron estratificadas por estado del receptor hormonaly compromiso visceral. Grupo lapatinib más trastuzumab(n=148).Dosis: Lapatinib 1000 mg vía oral/día - trastuzumab 2 mg/kg/semana,después de una dosis de carga de 4mg/kg. Grupo lapatinib (n=148).Lapatinib1500 mgvía oral/día. A las pacientesque presentaron progresión después de recibir al menos 4 semanas de tratamiento con lapatinib en monoterapia se les permitió pasar al grupo de terapia combinada. Las pacientes que descontinuaron la terapia antes de la progresión fueron observadas cada 8 semanas hasta que iniciaran otro tratamiento anticáncer o hasta la pérdida en el seguimiento.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia libre de progresión	
			HR 0.73, IC 95% 0.57-0.93, p=0.008, a favor de terapia combinada.	
			Tasa de beneficio clínico	
			24.7% versus 12.4%, p=0.01, a favor de terapia combinada.	
			Seguridad	
			Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, rash, náusea y fatiga. Los eventos de diarrea fueron más frecuentes con terapia combinada (p=0.03). La incidencia de eventos cardiacos sintomáticos o asintomáticos fue baja (terapia combinada 2% y 3.4%; con monoterapia 0.7% y 1.4%, respectivamente)	
			Calidad de vida	
			Eñl 95% de las pacientes completaron el cuestionario al inicio del estudio pero después d ela semana 24 menos del 15% de las pacientes diligenciaron el cuestionario d ecaliada de vida.No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.	

TABLA 7.70. Perfil de evidencia GRADE comparando lapatinib más trastuzumab con lapatinib solo en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que progresan con regímenes que contienen trastuzumab. (Blackwell y cols., 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib más trastuzumab	Lapatinib	Relativ (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib más trastuzumab	Lapatinib	Relativ (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	127/146 (87%)	128/145 (88.3%)	HR 0.73 (0.57 - 0.93)	9 menos por 100 (de 2 menos a 18 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	56/146 (38.4%)	69/145 (47.6%)	HR 0.75 (0.53 - 1.07)	9 menos por 100 (de 19 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Diarrea (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	90/149 (60.4%)	70/146 (47.9%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Rash (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	33/149 (22.1%)	43/146 (29.5%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Náusea (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	41/149 (27.5%)	41/146 (28.1%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Fatiga (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	32/149 (21.5%)	28/146 (19.2%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Vómito (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	21/149 (14.1%)	26/146 (17.8%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Disnea (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	18/149 (12.1%)	14/146 (9.6%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Anorexia (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	17/149 (11.4%)	14/146 (9.6%)	NR	NC	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Dermatitis acneiforme (Eventos adversos cualquier grado)												
1	Ensayo	Serio[1]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	8/149	14/146	NR	NC	⊕⊕⊕O	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib más trastuzumab	Lapatinib	Relativ (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizado						(5.4%)	(9.6%)			MODERADA	

[1]Estudio abierto.
[2]IC 95% no muestra efecto. Amplitud del intervalo muestra beneficio apreciable.
NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

Tabla 7.71. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study"

Estudio: Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study(92).
Tipo de estudio: Estudio Fase III
Autor y fecha de publicación: Blackwell y cols., 2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que progresan durante el tratamiento con trastuzumab	Lapatinib más trastuzumab comparado con lapatinib	Objetivo secundario 1.Supervivencia global	El estudio publica los resultados de la supervivencia global del estudio EFG 104900 que publicó los resultados par el objetivo primario en 2010 (91).El estudiono tiene poder para hacer inferencias sobre los resultados de objetivos secundarios. Ensayo clínico fase III,abierto. Incluyó pacientes con cáncer de mamametastásico HER2+ que progresaron con trastuzumab, quienes ya habían recibido terapia basada en antraciclinas o taxanos en adyuvancia o como tratamiento en la enfermedad metastásica. Las pacientes fueron estratificadas por estado del receptor hormonaly compromiso visceral. A las pacientesque presentaron progresión después de recibir al menos 4 semanas de tratamiento con lapatinib en monoterapia se les permitió pasar al grupo de terapia combinada. Las pacientes que descontinuaron la terapia antes de la progresión fueron observadas cada 8 semanas hasta que iniciaran otro tratamiento anticancer o hasta la pérdida en el seguimiento.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia global	
			HR 0.74, IC 95% 0.57-0.97, p=0.026. Terapia combinada 14 meses versus 9.5 meses con lapatinib. Análisis por intención a tratar HR 0.74, IC 95% 0.57-0.96; p=0.021) La mejoría en la supervivencia estuvo asociada con ECOG 0 ausencia de compromiso visceral, menos de	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			3 sitios de metástasis y menos tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la asignación aleatoria.	
			Supervivencia libre de progresión	
			HR 0.74, IC 95% 0.58-0.94, p=0.011 (estadísticamente significativo). Análisis por intención a tratar HR 0.74, IC 95% 0.58-0.93, p=0.10 (estadísticamente significativo).	

TABLA 7.72. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer . CLEOPATRA Study Group"

Estudio: Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer . CLEOPATRA Study Group (93).
Tipo de estudio: Estudio Fase III
Autor y fecha de publicación: Baselga y cols,2012

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama con recurrencia local o cáncer metastásico HER2+	Pertuzumab más trastuzumab más docetaxel comparado con trastuzumab más docetaxel	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de progresión (evaluada por el comité independiente) Objetivo secundario 1.Supervivencia global 2.supervivencia libre de progresión (evaluada por el investigador) 3.Tasa de	Ensayo clínico fase III. Grupo pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (n=402). Grupo placeo más trastuzumab más docetaxel (n=406). Criterios de inclusión:pacientescon cáncer de mama con recurrencia local, tumor no resecable o metastásico, HER2+ , confirmado en laboratorio central por inmunohistoquímica (positivo 3+) o por hibridación in situ con fluorescencia (positivo ≥2.0), FEVI ≥50%, ECOG 0 o 1. Las pacientes debían tenerterapia hormonal previa para el manejo de la enfermedad metastásica y haber recibido terapia neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia con o sin trastuzumab. El tiempo entre la terapia neoadyuvante o adyuvantey el diagnóstico de cáncer de mama metastásico debía ser de al menos 12 meses.Se excluyeron pacientes con otras terapias para enfermedad metastásica diferentes a las descritas, metástasis a sistema nervioso cental,dosisacumuladas previasde doxorubicina más de 360 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal, reducción de la FEVI por debajo del 50%durante manjo con trastuzumab y condiciones clínicas que limitaran el cumplimiento dela terapia de estudio.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia libre de progresión	
			HR 0.62, IC 95% 0.51-0.75 (estadísticamente significativo). Tiempo mediano a la progresión Pertuzumab 18.5 meses. Control 12.4 meses.	
			Supervivencia global	

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
		respuesta objetiva 4.Seguridad	HR 0.64, IC 95% 0.47-0.88 (estadísticamente significativo).	
			Eventos adversos todos los grados. Pertuzumab versus grupo control.	
			Diarrea:66.8%versus 46.3%. Alopecia: 60.9% versus 60.5%. Neutropenia:52.8% versus 49.6%. Náusea: 41.6% versus 42.3%.	
			Eventos adversos Grado 3 y mayor. Pertuzumab versus grupo control.	
			Neutropenia: 48.9% versus 45.8%. Neutropenia febril: 13.8% versus 7.6%. Leucopenia: 12.3% versus 14.6%. Diarrea: 7.9% versus 5.0%. Neuropatía periférica: 2.7% versus 1.8%. Disfunción ventricular izquierda: 1.2% versus 2.8%.	

TABLA 7.73. Perfil de evidencia GRADE comparando pertuzumab más trastuzumab más docetaxel versus trastuzumab más docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico, primera línea. (Estudio CLEOPATRA, Baselga y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Docetaxel	Trastuzumab +Docetaxel +Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión (Tiempo desde el ingreso al estudio hasta la evidencia radiográfica de la progresión de acuerdo con versión 10 de la escala de Criterios de Evaluación en Tumores Solidos (RECIST por su sigla en inglés) o muerte por cualquier causa)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.62 (0.51 - 0.75)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia Global (Seguimiento mediano 19.3 meses)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	69/402 (17.2%)	96/406 (23.6%)	RR 0.64 (0.47 - 0.88)	85 menos por 1000 (de 28 menos a 125 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

Tabla 7.74. Perfil de evidencia para terapia anti her2 en pacientes con cancer de mama her2 positivo metastásico o en progresión, estudio "Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer"

Estudio: Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer (94).
Tipo de estudio: Estudio Fase III
Autor y fecha de publicación: Johnston y cols,2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal positivo	Lapatinib más letrozol comparado con letrozol como primera línea	Objetivo primario 1.Supervivencia libre de progresión en pacientes HER2+	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, fase III,multicéntrico. Incluyó pacientes con cáncer de mamaesatos IIIB/IIIC y IV,receptor hormonal positivo, en primera línea de manejo. No se permitió la entrada de pacientes con terapia previa para cáncer avanzado o metastásico. Se admitieron pacientes con terapia previa antiestrógenos en neoadyuvancia ó adyuvancia (inhibidores de aromatas o trastuzumab, con tratamiento finalizado al menos 1 año antes del ingreso al estudio). ECOG 0 ó 1, función de órganos normal y FEVI normal. Se excluyeron pacientes con enfermedad metastásica visceral extensa. Grupo Lapatibib más letrozol (n=642), Lapatinib 1500mg vía oral más letrozol 2.5 mg vía oral. Grupo Letrozol (n=644). Dosis de letrozol2.5 mg vía oral día. Subgrupo de pacientes HER2+ (n=219), HER2- (n=952).	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Supervivencia libre de progresión subgrupo HER2+	
			HR 0.71,IC 95% 0.53-0.96. Tiempo mediano de supervivencia 8.2 versus 3.0 meses.	
			Supervivencia libre de progresión sugrupo HER2-	
			No mejoría en supervivencia libre de progresión.	
			Eventos adversos Grado 3 y 4	
			Los eventos adversos fueron más comunes en el grupo de terapia combinada lapatinib más letrozol. Diarrea 10% versus 1%, rash 1% versus 0%.	

TABLA 7.75. Perfil de evidencia GRADE comparando lapatinib más letrozol versus letrozol más placebo en pacientes con cáncer de mama metastásico, primera línea (Ensayo aleatorizado fase III; Johnston y cols., 2009)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib +Letrozol	Letrozol + Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo desde la asignación aleatoria a uno de los grupos del estudio hasta el dato más temprano de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa en la población HER2+; seguimiento mediana 1.8 años; evaluada con: Escala de Criterios de Evaluación en Tumores Solidos (RECIST por su sigla en inglés) o muerte por cualquier causa)												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Lapatinib +Letrozol	Letrozol + Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.71 (0.53 - 0.96)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva en pacientes HER2+ (seguimiento mediana 1.8 años)												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.4 (0.2 - 0.9)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Supervivencia global												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	HR 0.74 (0.5 - 1.1)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tasa de beneficio clínico en pacientes HER2+												
1	Ensayo aleatorizado	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	NR	NR	OR 0.4 (0.2 - 0.8)	NC	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

NR: no reportado. NC: no calculado por falta de datos.

Manejo de la enfermedad metastásica ósea

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
1. Pacientes con cáncer de mama y metastásis ósea solitaria 2. Pacientes con cáncer de mama y múltiples lesiones óseas metastásicas	1. Radioterapia, rehabilitación, bifosfonatos, cirugía 2. Bifosfonatos, rehabilitación, radioterapia, cirugía, quimioterapia, terapia endocrina	No radioterapia No quimioterapia No rehabilitación No bifosfonatos No cirugía	Supervivencia libre de progresión (8) Reducción de eventos esqueléticos (8) Reducción de dolor (8) Calidad de vida (8) Supervivencia global (6)

Tabla 7.76. Perfil de evidencia manejo de la enfermedad metastásica ósea, GPC "Advanced breast cancer: diagnosis and treatment"

Se adaptaron las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE2009 (1).

Guía	Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.
Autor y fecha de publicación:	National Institute for Healthand clinical excellence (NICE), 2009
Fecha de búsqueda:	Julio de 2008

Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas solitarias Pacientes con múltiples lesiones metastásicas	Radioterapia Rehabilitación Bifosfonatos	1.Supervivencia libre de progresión 2.Supervivencia global 3.Reducción deeventos esqueléticos	Considerar la administración de bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas recién diagnósticadaspara reducir eventos esqueléticos y controlar el dolor. La elección del bifosfonato para pacientes con metástasis óseas debe ser una decisión local, teniendo en cuenta las preferencias de la paciente y la disponibilidad de medicamentos con licencia para esta indicación. Usarradioterapia externaen fracción única de 8 Gy para tratar pacientes con metástasis óseas y dolor. Todos los pacientes con riesgo de fractura de huesos largos deben tener evaluación por un ortopedista para considerarla cirugía profiláctica.	**Bifosfonatos**	
				La evidencia en el manejo de metastasis óseas incluye 3 revisiones sitemáticas (Pavlakis y cols.,2005(95); Martinez-Zapata y cols., 2006(96) y Sze y cols., 2004(97)), una guía, Warr y cols. 2002 (98), cinco experimentos clínicos (Tripathy y cols. 2004 (99); Hartsell y cols., 2005 (100); Salazar y cols., 2001 (101); Wardley y cols., 2005 (102) y Rasmusson y cols. 1995 (103)), dos estudios de cohortes (Weinfurt y cols., 2004 (104) y Pecherstorfer y cols., 2006(105)) y seis series de casos series (Broos y cols., 1993(106); Gerszten y cols., 2005(107); Gristina y cols., 1983(108); Scarantino y cols., 1996(109); Borojevic y cols., 1999 (110) y Durr y cols., 2002 (111)). No hay publicaciones sobre metástasis óseas únicas. La evidencia de revisiones sistemáticas de buena calidad sugiere que los bifosfonatos no tienen impacto en la supervivencia global pero reducen el dolor y la recurrencia de eventos esqueléticos. El uso de clodronato y pamidronato I.V reduce la incidencia de eventos esqueléticos y dolor. Una comparación directa reporta que 4 mg de zoledronato es equivalente a 90 mg de pamidronato I.V administrado cada 3 a 4 semanas. El metaanálisis de Pavlakis y cols., 2005(95) muestra que el uso de bifosfonatos está asociado a reducción significativa en el riesgo de eventos esqueléticos relacionados. Se observa reducción del riesgo de eventos esqueléticos con pamidronato 90 mg I.V, ibandronato 6 mg I.V. zolendronato, 4 mg I.V y 1600 mg vía oral de clodronate, este beneficio no se observa con ibandronato oral 50 mg. Los bifosfonatos no reducen el riesgo de muerte o la incidencia de metástasis óseas en estados III /IV de la enfermedad. Los eventos adversos más frecuentes son fiebre e hipocalcemia en mujeres que reciben pamidronato I.V, y los síntomas gastrointestinales son más frecuentes en	1 ++

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
				mujeres que reciben clodronato. Es más frecuente la suspensión de la terapia con pamidronato oral que con otros bifosfonatos.	
				Radioterapia	
				Una metaanálisis de alta calidad (Sze y cols., 2002(97)), demostró que fracciones únicas o múltiples de radioterapia son igualmente efectivas en alivio de dolor. No hay evidencia fuerte que indique que el uso de fracciones únicas aumente el riesgo de fracturas subsecuentes o el riesgo de compresión del canal medular. En pacientes previamente tratadas, en quienes la enfermedad progresa, la terapia de salvamento con radiocirugía estereotáxica o la radioterapia externa tienen resultados equivalentes. La evidencia sobre el uso de radioterapia para prevenir eventos esqueléticos relacionados es equívoca. Cuatro estudios observacionales (Broos y cols., 1993(106); Gristina y cols., 1983(108); Durr y cols., 2002(111) y Gerszten y cols., 2005(107)) proveen evidencia limitada sugiriendo el beneficio potencial de la cirugía en alivio del dolor.	1++

Actualización

Tabla 7.77. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica ósea, estudio "Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer (Review)"

Estudio: Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer (Review) (112)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura
Autor y fecha de publicación: Wongycols., 2012
Fecha de búsqueda: Abril de 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Mujeres con cáncer de mama y metástasis	1.Tratamiento con bifosfonatos comparado con	1.Eventos esqueléticos relacionados (nuevas	34 estudios.La actualización 2011 incluyó 13 estudios, 8 actualizaciones. Se incluyeron ensayos clínicos que compararan (a) bifosfonatos con grupo control o diferentes bifosfonatos en mujeres con cáncer de mama y metastásis óseas; (b) denosumab y bifosfonatos en mujeres con con cáncer de mama y metastásis óseas; (c) bifosfonatos y control en mujeres con cáncer de	Ver calificación por desenlaces

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
óseas	el mismo tratamiento sin bifosfonatos 2.Tratamiento con un bifosfonato comparado con tratamiento con otro bifosfonato 3.Tratamiento con bifosfonato con otro agente con actividad ósea con diferente mecanismo de acción 4.Tratamiento temprano con bifosfonato comparado con tratamiento tardío con el mismo bifosfonato	metástasis óseas, fracturas patológicas, compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo) 2. Tiempo mediano hasta el evento esquelético relacionado 3.Supervivencia global 4.Calidad de vida	mama avanzado; (d) bifosfonatos y control en mujeres con cancer de mama temprano; y (e) el uso temprano y retardado de bifosfonatos en mujeres con cáncer de mama temprano. Para la actualización de esta pregunta solo se describen las comparaciones en cáncer de mama metastásico.	en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Eventos esqueléticos relacionados. Bifosfonatos versus control	
			RR 0.85,IC95% 0.77-0.94, I^2=41%.	
			Eventos esqueléticos relacionados. Denosumab versus bifosfonatos	
			RR 0.78, IC 95% 0.72-0.85, I^2=0%.	
			Eventos esqueléticos relacionados. Bifosfonatos IV versus control	
			RR 0.83, IC 95% 0.72-0.95, I^2=71%.	
			Supervivencia global. Bifosfonato versus control	
			RR 1.01, IC 95%0.92-1.11.	
			Supervivencia global. Denosumab versus ácido zoledrónico	
			No diferencias entre los tratamientos p=0.49.	
			Eventos esqueléticos relacionados. Bifosfonatos versus control	
			RR 0.85, IC 95% 0.77-0.94, I^2=41%.	
			Dolor	
			Once estudios evaluaron la efectividad de bifosfonatos comparados con placebo o no bifosfonato en control de dolor. Un estudio evaluó denosumab con acido zoledrónico. Solo 2 estudios con dosis bajas de pamidronato y 2 con clodronato no reportan diferencias entre el tratamiento y el grupo control. El estudio de Stopeck 2010(115) compara denosumab y ácido zoledrónico, reportó mayor tiempo mediano para desarrollo de dolor moderado a severo en pacientes tratados con denosumab (de base no presentaban dolor) HR 0.78,p=0.0024 (estadísticamente significativo).	
			Calidad de vida	
			Siete estudios evaluaron el efecto de bifosfonatos comparado con placebo en la calidad de vida, utilizando escalas validadas. Se describe mejoría en calidad de vida con ibandronato 6 mg I.V, y con la administración de 50 mg vía oral. La comparación acido zoledrónico I.V con pamidronato I.V no mostró diferencias en calidad de vida,(Rosen 2004(116)).	

TABLA 7.78. Perfil de evidencia GRADE comparando bifosfonatos versus grupo control en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Metanálsis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Bifosfonatos	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (incluye hipercalcemia) (nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas, compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo, incluye												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Effecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Bifosfonatos	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
eventos de hipercalcemia)												
8	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[1]	No serias	No seria	Ninguna	620/1087 (57%)	757/1102 (68.7%)	RR 0.83 (0.75 - 0.93)	12 menos por 100 (de 5 menos a 17 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Eventos esqueléticos (excluye hipercalcemia) (nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas, compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo, incluye eventos de hipercalcemia)												
9	Ensayos aleatorizados	No serio	Seria[1]	No serias	No seria	Ninguna	679/1397 (48.6%)	813/1409 (57.7%)	RR 0.85 (0.77 - 0.94)	9 menos por 100 (de 3 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia												
7[2]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	543/952 (57%)	565/983 (57.5%)	RR 1.01 (0.92 - 1.11)	1 más por 100 (de 5 menos a 6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Prueba de heterogeneidad valor p=0.02. I^2 60%. Modelo de efectos aleatorios.
[2]7 estudios. Aredia 2000. Body 2003. Cote 1996. Elomaa 1983. Kristensen 1999. Paterson 1993. Tripathy 2004.

TABLA 7.79. Perfil de evidencia GRADE comparando denosumab versus bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Denosumab	Bifosfonatos	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas,compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo)												
3[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	519/1267 (41%)	633/1078 (58.7%)	RR 0.78 (0.72 to 0.85)	13 menos por 100 (de 9 menos a 16 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]3 estudios. Stopeck 2010. Lipton 2008. Fizazi 2009.

TABLA 7.80. Perfil de evidencia GRADE comparando bifosfonatos endovenosos versus grupo control en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Bifosfonatos I.V	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (evaluado con: nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas ,compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo,)												
6[1]	Ensayos	No serio	Seria[2]	No serias	No seria	Ninguna	562/1027	688/1041	RR 0.83	11 menos por 100	⊕⊕⊕O	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Bifosfonatos I.V	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
	aleatorizados						(54.7%)	(66.1%)	(0.72 - 0.95)	(de 3 menos a 19 menos)	MODERADA	

[1]6 estudios. Aredia 2000. Body 2003. Conte 1996. Hultbom 199. Kohno 2005. Heras 2009.
[2]Prueba de heterogeneidad valor p=0.004. I^2=71%. Modelo de efectos aleatorios.

TABLA 7.81. Perfil de evidencia GRADE comparando bifosfonatos orales versus control en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Bifosfonatos orales	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (evaluado con: nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas,compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo)												
4[1]	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No serias	No seria	Ninguna	293/576 (50.9%)	345/571 (60.4%)	RR 0.84 (0.76 - 0.93)	10 menos por 100 (de 4 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]4 estudios. Body 2004. Kristensen 1999. Paterson 1993. Van Holten1987.

TABLA 7.82. Perfil de evidencia GRADE comparando ácido zoledrónico 4 mg endovenoso versus control en pacientes con cáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Zolendronato 4mg IV	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (evaluado con: nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas ,compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo)												
1[1]	Ensayo aleatorizado	No serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	35/114 (30.7%)	59/113 (52.2%)	RR 0.59 (0.42 - 0.82)	21 menos por 100 (de 9 menos a 30 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Kohno 2005.
[2]Calidad de evidencia provista por revisión Cochrane. Bajo riesgo de sesgo.

TABLA 7.83. Perfil de evidencia GRADE comparando pamidronato 90 mg endovenoso versus control en pacientes con cáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Pamidronato 90 mg I.V	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Pamidronato 90 mg I.V	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (evaluado con: nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas,compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo)												
1[1]	Ensayo aleatorizado	No serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	194/367 (52.9%)	263/384 (68.5%)	RR 0.77 (0.69 - 0.87)	16 menos por 100 (de 9 menos a 21 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Aredia 2000.
[2]Calidad de evidencia provista por revisión Cochrane calificada como bajo riesgo de sesgo.

TABLA 7.84. Perfil de evidencia GRADE comparando ibandronato 6 mg endovenoso versus control en pacientes concáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ibandronato 6mg I.V	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (evaluado con: nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas,compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo)												
2[1]	Ensayos aleatorizados	No serio[2,3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	105/229 (45.9%)	134/233 (57.5%)	RR 0.80 (0.67 - 0.96)	12 menos por 100 (de 2 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[1]Body 2003. Heras 2009.
[2]Calidad de evidencia provista por revisión Cochrane. Bajo riesgo de sesgo.
[3]Heras 2009. B1 bajo a moderado riesgo de sesgo.

TABLA 7.85. Perfil de evidencia GRADE comparando ibandronato 50 mg vía oralversus control en pacientes concáncer de mama y metastásis óseas (Metanálisis; Wong y cols., 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Ibandronato 50 mg vía oral	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Eventos esqueléticos (evaluado con: nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas,compresión de canal medular, irradiación o cirugía en el hueso, dolor óseo)												
1[1]	Ensayo aleatorizado	Serio[2]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	130/287 (45.3%)	146/277 (52.7%)	RR 0.86 (0.73 - 1.02)	74 menos por 1000 (de 142 menos a 11 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO

[1]Body 2004
[2]Calidad de evidencia provista por revisión Cochrane. B1: Bajo a moderado riesgo de sesgo.

TABLA 7.86. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica ósea, estudio "Radioisotopes for metastatic bone pain (Review)"

Estudio: Radioisotopes for metastatic bone pain (Review) (113)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura
Autor y fecha de publicación: Roqué I Figuls y cols.,2011
Fecha de búsqueda: Junio de 2011

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes de cualquier edadcon enfermedad metastásica óseacausada por cualquier tumor primario y definida por cualquier modalidad de imágenes diagnósticas	Radiofármacosde interés: Isótopos radioactivossolos o quelados con bifosfonato. Comparaciones de interés: • radiofármacos con placebo • comparaciones entre radiofármacos	Objetivo primario 1.Alivio de dolor Desenlaces secundarios 1.Complicacionesproducidas por la metástasis ósea (hipercalcemia, fractura, compresión de raíz nerviosa o canal medular, infiltración a médula ósea) 2.Progresión de la enfermedad • Calidad de vida • Eventos adversos (picos de dolor, leucocitopenia, trombocitopenia, anemia)	La publicación corresponde a una actualización del año 2003, incluyó11 nuevos estudios para un total de 15 publicacionesy pasó de tener información de 325 participantes a 821 participantes. Se incluyeron estudiosque utilizaron medicación de rescate, esteroides oradioterapia paliativa como cointervenciones si estaba igualmente disponible para los dos grupos de tratamiento. La mayoría de estudios tienen riesgo de sesgo.El análisis de sensibilidad, incluyendo únicamente los3 estudioscon bajo riesgo desesgo,muestra efecto marginal para el desenlace cualquier aliviode dolor (RR1.91, IC 95% 1.24-2.93) y efecto significativo en alivio completo de dolor (RR 6.6, IC 95% 1.15 -31.89). El objetivo primario se evaluó con escala visual análoga (VAS) o escalas nominales de 4 ó 5 categorías. Solo se incluyó evaluación de dolor desde la perspectiva del paciente. Categorías para describir alivio de dolor: • reducción completa del dolor(100% de reducción a partir del basal; • reducción del dolor completa/parcial (reducción a partir del basalmayor o igual a 50%, incluye reducción completa) • Cualquier reducción del dolor.	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de evidencia GRADE
			Alivio completo de dolor	
			RR 2.10, IC 95% 1.32-3.35. Poca precisión en la medida de impacto (NNT 5, IC 95% 2-44).	
			Alivio parcial o completo	
			RR 1.72, IC 95% 1.13-2.63. Poca precisión en la medida de impacto (NNT 8, IC 95% 1-54).	
			Cualquier reducción de dolor	
			RR. 1.36, IC 95% 0.77-2.40,I^2=68%.	
			Eventos adversos Grado 3 y 4	
			La incidencia de leucocitopenia fue significativamente mayor en pacientes tratados con radioisótopos. Por cada14 pacientes tratados con radioisótopos uno presenta el evento (RR 5.9, IC 95% 1.62-21.47). Aunque la frecuencia absoluta de trombocitopenia fue mayoren quienes recibieron radiofármaco nose alcanzó significancia estadística.	
			Comparación de radiofármacos cabeza a cabeza	
			Teniendo en cuenta que hay pocos datos no se realizó metaanálisis para responder esta pregunta. La evidenciasobre la efectividad del estroncio es escasay débil.Con esta limitada informaciónno seencontraron diferencias entre altasdosis y bajas dosis en términos de eficacia y seguridad.	

TABLA 7.87. Perfil de evidencia GRADE comparando radioisótopos versus placebo en pacientes concáncer de mama y metastásis óseas (Revisión sistemática de la literatura; Roqué I Figuls y cols, 2011)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Radiosótopos	Control con placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Alivio completo del dolor (100% de reducción a partir del basal)												
4[1]	Ensayos aleatorizados	Serio[2,3]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	61/175 (34.9%)	18/121 (14.9%)	RR 2.1 (1.32 - 3.35)	16 más por 100 (de 5 más a 35 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Alivio parcial o completo del dolor (reducción del dolor completa/parcial:reducción a partir del basal mayor o igual a 50%, incluye reducción completa)												
3[4]	Ensayos aleatorizados	Serio[3,5]	No seria	No serias	No seria	Ninguna	33/63 (52.4%)	16/56 (28.6%)	RR 1.72 (1.13 - 2.63)	21 más por 100 (de 4 más a 47 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Cualquier cantidad de alivio de dolor (parcial, completo o menor del 50% a partir de basal)												
5[6]	Ensayos aleatorizados	Serio[3,7]	Seria[8]	No serias	Seria[8,9]	Ninguna	64/116 (55.2%)	48/113 (42.5%)	RR 1.36 (0.77 - 2.40)	15 más por 100 (de 10 menos a 59 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Compresión de canal medular												
2[10]	Ensayos aleatorizados	Serio[3,11]	No seria	No serias	Seria[12]	Ninguna	11/180 (6.1%)	5/90 (5.6%)	RR 1.10 (0.39 - 2.07)	1 más por 100 (de 3 menos a 6 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Picos de dolor												
2[10]	Ensayos aleatorizados	Serio[3,11]	No seria	No serias	Seria[12]	Ninguna	12/180 (6.7%)	8/90 (8.9%)	RR 0.74 (0.27 - 2.06)	2 menos por 100 (de 6 menos a 9 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Leucocitopenia (Efectos adversos grado 3 y 4)												
4[13]	Ensayos aleatorizados	Serio[3,11]	No seria	No serias	Seria[3]	Ninguna	21/253 (8.3%)	1/157 (0.64%)	RR 5.9 (1.62 - 21.47)	3 más por 100 (de 0 más a 13 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Trombocitopenia (Efectos adversos grado 3 y 4)												
4[14]	Ensayos aleatorizados	Serio[3,11]	No seria	No serias	Seria[3,15]	Ninguna	17/198 (8.6%)	5/115 (4.3%)	RR 2.21 (0.98 - 4.99)	5 más por 100 (de 0 menos a 17 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Muerte												

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Radiosótopos	Control con placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
3[16]	Ensayos aleatorizados	Serio[3,11]	No seria	No serias	Seria[3,15]	Ninguna	17/198 (8.6%)	5/115 (4.3%)	RR 2.21 (0.98 - 4.99)	5 más por 100 (de 0 menos a 17 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Lewington 1991. Porter 1993. Sartor 2004. Nilsson 2007.
[2]2 de los 4 estudios tienen moderado riesgo de sesgo y 2 bajo riesgo de sesgo.
[3]Baja frecuencia de eventos.
[4]Lewington 1991. Porter 1993. Nilsson 2007.
[5]2 de los 3 estudios tienen bajo riesgo de sesgo.
[6]Lewington 1991. Buchali 1988. Han 2002. Maxon 1991.Smeland 2003
[7]Estudios con moderado riesgo de sesgo.
[8]Prueba de heterogeneidad valor p=0.02. I^2=68%. Modelo de efectos aleatorios.
[9]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra apreciable beneficio
[10]Serafini 1988. Sartor 2004.
[11]Estudios con alto riesgo de sesgo.
[12]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable y apreciable beneficio.
[13]Porter 1993. Buchali 1988. Sartor 2004. Serafini 1998.
[14]Buchali 1988. Sartor 2004. Serafini 1998.Lewington 1991.
[15]El IC 95% muestra que no hay efecto. Amplitud del intervalo muestra daño considerable.
[16]Buchali 1988. Han 2002 Serafini 1998.

TABLA 7.88. Perfil de evidencia para enfermedad metastásica ósea, estudio "Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: A systematic review)"

Estudio: Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: A systematic review(114)
Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura.
Autor y fecha de publicación: Christensen MH, Petersen LJ., 2012
Fecha de búsqueda: Septiembre de 2009

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
Pacientes con lesiones óseas metastásicas	Radioisótopos Estroncio 89 Renio 186 Samario 153	1.Respuesta del dolor 2.Desempeño funcional 3.Toxicidad	El nivel de evidencia clínica que aportan los 19 estudios (3 experimentos clínicos y 16 series de casos) es bajo. Diez estudios tienen población mixta, pacientes con cáncer de mama y otros tipos de cáncer. No hay estudios bien diseñados para mostrar la superioridad de los radioisótopos sobre el placebo ni estudios que permitan comparar su efectividad con radioterapia u otras terapias paliativas. El nivel de evidencia es 4. La falta de evidencia no excluye la posibilidad del beneficio de los radioisótopos en este escenario clínico. Los 3 experimentos tienen puntaje en escala de Jadad rango 1-2. Ninguno fue	Ver calificación por desenlaces en la tabla de perfil de

Población	Intervención	Desenlace	Resultados	Nivel de la evidencia
			controlado con placebo ni tienen comparación con otras terapias paliativas. La población en los 3 estudios es mixta, las pacientes con cáncer de mama representan entre el 32% y el 40% del total de la población estudiada.	evidencia GRADE
			Respuesta del dolor experimentos clínicos	
			Baczky y cols., 2007: Cambio a partir del basal (2 meses): Sr 89: -3 (-5±2). EVA: 25%. Sm 153: -4 (-8±2). EVA: 40% Sciuto y cols., 2001. Escala de dolor de Wisconsin: Sr 89: 1.0± 0-8. Respuesta completa 32%. Re 186: 1.0 ± 1.0.Respuesta completa 32%. Resche y cols., 1997: Cambio a partir del basal (4 semanas): Sm 153, 18MBq/kg: - 3.9 ±1.7 Sm 153, 37MBq/kg: - 6.6 ± 2.2	

TABLA 7.89. Perfil de evidencia GRADE comparando Sr-89, 150 MBq versus Sm-153,37 MBq/kg en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas dolorosas (Revisión sistemática de la literatura; Christensen y Petersen, 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Sr -89 150MBq N=50	Sm-153 37MBq/kg N=50		
Respuesta del dolor, cambios a partir del basal, seguimiento 2 meses										
1 Baczyk y cols (2007)	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	-3 (-5±2)	-4 (-8±2)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta del dolor .Proporción de pacientes con clasificación de nivel de dolor por escala visual análoga < 2										
1 Baczyk y cols (2007)	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	25%	40%	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Desempeño funcional, cambios a partir del basal, seguimiento 2 meses. Índice de Karnofsky.										
1 Baczyk y cols (2007)	Ensayo aleatorizado	Serio[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	+10 (-20 ±20)	+ 20 (-30 ± 30)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Alto riesgo de sesgo.
[2]Limitaciones tamaño de muestra y número de eventos. (Tamaño de muestra 50 pacientes en cada grupo, 20 pacientes en cada grupo con cáncer de mama).

TABLA 7.90. Perfil de evidencia GRADE comparando Sr -89,150 MBq versus Re-186,1400 MBq en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas dolorosas (Revisión sistemática de la literatura; Christensen y Petersen, 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Sr -89 150 MBq N=25	Re 186 1400MBq N=25		
Respuesta del dolor .Escala de dolor de Wisconsin										
1 Sciuto y cols (2001)	Ensayo aleatorizado	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	1.0 ± 0 -8	1.0 ± 1.0	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Respuesta del dolor.Respuesta completa, proporción										
1 Sciuto y cols (2001)	Ensayo aleatorizado	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	32%	32%	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Desempeño funcional. Indice de Karnofsky										
1 Sciuto y cols (2001)	Ensayo aleatorizado	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	79 ± 23	79 ± 23	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad hematológica G3 y G4										
1 Sciuto y cols (2001)	Ensayo aleatorizado	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	0	0	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Alto riesgo de sesgo.
[2]Limitaciones tamaño de muestra y número de eventos.

TABLA 7.91. Perfil de evidencia GRADE comparandoSm-153, 18 MBq versus Sm-153, 37 MBq en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas dolorosas (Revisión sistemática de la literatura; Christensen y Petersen, 2012)

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Comparaciones indirectas	Imprecisión	Otras consideraciones	Sm-153, 18 MBq N=55	Sm-153, 37 MBq N=59		
Respuesta del dolor.Cambio a partir de la línea de base, seguimiento 4 semanas										
1 Resche y cols (1997)	Ensayo aleatorizado	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	-3.9 ±1.7	-6.6 ± 2.2	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad Trombocitopenia Grado 3 y 4										
1 Resche y cols (1997)	Ensayo aleatorizado	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	12%	14%	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Toxicidad Leucopenia Grado 3 y 4										
1 Resche y cols (1997)	Ensayo aleatorizado	Seria[1]	No seria	No serias	Seria[2]	Ninguna	8%	9%	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

[1]Alto riesgo de sesgo.
[2]Limitaciones tamaño de muestra y número de eventos. (Tamaño de muestra 55 pacientes en grupo 18 MBq, 16 pacientes con cáncer de mama, 59 pacientes en grupo 37 MBq, 20 pacientes con cáncer de mama)

Referencias

1. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. UK: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
2. Niehans GA, Singleton TP, Dykoski D, Kiang DT. Stability of HER-2/neu expression over time and at multiple metastatic sites. J Natl Cancer Inst. 1993 Aug;85(15):1230-5. PubMed PMID: 8101229. eng.
3. Shimizu C, Fukutomi T, Tsuda H, Akashi-Tanaka S, Watanabe T, Nanasawa T, et al. c-erbB-2 protein overexpression and p53 immunoreaction in primary and recurrent breast cancer tissues. J Surg Oncol. 2000 Jan;73(1):17-20. PubMed PMID: 10649273. eng.
4. Gancberg D, Di Leo A, Cardoso F, Rouas G, Pedrocchi M, Paesmans M, et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. Ann Oncol. 2002 Jul;13(7):1036-43. PubMed PMID: 12176781. eng.
5. Carlsson J, Nordgren H, Sjöström J, Wester K, Villman K, Bengtsson NO, et al. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. Br J Cancer. 2004 Jun;90(12):2344-8. PubMed PMID: 15150568. Pubmed Central PMCID: PMC2409528. eng.
6. Regitnig P, Schippinger W, Lindbauer M, Samonigg H, Lax SF. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. J Pathol. 2004 Aug;203(4):918-26. PubMed PMID: 15258994. eng.
7. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. Cancer. 2005 May;103(9):1763-9. PubMed PMID: 15786420. eng.
8. Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, Basher W, Cozacov C, Hadary A. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. Br J Cancer. 2005 Sep;93(5):552-6. PubMed PMID: 16106267. Pubmed Central PMCID: PMC2361603. eng.
9. Lôrincz T, Tóth J, Badalian G, Tímár J, Szendrôi M. HER-2/neu genotype of breast cancer may change in bone metastasis. Pathol Oncol Res. 2006;12(3):149-52. PubMed PMID: 16998594. eng.
10. Rom J, Aulmann S, Schneeweiss A, Sohn C, Sinn HP. Comparison of immunohistological parameters in primary breast cancers and corresponding locoregional recurrences. Pathol Res Pract. 2006;202(3):125-30. PubMed PMID: 16458445. eng.
11. Pectasides D, Gaglia A, Arapantoni-Dadioti P, Bobota A, Valavanis C, Kostopoulou V, et al. HER-2/neu status of primary breast cancer and corresponding metastatic sites in patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab-based therapy. Anticancer Res. 2006 2006 Jan-Feb;26(1B):647-53. PubMed PMID: 16739334. eng.
12. Tapia C, Savic S, Wagner U, Schönegg R, Novotny H, Grilli B, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. Breast Cancer Res. 2007;9(3):R31. PubMed PMID: 17511881. Pubmed Central PMCID: PMC1929093. eng.
13. Santinelli A, Pisa E, Stramazzotti D, Fabris G. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. Int J Cancer. 2008 Mar;122(5):999-1004. PubMed PMID: 17973263. eng.
14. Spataro V, Price K, Goldhirsch A, Cavalli F, Simoncini E, Castiglione M, et al. Sequential estrogen receptor determinations from primary breast cancer and at relapse: prognostic and therapeutic relevance. The International Breast Cancer Study Group (formerly Ludwig Group). Ann Oncol. 1992 Nov;3(9):733-40. PubMed PMID: 1450062. eng.
15. Johnston SR, Saccani-Jotti G, Smith IE, Salter J, Newby J, Coppen M, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor, and pS2 expression in tamoxifen-resistant human breast cancer. Cancer Res. 1995 Aug;55(15):3331-8. PubMed PMID: 7614468. eng.
16. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. Breast Cancer Res Treat. 2005 Mar;90(1):65-70. PubMed PMID: 15770528. eng.
17. Branković-Magić MV, Nikolić-Vukosavljević DB, Nesković-Konstantinović ZB, Kanjer KS, Spuzić IV. Variations in the content of steroid receptors in breast cancer. Comparison between primary tumors and metastatic lesions. Acta Oncol. 1992;31(6):629-33. PubMed PMID: 1281649. eng.
18. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. Breast Cancer Res Treat. 2005 Mar;90(1):65-70. PubMed PMID: 15770528. eng.
19. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. Cancer Treat Rev. 2012 Oct;38(6):708-14. PubMed PMID: 22178456. eng.
20. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2012 Feb;30(6):587-92. PubMed PMID: 22124102. eng.
21. Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. J Clin Oncol. 2012 Feb;30(6):593-9. PubMed PMID: 22124109. Pubmed Central PMCID: PMC3295557. eng.
22. Houssami N, Macaskill P, Balleine RL, Bilous M, Pegram MD. HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct;129(3):659-74. PubMed PMID: 21698410. eng.
23. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau SW, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. Ann Oncol. 2009 Dec;20(12):1953-8. PubMed PMID: 19596702. Pubmed Central PMCID: PMC2791352. eng.
24. Frahm I, Haab GA, Sarancone S, Caceres V. 1464 POSTER Comparison of HER-2 and Hormone Receptor (HR) Status Between Primary Breast Cancer and Corresponding Distant Metastatic Sites With Double Check Assessment. European Journal of Cancer. 2011;47(1):88.
25. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). Breast Cancer Res. 2010;12(6):R92. PubMed PMID: 21059212. Pubmed Central PMCID: PMC3046433. eng.
26. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (2):CD002747. PubMed PMID: 12804433. eng.

27. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (7):Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.
28. Eisen A, Prichard K, Johnston M, Oliver T. Role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Curr Oncol. 2004;11(2):41-52.
29. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep;98(18):1285-91. PubMed PMID: 16985247. eng.
30. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (1):CD003370. PubMed PMID: 17253488. eng.
31. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Papaldo P, Fabi A, et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. Br J Cancer. 2006 Jun;94(12):1789-96. PubMed PMID: 16736002. Pubmed Central PMCID: PMC2361349. eng.
32. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. 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 Jan;19(2):343-53. PubMed PMID: 11208825. eng.
33. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, Buchanan RB, Ingle JN, Forbes J, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1997 Jul;44(3):201-10. PubMed PMID: 9266099. eng.
34. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol. 2008 Apr;26(10):1664-70. PubMed PMID: 18316794. eng.
35. Mouridsen HT. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. Breast Cancer Res Treat. 2007;105 Suppl 1:19-29. PubMed PMID: 17333340. Pubmed Central PMCID: PMC2001219. eng.
36. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol. 1998 Mar;16(3):994-9. PubMed PMID: 9508182. eng.
37. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst. 2000 Jun;92(11):903-11. PubMed PMID: 10841825. eng.
38. Goss P, Bondarenko IN, Manikhas GN, Pendergrass KB, Miller WH, Langecker P, et al. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov;25(31):4961-6. PubMed PMID: 17971594. eng.
39. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer. 2005 Jul;104(2):236-9. PubMed PMID: 15937908. eng.
40. Catania C, Ascione G, Adamoli L, De Pas T, Medici M, Franceschelli L, et al. Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. Breast Cancer Res Treat. 2007 Nov;106(1):97-103. PubMed PMID: 17260095. eng.
41. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):246-51. PubMed PMID: 21737354. eng.
42. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009 (4):Art. No.: CD003370. DOI: 10.1002/14651858.CD003370.
43. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Aug;123(1):9-24. PubMed PMID: 20535542. eng.
44. Kleijnen J, Riemsma R, Amonkar M, Lykopoulos K, Diaz J, Forbes C, et al. An indirect comparison of aromatase inhibitors (AIs) in the first line treatment of post menopausal women with hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). European Journal of Cancer. 2010;8(3):200 (481).
45. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb;366(6):520-9. PubMed PMID: 22149876. eng.
46. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 (2):CD003372. PubMed PMID: 15846660. eng.
47. Takeda AL, Jones J, Loveman E, Tan SC, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007 May;11(19):iii, ix-xi, 1-62. PubMed PMID: 17462169. eng.
48. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjöström J, Kjaer M, et al. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). J Clin Oncol. 2004 Jun;22(12):2313-20. PubMed PMID: 15197192. eng.
49. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007 Mar;8(3):219-25. PubMed PMID: 17329192. eng.
50. 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 Jun;20(12):2812-23. PubMed PMID: 12065558. eng.
51. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Gorbounova V, Chan-Navarro CA, Maraninchi D, et al. Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? Ann Oncol. 2006 Sep;17(9):1379-85. PubMed PMID: 16966367. eng.

52. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, Van Hazel G, et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast Cancer. 2004 Oct;5(4):273-8. PubMed PMID: 15507172. eng.
53. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjöström J, Kjaer M, et al. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). J Clin Oncol. 2004 Jun;22(12):2313-20. PubMed PMID: 15197192. eng.
54. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 (2):CD003372.
55. Heidemann E, Minckwitz G, Holländer N, Souchon R, Clemens M, Mahlke M, et al. Mitoxantrone plus docetaxel vs single agent mitoxantrone in metastatic breast cancer (MBC): Results of a multicenter randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(14S):637.
56. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, Suonio E, Aro AR, Hietanen P, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. J Clin Oncol. 1998 Dec;16(12):3720-30. PubMed PMID: 9850014. eng.
57. Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschênes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol. 1999 May;17(5):1413-24. PubMed PMID: 10334526. eng.
58. Simes R, Gebski V, Coates A, Forbes J, Harvey V, VanHazel G, et al. Quality of life (QOL) with single agent mitozantrone (MTZ) or combination chemotherapy (CMFP) for advanced breast cancer: a randomised trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 1994;13:73.
59. O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan J, Llombart A, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:25.
60. Albain K, Nag S, Calderillo-Ruiz G, P. Jordaan J, Llombart A, Pluzanska A, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(14S):510.
61. Moinpour C, Wu J, Donaldson G, Liepa A, Melemed A, Oshaughnessy J, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Quality of life (QoL) and pain palliation results from the global phase III study. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(14S):621.
62. Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, Ficorella C, Iacobelli S, Natoli C, et al. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Feb;138(2):221-9. PubMed PMID: 22095437. Pubmed Central PMCID: PMC3258394. eng.
63. Xu HB, Xu Q, Li L. A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Jun;137(6):1005-13. PubMed PMID: 21170550. eng.
64. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr;26(12):1980-6. PubMed PMID: 18421049. eng.
65. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (2):CD003372. PubMed PMID: 19370586. eng.
66. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009 Sep;101(17):1174-81. PubMed PMID: 19657108. Pubmed Central PMCID: PMC2736293. eng.
67. Carrick S, Parker S, Thornton C, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009 (2):Art. No.: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.
68. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30. PubMed PMID: 21908499. eng.
69. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2011 Jan;364(3):205-14. PubMed PMID: 21208101. eng.
70. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso M, Rugo H, Miller K, Yardley D, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). J Clin Oncol. 2011;(suppl; abstr 1007).
71. Aogi K, Yoshida M, Sagara Y, Kamigaki S, Okazaki M, Funai J, et al. The efficacy and safety of gemcitabine plus paclitaxel combination first-line therapy for Japanese patients with metastatic breast cancer including triple-negative phenotype. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 May;67(5):1007-15. PubMed PMID: 20628744. eng.
72. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2010 Jul;28(20):3256-63. PubMed PMID: 20530276. Pubmed Central PMCID: PMC2903325. eng.
73. Pivot XB, Li RK, Thomas ES, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2009 Nov;45(17):2940-6. PubMed PMID: 19683429. eng.
74. Roché H, Segalla J, Del Giglio A, Ciruelos E, Cabral Filho S, Gomez P, et al. Sorafenib (SOR) plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with triple-negative (TN) advanced breast cancer (BC): subgroup analysis of SOLTI-0701, a double-blind, randomised, placebo (PL)-controlled phase 2b study. Ann Oncol. 2010;21(8):300.
75. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010 Jul;376(9737):235-44. PubMed PMID: 20609467. eng.
76. Carey L, Rugo H, Marcom P, Irvin W, Ferraro M, Burrows E, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(May 20 suppl; abstr 1009).

77. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol. 2007 Nov;25(33):5210-7. PubMed PMID: 17968020. eng.
78. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, Redana S, Jacomuzzi ME, Valabrega G, et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. Oncologist. 2006 Apr;11(4):318-24. PubMed PMID: 16614227. eng.
79. Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, Christodoulou C, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. Clin Breast Cancer. 2003 Jun;4(2):120-5. PubMed PMID: 12864940. eng.
80. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, Gertler SZ, Bangemann N, Klimo P, et al. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. Clin Breast Cancer. 2004 Apr;5(1):52-8; discussion 9-62. PubMed PMID: 15140285. eng.
81. García-Sáenz JA, Martín M, Puente J, López-Tarruella S, Casado A, Moreno F, et al. Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2005 Oct;6(4):325-9. PubMed PMID: 16277882. eng.
82. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Bachleitner-Hoffmann T, Locker GJ, et al. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2007 May;102(3):375-81. PubMed PMID: 17028979. eng.
83. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. J Clin Oncol. 2004 Mar;22(6):1063-70. PubMed PMID: 15020607. eng.
84. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol. 2011 Jun;22(6):1308-17. PubMed PMID: 21119031. eng.
85. Amir E, Ocaña A, Seruga B, Freedman O, Clemons M. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev. 2010 Aug;36(5):410-5. PubMed PMID: 20100635. eng.
86. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008 Dec;112(3):533-43. PubMed PMID: 18188694. eng.
87. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):127-36. PubMed PMID: 19690954. eng.
88. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009 Apr;27(12):1999-2006. PubMed PMID: 19289619. eng.
89. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer. 2011 Oct;47(15):2273-81. PubMed PMID: 21741829. eng.
90. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. Ann Oncol. 2009 Jun;20(6):1026-31. PubMed PMID: 19179558. eng.
91. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar;28(7):1124-30. PubMed PMID: 20124187. eng.
92. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. J Clin Oncol. 2012 Jul;30(21):2585-92. PubMed PMID: 22689807. eng.
93. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012 Jan;366(2):109-19. PubMed PMID: 22149875. eng.
94. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov;27(33):5538-46. PubMed PMID: 19786658. eng.
95. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 (3):CD003474. PubMed PMID: 16034900. eng.
96. Martinez-Zapata MJ, Roqué M, Alonso-Coello P, Català E. Calcitonin for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (3):CD003223. PubMed PMID: 16856000. eng.
97. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. Cochrane Database Syst Rev. 2004 (2):CD004721. PubMed PMID: 15106258. eng.
98. Warr D, Johnston M, Breast Cancer Disease Site Group. Use of bisphosphonates in women with breast cancer: practice guideline report 1-11 (Version 2.2002). Toronto: Cancer Care Ontario; 2002.
99. Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, MacLachlan SA, Apffelstaedt J, Budde M, et al. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Oncol. 2004 May;15(5):743-50. PubMed PMID: 15111341. eng.
100. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst. 2005 Jun;97(11):798-804. PubMed PMID: 15928300. eng.
101. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, Escutia MA, Lanzós-Gonzales E, Mouelle-Sone A, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul;50(3):765-75. PubMed PMID: 11395246. eng.
102. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. Br J Cancer. 2005 May;92(10):1869-76. PubMed PMID: 15870721. Pubmed Central PMCID: PMC2361764. eng.

103. Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB, Andersson M, Banning AM, Hoffmann T, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. Radiother Oncol. 1995 Mar;34(3):179-84. PubMed PMID: 7631024. eng.
104. Weinfurt KP, Castel LD, Li Y, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. Health-related quality of life among patients with breast cancer receiving zoledronic acid or pamidronate disodium for metastatic bone lesions. Med Care. 2004 Feb;42(2):164-75. PubMed PMID: 14734954. eng.
105. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, Diel I, Bergström B. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. Clin Drug Investig. 2006;26(6):315-22. PubMed PMID: 17163265. eng.
106. Broos P, Reynders P, van den Bogert W, Vanderschot P. Surgical treatment of metastatic fracture of the femur improvement of quality of life. Acta Orthop Belg. 1993;59 Suppl 1:52-6. PubMed PMID: 8116440. eng.
107. Gerszten PC, Burton SA, Welch WC, Brufsky AM, Lembersky BC, Ozhasoglu C, et al. Single-fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases. Cancer. 2005 Nov;104(10):2244-54. PubMed PMID: 16216003. eng.
108. Gristina AG, Adair DM, Spurr CL. Intraosseous metastatic breast cancer treatment with internal fixation and study of survival. Ann Surg. 1983 Feb;197(2):128-34. PubMed PMID: 6824367. Pubmed Central PMCID: PMC1353099. eng.
109. Scarantino CW, Caplan R, Rotman M, Coughlin C, Demas W, Delrowe J. A phase I/II study to evaluate the effect of fractionated hemibody irradiation in the treatment of osseous metastases--RTOG 88-22. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Aug;36(1):37-48. PubMed PMID: 8823257. eng.
110. Borojevic N, Golubicic I, Jelic-Radosevic L. Bone metastases in breast cancer patients: Efficacy of radiotherapy with different fractionation schedules. Journal of B. 1999;4:167-72.
111. Dürr HR, Müller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Refior HJ. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Orthop Relat Res. 2002 Mar(396):191-6. PubMed PMID: 11859243. eng.
112. Wong M, Stockler M, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 (2):DOI: 10.1002/14651858.CD003474.
113. Roqué I Figuls M, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev. 2011 (7):CD003347. PubMed PMID: 21735393. eng.
114. Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2012 Apr;38(2):164-71. PubMed PMID: 21683530. eng.
115. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec;28(35):5132-9. PubMed PMID: 21060033. eng.
116. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer. 2004 Jan;100(1):36-43. PubMed PMID: 14692022. eng.

Anexo 8

Formato de solicitud de estudio patológico

Anexo 8. Formato de solicitud de estudio patológico

Debe proporcionarse información sobrela naturaleza dela anormalidadmamográficay sus características clínicas

Centro de diagnóstico imagenológico: _____

Localización de la lesión

Derecha ___ Izquierda ___
(Usar formatos separados para muestras bilaterales)

Cuadrantede la lesión _____

Categoría radiológica

_____
Describir los hallazgos radiológicos
_____
_____

Masa espiculada: Si ___ No___
Lesiónestrellada: Si ___ No___
Masabien definida: Si ___ No___
Microcalcificaciones: Si ___ No___
(Describirlas: Gruesas o finas, ramificadas o en racimos)

Distorsión de la arquitectura: Si ___ No___

Técnica de localización de la lesión(elijauno de lossiguientes términos):

Guiada porla palpación: BIOPSIA CON AGUJA GRUESA ___ BIOPSIA CON AGUJA FINA: ___
Guiadaporestereotaxia: VANCB ___ BIOPSIA CON AGUJA GRUESA: ___
Guiada por ultrasonido: VANCB ___ BIOPSIA CON AGUJA GRUESA: ___

Número defragmentos

Número de fragmentos tomados: _____
Número de fragmentos con calcificación:_____
Fragmentos con calcificación marcados: Si ___ No___
Fragmentos con calcificación enviados en recipiente aparte: Si ___ No___
La calcificaciónpresente enla muestrade rayos-X: Si ___ No___

Indique si existecalcificaciónvisible en laradiografía de la pieza y si está disponible: Si ___ No___

Nombre:_____

Edad:_____

Fecha y hora del procedimiento:_____

Identificación:_____

Nombre delMédico:_____

Tipo de muestra:

Biopsia con aguja gruesa: sin guía imagenológica___guía por ultrasonido___ guía por estereotáxia___ guiada por RM___

Biopsia incisional ___

Escisión con guía metálica ___

Mastectomía (tipo) ___

Biopsia de ganglios linfáticosodisección axilar ___

Orientación

Suturas(designaciones) _____

Tintas (designaciones)_____

Historiaprevia decáncer de mama: (Tipo, fecha, ubicación en el seno):_____

Tratamiento detumores malignosen el pasado (especificar: radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina):

_____

Tratamiento neoadyuvantepara el cáncerde actual

Tipo de tratamiento_____

Respuesta: clínicay/o radiológica:_____

Embarazoo la lactancia reciente:_____

Tipodelesión:

Masa palpable ___

Lesión radiológica ___

Masa irregular ___

Masa circunscrita ___

Mal definida ___

Calcificaciones ___

Distorsión de la arquitectura ___

Vista por mamografía ___

Un clip marca el sitio de la biopsia/tumor___

Secreción del pezón ___

Procedimiento profiláctico (especificar indicación)

_____

Tamaño de la(s) lesión(s) _____

Determinado clínicamente o radiológicamente_____

Localización de la(s) lesión (es): Especificar cuadrante, posición del reloj, ydistanciaal pezón:

Lesión No 1_____

Lesión No 2_____
Lesión No 3_____
Lesión No 4_____

Distancia entrelesiones múltiples (Útilpara localizar lesionesenmuestras de mastectomíay para determinar su relaciónbiológica)
_____

Características de la piely/o pezón(¿Hay fijación a la pielo retracción, ulceración,o escoriación y costra?)
_____

Compromiso de la pared torácica(Fijacióno invasiónenla pared torácica)_____

Biopsiasprevias de la actual lesión:
Tipo de biopsia: punción con aguja fina___ biopsia con aguja gruesa___ biopsia incisional___
Resultados: _____

Estudios especiales enla biopsiaprevia si no fue hecha en el presente laboratorio:
Resultados(RE, RP, HER2, ode otros):_____

Enfermedades sistémicas que podrían afectar el seno(Enfermedad autoinmune o infecciones conocidas, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, etc):
_____

Medicamentos (Terapia hormonal, warfarina (Coumadin), insulinade larga data, la ciclosporina, el tratamiento de oro):
_____

Cirugías previas en el seno:
Biopsia con aguja gruesa ___
Escisión ___
Mamoplastia de reducción ___
Mamoplastia deaumento ___

Anexo 9

Clasificación TNM

Anexo 9. Clasificación TNM

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) designó los estadios mediante la estadificación TNM (1). Este sistema se modificó en 2002 y clasifica algunas categorías ganglionares que previamente se consideraba que correspondían al estadio II, como estadio III (2). Como resultado del fenómeno de migración de estadio, la supervivencia por estadio para series de casos clasificados con el nuevo sistema parecerá superior a aquella en la que se usa el sistema antiguo (3).

Cuadro 1. Tumor primario (T)[a,b]

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma *in situ*.
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma *in situ* (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide >1 mm pero ≤5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide >5 mm pero ≤10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide >10 mm pero ≤20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide >20 mm pero ≤50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).[c]
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

CDIS = carcinoma ductal in situ; CLIS = carcinoma lobular in situ.

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

[b]La clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para

indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.
[c]La invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)[a]

Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movible I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.
	O
	Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente[b] en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente[b] en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s)[b] con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.
[b]Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentellografía), o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo (f), por ejemplo cN3a(f). La biopsia por escisión de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, ante la ausencia de asignación pT, se clasifica como N clínico, por ejemplo, cN1. La información correspondiente a la confirmación de estatus ganglionar se designará con factores específicos al sitio tales como clínicos, aspiración con aguja fina, biopsia central o biopsia de ganglio linfático centinela. La clasificación patológica (pN) se usa para la escisión o biopsia de ganglio linfático centinela solo en conjunción con una asignación patológica T.

Cuadro 3. (pN) Patológico[a,b]

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
Nota: los ITC se definen como pequeños grumos de células ≤0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de <200	

células en una sección histológica cruzada única. Las ITC se pueden localizar mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.	
pN0(i–)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol–)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis.
	O
	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares.
	O
	Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.[c]
pN1mi	Micrometástasis (>0,2 mm o >200 células pero ninguna >2,0 mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2,0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.[c]
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares.
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente[d] en *ausencia* de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente[d] en *ausencia* de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares.
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar).
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente[c] en *presencia* de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.[c]

	O
	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm).
	O
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectados clínicamente[d] en *presencia* de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥1 ganglio linfático axilar positivo;
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.[c]
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
Postratamiento ypN	
–Postratamiento yp "N" se deberían evaluar como métodos clínicos (pretratamiento) "N" arriba. El modificador "sn" solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.	
–Se usará la clasificación X (ypNX) si no se llevó a cabo el postratamiento yp SN o DGA.	
–N las categorías son las mismas que se usan para la pN.	

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa.
[a]Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.
[b]La clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin esta. La clasificación que se fundamenta solo en la biopsia de ganglio linfático centinela sin una disección de ganglio linfático axilar subsiguiente, se designa como (sn) para "ganglio centinela", por ejemplo pN0(sn).
[c]"Sin detección clínica". Se define como no localizable mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentellografía) o no localizable mediante exámenes clínicos.
[d]"Detectado clínicamente" se define como localizable mediante estudios de imaginología (que excluye la linfocentellografía) o mediante examen clínico, y tener características altamente sospechosas de una neoplasia o una presunta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico.

Cuadro 4. Metástasis a distancia (M)[a]

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

Clasificación postratamiento y pM.

La categoría M para las pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría que se asigna en el estadio clínico, previo a la iniciación de la terapia neoadyuvante. La identificación de la metástasis a distancia, luego del comienzo de la terapia en aquellos casos en que la evaluación preterapéutica no mostró metástasis, se considera como enfermedad evolutiva. Si a una paciente se le designo como portadora de metástasis a distancia localizable

(M1) antes de la quimioterapia, a la paciente se le designará siempre como M1 a través de todo el proceso.

Cuadro 5. Estadio anatómico/grupos pronósticos[a,b]

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1[b]	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1[b]	N1mi	M0
IIA	T0	N1[c]	M0
	T1[b]	N1[c]	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1[b]	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.
[b]T1 incluye T1mi.
[c]Tumores T0 y T1 con solo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.
–M0 incluye M0(i+).
–La designación pM0 no es válida; Cualquier M0 deber ser clínico.
–Si una paciente presenta M1 antes de la terapia sistémica neoadyuvante, el estadio se considera como Estadio IV y permanece en estadio IV independientemente de la respuesta ante la quimioterapia neoadyuvante.
–La designación del estadio podría cambiar si los estudios de imaginología posquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre y cuando los estudios se lleven a cabo dentro de los cuatro meses del diagnóstico ante la ausencia de enfermedad evolutiva y cuando la paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.
–Terapia posneoadjuvante se designa con el prefijo "yc" o "yp". Nótese, que no se asigna ningún grupo de estadificación si se presenta una respuesta patológica completa (CR) ante el tratamiento neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

Bibliografía

1. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 Jun;17(6):1471-4. PubMed PMID: 20180029. eng.
2. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. 2002 Sep;20(17):3628-36. PubMed PMID: 12202663. eng.

3. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. J Clin Oncol. 2003 Sep;21(17):3244-8. PubMed PMID: 12947058. eng.