

LA INICIATIVA GLOBAL DE SALUD DE LA MAMA

El Cáncer de Mama en los Países con Recursos Limitados: Tratamiento y Asignación de los Recursos

Alexandru Eniu, MD,* Robert W. Carlson, MD,[†] Zeba Aziz, MD,[‡] José Bines, MD,[§] Gabriel N. Hortobágyi, MD,[¶] Nuran Senel Bese, MD,** Richard R. Love, MD,^{††} Bhadrasain Vikram, MD,^{‡‡} Arun Kurkure, MD,^{§§} y Benjamin O. Anderson, MD^{¶¶} a nombre del Grupo de Expertos sobre Tratamiento y Asignación de los Recursos de la Cumbre Mundial de 2005, BHGI

Cancer Institute I. Chiricuta, Cluj-Napoca, Rumania*; [†]*Stanford University, Stanford, California, Estados Unidos*; [‡]*Colegio de Medicina Allama Iqbal, Lahore, Pakistán*; [§]*Instituto Nacional del Cancer, Rio de Janeiro, Brasil*; [¶]*University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Estados Unidos*; *Tütüncü Mehmet Efendi Cad. Dr. Rifat Paşa Sok, Estambul, Turquía*; ^{††}*Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, Estados Unidos*; ^{‡‡}*Organismo Internacional de Energía Atómica, Viena, Austria*; ^{§§}*Indian Cancer Society, Cooperage, Mumbai, India*; y ^{¶¶}*University of Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos*

■ **Resumen:** El tratamiento del cáncer de mama cuando los recursos para la atención de salud son limitados plantea desafíos singulares. Estos no han sido considerados de manera adecuada por las normativas existentes. En este documento se presenta una serie de normativas, basadas en evidencias, priorizando en forma sistemática los tratamientos anticancerosos en los diferentes niveles de recursos. Considerando los factores que influyen en la utilidad de un determinado tratamiento contra el cáncer de mama (su contribución a la sobrevida global, a la sobrevida libre de enfermedad, a la calidad de vida y su costo), cada tratamiento se asignó a uno de cuatro niveles progresivos —básico, limitado, amplio o máximo— que, en conjunto, representan un enfoque secuencial y flexible para planificar, establecer y expandir los servicios para el tratamiento del cáncer de mama. Para el *cáncer en estadio I*, los tratamientos del nivel básico son la mastectomía radical modificada (MRM) y el tratamiento hormonal con tamoxifeno o mediante ooforectomía; en el nivel limitado de recursos se agregan la cirugía conservadora de mama, la radioterapia y la quimioterapia de eficacia convencional (CMF o bien AC, EC o FAC); el nivel amplio cuenta además con, la quimioterapia con taxanos y el tratamiento hormonal, ya sea con inhibidores de la aromatasa o con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH o luliberina); y al nivel máximo, la cirugía reconstructiva, la quimioterapia de dosis frecuentes y los factores de crecimiento. Para el *cáncer en estadio II*, la asignación de los tratamientos es similar, con la excepción de que la quimioterapia de eficacia convencional se considera al nivel básico. Para el *cáncer de mama localmente avanzado*, los tratamientos del nivel básico son la mastectomía radical modificada, la quimioterapia “neoadyuvante” o prequirúrgica (CMF, AC o FAC) y el tratamiento hormonal con tamoxifeno o mediante ablación ovárica; la radioterapia posmastectomía se agrega al nivel limitado; al nivel amplio, se agrega la cirugía conservadora de mama, la irradiación de la mama completa en el curso de tratamiento conservador de mama, la quimioterapia con taxanos y el tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa o con agonistas de la luliberina; y al nivel máximo, la cirugía reconstructiva, la quimioterapia de dosis frecuentes y los factores de crecimiento. Para el *cáncer metastásico o recurrente*, los tratamientos del nivel básico son la mastectomía total en caso de recurrencia ipsilateral dentro de la mama, el tratamiento hormonal con tamoxifeno o mediante ablación ovárica y los analgésicos; los tratamientos que se agregan al nivel limitado son la radioterapia y la quimioterapia con CMF o antraciclina; al nivel amplio, la quimioterapia con taxanos, capecitabina o Trastuzumab, el tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa; y los bisfosfonatos; y al nivel máximo, la quimioterapia con vinorelbina, gemcitabina o carboplatino, los factores de crecimiento, y el tratamiento hormonal con fulvestrant. En comparación con el tratamiento para los estadios tempranos, el tratamiento del cáncer de mama avanzado requiere de más recursos y por lo general conlleva un desenlace menos favorable, lo cual pone de manifiesto los posibles beneficios de la detección temprana y el diagnóstico oportuno, tanto en lo relativo al aprovechamiento de escasos recursos como en la reducción de la morbilidad y la mortalidad. La aplicación del esquema descrito en estas normativas servirá a los ministros de salud, a los responsables de formular políticas, a los administradores y a las instituciones de los entornos

Correspondencia y solicitud de reimpresiones: Alexandru Eniu, MD, Department of Breast Tumors (Oncology), Cancer Institute I. Chiricuta, Republicii 34-36, 3400 Cluj-Napoca, Rumania, o correo electrónico: aleniu@iocn.ro.

de recursos limitados a planificar, establecer y ampliar gradualmente los servicios para el tratamiento del cáncer de mama en sus poblaciones. ■

Palabras Clave: cáncer de mama, cáncer mamario, cirugía, mastectomía, países en desarrollo, quimioterapia, tratamiento, tratamiento endocrino, tratamiento hormonal, tumorectomía

Anteriormente, se han formulado normativas para el tratamiento del cáncer de mama orientadas a los países con un alto nivel de recursos para la atención de salud (1–3). Las normativas que aquí se presentan, se concentran en los aspectos fundamentales del tratamiento del cáncer de mama y utilización de recursos como la base para construir programas de tratamiento del cáncer de mama en todos los entornos, teniendo en cuenta desde el nivel básico de recursos hasta un nivel máximo. Estas normativas servirán a los ministros de salud, a los responsables de formular políticas, a los administradores y a las instituciones para establecer las prioridades de asignación de los recursos, particularmente cuando estos sean escasos.

MÉTODOS

Como parte de la Iniciativa Mundial de Salud de la Mama, un grupo de expertos en cáncer de mama y promotores de la causa se reunió en 2002 para formular una serie de recomendaciones de consenso para el tratamiento del cáncer de mama en países con recursos limitados. Este grupo multinacional de expertos siguió un proceso recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para abordar la atención internacional del cáncer de mama en los países con recursos de nivel bajo o mediano (4). Después de revisar la información disponible y las normativas definidas por consenso referentes a la atención del cuidado de salud mamario, el grupo de expertos debatió las estrategias para el tratamiento del cáncer de mama, y reflexionó específicamente sobre la mejor manera de proporcionar este tratamiento ante las restricciones que impone una grave limitación de los recursos. Los resultados de dicho consenso se han publicado anteriormente (5,6).

Como una continuación de aquella primera conferencia, un grupo internacional de expertos en cáncer de mama y promotoras de la causa se reunió en Bethesda (Maryland), EUA, el 14 de enero de 2005, para actualizar y ampliar las anteriores normativas de consenso basadas en evidencias. En concreto, el grupo de expertos se encargó de formular recomendaciones para asignar prioridades de manera

sistemática a los tratamientos médicos en los diferentes niveles de recursos.

El producto acumulado del trabajo de los grupos de expertos reunidos en 2002 y en 2005 es la materia del presente informe. En otra parte de este suplemento puede leerse una descripción detallada de la metodología seguida (7). Como el tratamiento del cáncer de mama es un campo que está en constante evolución, estas normativas deben tomarse como trabajo en curso, y no como una serie de recomendaciones que puedan aplicarse indefinidamente.

RESULTADOS Y RECOMENDACIONES

Aspectos Relacionados con el Tratamiento

Principios del Tratamiento del Cáncer de Mama El tratamiento del cáncer de mama invasivo localizado comprende una evaluación de las características clínicas y anatomopatológicas del tumor y del estado de salud de la paciente; la aplicación de tratamientos dirigidos a erradicar los tumores localizados en la mama, la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales; la posible aplicación de tratamientos por vía general o sistémica, dirigidos a erradicar el cáncer micrometastásico subclínico; y el seguimiento de las mujeres después del tratamiento, para detectar cualquier indicio de recurrencia. Con pocas excepciones, la enfermedad recurrente o metastásica es incurable; en ese caso, el tratamiento tiene como objetivo paliar los síntomas, a fin de preservar la calidad de vida y prolongar la sobrevida.

Variables Analizadas La evaluación de la utilidad del tratamiento para el cáncer de mama puede basarse en diversas variables (criterios de evaluación) o desenlaces, como la sobrevida, la sobrevida libre de enfermedad, la calidad de vida y el costo. Las recomendaciones del grupo de expertos toman en cuenta todos estos criterios de evaluación y desenlaces.

Diagnóstico Temprano y Preciso El diagnóstico temprano y preciso del cáncer de mama es importante para optimizar el tratamiento. En comparación con el

tratamiento de los casos más avanzados, el tratamiento del cáncer de mama en un estadio temprano requiere menos recursos y, por lo general, logra mejores desenlaces. Es indispensable un diagnóstico anatomopatológico preciso, para que las mujeres con cáncer de mama puedan recibir el tratamiento óptimo y para no dar tratamiento erróneamente a mujeres sanas. La disponibilidad de recursos para obtener un diagnóstico anatomopatológico preciso y la evaluación exacta de los factores pronósticos y predictivos, tales como la presencia o ausencia de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) en los tumores, es crucial para tomar decisiones con respecto al tratamiento sistémico y para proporcionar una atención rentable del cáncer de mama. Estrategias normativas para la detección temprana del cáncer de mama (8) y el diagnóstico (9) en aquellos entornos donde los recursos para la atención de salud son limitados se discuten en otros artículos de este suplemento.

Educación Educar a los profesionales de la asistencia sanitaria, los curanderos, las mujeres, los organismos gubernamentales y el público acerca de la salud mamaria y la detección, el diagnóstico y el tratamiento de cáncer de mama es un elemento fundamental para brindar una atención de alta calidad para el cáncer mamario (10).

Disponibilidad de Datos Sobre el Cáncer de Mama Es sumamente aconsejable contar con registros de cáncer. Tales registros permiten evaluar la eficacia de la atención del cáncer de mama en la región a la que sirven, y reconocer las áreas a las cuales deben aplicarse los escasos recursos para optimizar la atención del cáncer de mama. A falta de registros de cáncer, pueden hacerse cálculos aproximados sobre la incidencia a partir de los datos de GLOBOCAN proporcionados por la OMS (11). Sin embargo, estas estadísticas aproximadas no son útiles para evaluar los resultados de las intervenciones.

Factores Culturales, Religiosos y Sociales El cáncer de mama, su diagnóstico y su tratamiento repercuten de muchas formas sobre la paciente, su familia y la sociedad (12). En consecuencia, los tratamientos planteados deben respetar los aspectos culturales, religiosos y sociales de cada lugar.

Sistemas de Estadaje El uso de criterios uniformes y reproducibles para el estadaje del cáncer de mama

permite comparar los tratamientos entre distintos establecimientos de salud, elegir el tratamiento apropiado para cada paciente en particular y establecer un pronóstico en general. Tanto el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) como el Comité de Estadaje TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) han formulado sistemas similares y compatibles, útiles en el estadaje de los tumores, basados en los factores TNM (características del tumor, ganglios linfáticos y metástasis) (13,14). El sistema de estadaje clínico para el cáncer de mama formulado por el AJCC y actualizado en 2002 es usado en estas recomendaciones (13,15).

Investigación Si bien se han logrado avances en el tratamiento del cáncer de mama, los resultados aun no son óptimos en ninguna situación clínica. En países con recursos limitados, cada año se trata a un gran número de pacientes con cáncer de mama. Las poblaciones de recursos limitados difieren de las poblaciones ricas en recursos por el hecho de que presentan cánceres de estadio más avanzados al momento del diagnóstico y cuentan con menos opciones terapéuticas. Por consiguiente, es necesario realizar estudios clínicos científicamente sólidos, en particular en los países con recursos limitados, para abordar los aspectos inherentes a estas poblaciones. Además, suponer que los resultados de los estudios hechos en los países ricos se aplican de manera universal en los entornos de recursos limitados requiere validación en ciertas áreas clave. Siempre que sea posible, debe alentarse la participación en estudios clínicos bien diseñados, apropiados para el nivel de recursos del entorno y para los problemas clínicos específicos de las pacientes con cáncer de mama y del sistema de atención de salud regional. Estas actividades de investigación benefician tanto a las pacientes como a la sociedad.

Cáncer de Mama en Estadios I y II

Tratamiento local El tratamiento local del cáncer en estadio I o II entraña la mastectomía radical modificada (con radioterapia posmastectomía en algunos casos) o bien el tratamiento conservador de mama.

Mastectomía radical modificada El tratamiento local del cáncer de mama en estadio I y II se dirige

generalmente a toda la mama y los ganglios linfáticos axilares utilizando cirugía, radioterapia o una combinación de ambas. La mastectomía radical modificada (mastectomía más una disección axilar de nivel 1 y nivel 2) es un tratamiento local eficaz para el cáncer de mama, y emplea técnicas quirúrgicas rutinarias (16). Este procedimiento es un tratamiento rápido, y por lo general se acompaña de una convalecencia breve y pocas complicaciones a largo plazo.

La mastectomía radical modificada puede realizarse por sí sola o combinada con reconstrucción. Hay diversas técnicas de reconstrucción mamaria, que difieren mucho en cuanto a la amplitud del procedimiento quirúrgico, a su frecuencia de complicaciones, a la dificultad técnica para el equipo quirúrgico y a la recuperación (17). La reconstrucción mamaria mejora la imagen corporal, la autoestima y el ajuste psicosocial de muchas mujeres, pero no afecta las probabilidades de recurrencia de la enfermedad ni la sobrevida. Lamentablemente, el costo de la reconstrucción mamaria puede ser prohibitivo en los países con recursos limitados; los costos dependen de si el procedimiento se realiza con implantes, con colgajos miocutáneos o mediante una combinación de ambos.

Después del tratamiento con mastectomía y terapia sistémica coadyuvante, hay un riesgo sustancial de recurrencia local o regional durante los primeros dos años, en particular en la pared torácica, cuando los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales están invadidos por el cáncer. La radioterapia posoperatoria reduce sustancialmente el riesgo de recurrencia local y regional, y también ha demostrado mejorar la sobrevida en las pacientes con ganglios linfáticos positivos (16,18–20).

Tratamiento Conservador de Mama Una opción distinta a la mastectomía es el tratamiento que conserva la mama, es decir, una intervención quirúrgica limitada (una tumorectomía o la llamada “cuadrantectomía”) seguida de radioterapia (16,21,22). Más específicamente, el tratamiento que conserva la mama entraña la escisión completa del tumor en la mama, el estadiaje quirúrgico de la axila, la administración de radioterapia a toda la mama y, posiblemente, a las zonas donde se localizan los ganglios linfáticos regionales. En condiciones apropiadas, el tratamiento que conserva la mama evita la extirpación de esta y proporciona una

sobrevida equivalente a la de una mastectomía radical modificada. Para muchas mujeres, el principal beneficio de la cirugía que conserva la mama es la preservación de la imagen corporal, lo cual mejora considerablemente su calidad de vida.

El tratamiento conservador de mama requiere de métodos de diagnóstico por imágenes de alta calidad (mamografía y, si lo hay, ultrasonido) para demostrar que es posible la escisión completa del tumor y para confirmar que esta se logró; así como servicios de anatomopatología quirúrgica, para confirmar que los márgenes del tejido extirpado están libres de tumor. Cuando no sea factible realizar una evaluación detallada de los márgenes porque no se cuenta con servicios de anatomía patológica, podría ser razonable intentar el control local mediante cirugía e irradiación, siempre que sea posible obtener márgenes macroscópicos amplios (mayores de 1,0 cm), mediante la técnica de cuadrantectomía con resección de piel.

Servicios quirúrgicos con suficiente experiencia para obtener buenos resultados cosméticos así como márgenes anatomopatológicos negativos en la escisión; sistemas de apoyo para administrar la radioterapia durante varias semanas; y establecimientos de radioterapia son requisitos para el tratamiento conservador de la mama. Los servicios de radioterapia deben contar con oncólogos radioterapeutas y demás personal de apoyo (como físicos médicos y auxiliares o técnicos), equipo de teleterapia para irradiación con megavoltaje, un simulador, dispositivos de inmovilización y planificación del tratamiento por computadora. Además, los establecimientos deben ser geográficamente accesibles para las pacientes y permitir el tratamiento sin gran demora.

Los estudios que han evaluado la escisión amplia del tumor por sí sola (es decir, sin radioterapia) han demostrado mayores tasas de recurrencia local y regional, pero no se han observado diferencias considerables en la sobrevida (21–25). Sin embargo, el consenso entre el grupo de expertos es que la cirugía conservadora la mama sin radioterapia deben ser la excepción y no la regla. En otras palabras, para que un sistema de atención de salud pueda ofrecer un tratamiento quirúrgico menor que la mastectomía radical modificada en los casos de cáncer invasor, debe estar en condiciones de proporcionar radioterapia.

Irradiación de la Pared Torácica y los Ganglios Linfáticos Regionales Después de Mastectomía La pared torácica y los ganglios linfáticos regionales son

un sitio frecuente de cáncer recurrente después de la mastectomía radical modificada. Factores que indican un mayor riesgo de recurrencia local y regional son la presencia de ganglios linfáticos axilares positivos, tumor de tamaño grande, márgenes positivos en la resección e invasión de la piel o la pared torácica (26). Normativas para el tratamiento del cáncer de mama, en Norteamérica, por lo general sugieren el uso de la radioterapia posmastectomía cuando el tumor mide más de 5 cm en su diámetro mayor, cuando hay cuatro ganglios linfáticos axilares positivos o más, cuando los márgenes quirúrgicos de la resección son positivos y cuando hay invasión de la piel o la pared torácica subyacente (1,27). La irradiación de la pared torácica después de la mastectomía reduce el riesgo relativo de recurrencias locales o regionales en todos los grupos de pacientes; la mayor reducción del riesgo absoluto se observa en aquellas pacientes con el riesgo más alto de recurrencia en la pared torácica. La irradiación de la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales, después de la mastectomía, usando una técnica adecuada también puede mejorar la supervivencia global en las mujeres que presentan cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares positivos (1,18–20,25,27). En general hay concordancia que las pacientes con cuatro ganglios axilares positivos o más deben recibir radioterapia después de la mastectomía, pero su aplicación en las pacientes que tienen de uno a tres ganglios positivos sigue siendo controversial (27,28). Recursos necesarios para el tratamiento conservador de mama, son: la disponibilidad de establecimientos de radioterapia (con equipo y personal), la accesibilidad geográfica, el acceso al tratamiento sin gran demora y los sistemas de apoyo para permitir el suministro de radioterapia durante varias semanas. Las dosis y los regímenes recomendados de radioterapia se describen en un artículo acompañante (29).

Tratamiento sistémico - Después del tratamiento primario, una proporción sustancial de mujeres con cáncer de mama inicial en el estadio I o II sufrirá de una recurrencia del cáncer que resulta mortal. Hay varios factores independientes entre sí que permiten pronosticar la recurrencia, tales como el número de ganglios linfáticos axilares invadidos, el tamaño del tumor, su grado histológico y su contenido de receptores para hormonas esteroides (30). Estos factores permiten calcular el riesgo individual de sufrir una recurrencia o mortalidad por cáncer de mama

cuando se administra únicamente tratamiento local. Estos mismos factores pueden usarse para predecir la reducción relativa y absoluta en el riesgo de recurrencia y de muerte por cáncer de mama que se logra con el uso de quimioterapia sistémica, de tratamiento hormonal o de ambos (31–33). Así pues, en la toma de decisiones con respecto al uso del tratamiento sistémico influyen decisivamente las características anatomopatológicas del tumor, en especial su tamaño, su contenido de receptores hormonales esteroides y el número de ganglios linfáticos axilares invadidos. Se han creado modelos por computadora para calcular los riesgos de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama, así como los beneficios del tratamiento coadyuvante, en poblaciones de mujeres norteamericanas (34,35). No se ha estudiado si tales modelos son aplicables a otras poblaciones.

Contar con una evaluación anatomopatológica cuidadosa, que incluya la determinación de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, es fundamental para decidir acerca del tratamiento sistémico coadyuvante (36,37). En la actualidad, los mejores métodos para evaluar los receptores hormonales consisten en reacciones inmunohistoquímicas realizadas en cortes histológicos, preparados a partir de tejidos tumorales de la mama incluidos en parafina y fijados en formol amortiguado al 10%. En las diversas poblaciones, aproximadamente 55% de los tumores de la mama mostrarán una tinción positiva tanto para receptores de estrógenos como de progesterona, 8% darán positivo sólo para receptores de estrógenos y 8% sólo para receptores de progesterona. Entre 29 y 39% de los tumores dan negativo para ambos tipos de receptores (37).

Tratamiento Hormonal Muchos cánceres de mama responden a una amplia gama de tratamientos hormonales o endocrinos. La utilidad de estos puede predecirse por el contenido de receptores para estrógenos, progesterona o ambos en el tumor. Hay pruebas sólidas de que el uso del tratamiento hormonal coadyuvante en mujeres con cáncer de mama que expresa receptores hormonales reduce sustancialmente el riesgo de recurrencia y mortalidad (32). Los beneficios del tratamiento hormonal son tan considerables que, cuando no se cuente con la determinación de los receptores hormonales (es decir, estado de receptores desconocido), el cáncer debe considerarse como positivo. El tratamiento hormonal

más usado es el tamoxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (conocidos por la sigla MSRE). El toremifeno, otro modulador selectivo de los receptores de estrógenos, tiene una eficacia similar (38). La evidencia indica que un tratamiento de cinco años con tamoxifeno es superior a los tratamientos más breves (32). El tratamiento con tamoxifeno durante diez años no proporciona ninguna ventaja con respecto al tratamiento durante cinco años en dos estudios de mujeres con cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos (39,40).

Los beneficios de la quimioterapia se suman a los que brinda el tamoxifeno (32). Por consiguiente, el uso combinado de quimioterapia citotóxica y tamoxifeno proporciona beneficios mayores que cualquiera de los dos tratamientos independientemente. El tamoxifeno tiene algunos efectos secundarios indeseados, como sofocotes de calor (bochornos) y un cierto riesgo de trastornos tromboembólicos, carcinoma del endometrio y cataratas. En las mujeres posmenopáusicas, el tamoxifeno parece mantener la densidad mineral ósea. En las mujeres con tumores positivos a receptores hormonales, el tamoxifeno disminuye el riesgo de que aparezca un segundo cáncer en la mama contralateral.

En las mujeres posmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es la conversión de los andrógenos, sintetizados por las glándulas suprarrenales, en estrógenos, por acción de la enzima aromatasa. Tal conversión se inhibe mediante el uso de inhibidores selectivos de la aromatasa. Sin embargo, estos fármacos no suprimen adecuadamente los niveles de estrógenos en mujeres con ovarios funcionantes. Los inhibidores selectivos de la aromatasa se han evaluado en mujeres posmenopáusicas, ya sea por comparación directa con el tamoxifeno o en secuencia con este (41,42). Evidencia reciente, derivada de seis ensayos randomizados de fase III, parece indicar que los inhibidores de la aromatasa ofrecen beneficio en las mujeres posmenopáusicas, ya sea solos o en secuencia con tamoxifeno (43–47). Todos los estudios han demostrado una mejoría en la sobrevida libre de cáncer al usar un inhibidor de la aromatasa en el tratamiento del cáncer de mama positivo a receptores hormonales en mujeres posmenopáusicas.

Los beneficios obtenidos con los inhibidores de la aromatasa deben ponderarse con el alto costo de estos fármacos, así como sus diversos perfiles de toxicidad (48). El tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa generalmente son muy bien tolerados; pocas pacientes

suspenden el tratamiento debido a los efectos adversos. Sin embargo, el tamoxifeno causa más hemorragias uterinas, cáncer del endometrio y tromboembolias. Un número considerable de las pacientes que toman inhibidores de la aromatasa presentan síntomas osteomusculares, osteoporosis y fracturas.

Los inhibidores de la aromatasa sólo deben usarse en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que expresa receptores para estrógenos, progesterona o ambos. Aún quedan muchas preguntas sin respuesta, tales como la duración óptima del tratamiento hormonal coadyuvante, la secuencia ideal de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa, y la toxicidad y los riesgos de uso a largo plazo de estos últimos (49). Los inhibidores de la aromatasa no deben usarse para el tratamiento del cáncer de mama invasor en las mujeres con ovarios funcionantes.

La ablación ovárica (es decir, ooforectomía quirúrgica o ablación por irradiación) o la supresión ovárica (es decir, supresión mediante el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina [gonadoliberina, gonadorrelina] o de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LH-RH, luliberina]), con o sin tamoxifeno, es un tratamiento hormonal eficaz para el cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas (33,50,51). Los estudios preliminares de ablación o supresión ovárica en mujeres premenopáusicas, independientemente del estado de receptores hormonales de su cáncer de mama, demostraron una sobrevida libre de cáncer y una sobrevida global equivalentes a las que se lograron con el esquema CMF de quimioterapia (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) (33,52). Algunos estudios recientes han mostrado que la ablación ovárica combinada con tamoxifeno podría ser superior a la quimioterapia CMF en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (51).

Quimioterapia citotóxica La quimioterapia citotóxica tiene una función bien definida en el tratamiento del cáncer de mama invasivo (31). Es importante señalar que este tratamiento no debe postergarse innecesariamente, ni deben administrarse dosis o regímenes de tratamiento subóptimos (53–55). Los planificadores de políticas, los administradores, los proveedores de asistencia sanitaria y las pacientes deben tener muy claro que reducir las dosis o el número de ciclos que se administran por debajo de lo establecido puede menoscabar los beneficios del

tratamiento, y que hacerlo con el único fin de reducir los costos es inadmisibles.

En las mujeres que han recibido tratamiento local para el cáncer de mama en estadio I o II, la quimioterapia citotóxica reduce las probabilidades anuales de recurrencia aproximadamente un 24% (31). Este tratamiento es útil sea cual fuere el estado de los receptores hormonales o de los ganglios linfáticos axilares. La magnitud de la reducción de los riesgos de recurrencia o mortalidad que se logra con la quimioterapia combinada va disminuyendo a mayor edad del paciente. Aun es incierta la eficacia de la quimioterapia citotóxica en las mujeres mayores de 70 años. Tanto los médicos que ofrecen este tratamiento como sus pacientes deben comprender el grado de reducción de riesgos que se logra (31). En general, la quimioterapia combinada es superior a la quimioterapia con un solo fármaco. Como ya se comentó, los beneficios que brinda la quimioterapia citotóxica son aditivos a los del tamoxifeno (32).

Cáncer de Mama con Ganglios Negativos Muchas pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos sufren de recurrencias (13). Ciertos factores de pronóstico independientes permiten reconocer a las mujeres que tienen mayores probabilidades de sufrir una recurrencia; estos factores son la edad de la paciente, el grado del tumor, su tipo histológico y el estado de los receptores hormonales (56). También se han propuesto como factores pronósticos independientes el estado de HER-2/neu y la invasión angiolímfática. Así, las mujeres que sufren cáncer con ganglios axilares negativos y tienen un riesgo moderado de recurrencia pueden recibir beneficio de la quimioterapia. Puede usarse diversos regímenes de quimioterapia; en este contexto, se usan ampliamente cuatro ciclos de AC (doxorubicina y ciclofosfamida) o seis ciclos de CMF; ambos son regímenes adecuados. Las mujeres con tumores en estadio I, pequeños y con receptores hormonales positivos, de edad avanzada o con padecimientos concomitantes pueden obtener pocos beneficios de agregar quimioterapia al tratamiento hormonal.

Cáncer de Mama con Ganglios Positivos Los beneficios de la quimioterapia coadyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos han sido demostrados. Varios regímenes de quimioterapia citotóxica son eficaces en estos casos.

En mujeres no seleccionadas, la quimioterapia usando antraciclina parece, en general, ser superior a la quimioterapia CMF (31). El régimen CMF clásico (con ciclofosfamida oral) ha resultado equivalente a la quimioterapia a base de antraciclina en varios estudios clínicos, y representa un régimen de quimioterapia coadyuvante eficaz y menos costoso (57). Aunque los fármacos del régimen CMF son menos costosos que los de AC, el primero requiere de visitas más frecuentes y administración intravenosa. Además, en el régimen CMF más eficaz, no hay la seguridad de que la paciente cumpla con la administración de la ciclofosfamida oral.

Cuando se emplea tratamiento coadyuvante, la quimioterapia a base de antraciclina combinada con taxanos puede ser superior a la quimioterapia a base de antraciclina por sí sola (58–60). Es difícil interpretar los resultados de los estudios que han empleado dicha estrategia en combinación, por la posible interacción entre el tratamiento hormonal y los taxanos. Actualmente, el uso sistemático de taxanos en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama con receptores hormonales positivos todavía es controversial.

La quimioterapia citotóxica a menudo debe administrarse por vía intravenosa, y puede acompañarse de complicaciones graves y, a veces, potencialmente mortales. Estos tratamientos deben ser aplicados por un equipo de atención de salud experimentado, que sepa cómo atender los efectos colaterales inmediatos y tardíos de cada régimen de quimioterapia. Además, el uso de quimioterapia citotóxica requiere contar con medios de laboratorio para vigilar los niveles de leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas; la capacidad para vigilar la función cardíaca (ecocardiografía, electrocardiografía); servicios de farmacia para preparar o entregar los medicamentos; antieméticos; establecimientos o centros de infusión para administrar la quimioterapia intravenosa; y la disponibilidad de servicios médicos para vigilar y atender los posibles efectos tóxicos del tratamiento (medios de laboratorio, servicios de transfusión de eritrocitos y plaquetas, factores de crecimiento, medios para hidratación, laboratorios de microbiología, antibióticos de amplio espectro y sistemas de apoyo cardíaco y pulmonar).

Trastuzumab Cuatro estudios multicéntricos randomizados, están evaluando el uso de trastuzumab como un agregado al tratamiento coadyuvante en

pacientes con cáncer de mama que manifiesta sobreexpresión o amplificación de receptores HER-2/*neu*. Los resultados iniciales de tres de los estudios (61–63) se presentaron después de la reunión del grupo de expertos en enero de 2005. El primer análisis provisional del cuarto estudio ya se concluyó (BCIRG 006), y se presentará en la reunión de la Conferencia Europea sobre Oncología Clínica en noviembre de 2005. Durante la reunión del grupo de expertos, no se contaba con estos datos para el análisis, y en vista de los elevados costos que entrañan la prueba y el tratamiento, las recomendaciones en cuanto al uso del trastuzumab se comentarán y se incluirán en una versión futura de este manuscrito.

Cáncer de Mama Localmente Avanzado

Se denomina “cáncer de mama localmente avanzado” (CMLA) a varias formas de cáncer de mama con muy diversos comportamientos biológicos. Comprende lo siguiente:

- **tumores T3:** tumores que miden más de 5 cm de diámetro mayor;
- **tumores T4:** tumores con afección de la pared torácica, edema o ulceración de la piel; tumores con nódulos satélite; o carcinoma inflamatorio;
- **estadio ganglionar N2:** metástasis en uno o varios ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos a las estructuras circundantes o entre sí, o metástasis clínicamente evidentes en uno o varios ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales, sin afección de los ganglios linfáticos axilares;
- **estadio ganglionar N3:** metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales, con afección de los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, o metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infraclaviculares o supraclaviculares ipsilaterales.

El cáncer de mama localmente avanzado representa entre 50 y 80% de todos los casos de cáncer de mama en los países con recursos limitados (64,65). Aproximadamente la mitad de las mujeres afectadas mueren por esta causa en los cinco años siguientes al diagnóstico. El tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado es multidisciplinario, necesita una estadificación extensa y requiere un tratamiento a base de una combinación de modalidades, que incluye cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico. Por lo tanto, el cáncer de mama localmente avanzado es un problema de salud importante, que emplea

considerables recursos. Tales recursos podrían aprovecharse de una manera más eficaz si estos cánceres se detectaran en una etapa más temprana.

El manejo inicial del cáncer de mama localmente avanzado requiere la obtención de muestras de tejido (por ejemplo, biopsia con aguja gruesa, biopsia incisional o biopsia de piel) para confirmar el diagnóstico y para determinar el estado de los receptores hormonales antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante.

Quimioterapia neoadyuvante La estrategia convencional para la atención del cáncer de mama localmente avanzado requiere un tratamiento inicial con cuatro a ocho ciclos de quimioterapia neoadyuvante (también llamada primaria o prequirúrgica) a base de antraciclina (66,67). Se prefiere la quimioterapia a base de antraciclina, y no la quimioterapia CMF, en virtud de evidencia indirecta derivada de estudios en mujeres con cáncer de mama con ganglios axilares positivos o cáncer metastásico. Tanto las dosis individuales como la dosis total de antraciclina deben ser las adecuadas (54,55), y hay que iniciar el tratamiento sin demora. En las mujeres que no pueden recibir tratamiento con antraciclina por una cardiopatía subyacente, la quimioterapia con CMF es apropiada.

Las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante deben mantenerse bajo vigilancia estrecha para detectar indicios de una respuesta. Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado cuyos tumores responden a la quimioterapia primaria tienen una mejor evolución que aquellas que no responden a esta. Una respuesta anatomopatológica completa a la quimioterapia primaria predice una mejor supervivencia (68). Aquellas pacientes con tumores que responden deben recibir tratamiento neoadyuvante hasta por ocho ciclos, según la respuesta del cáncer y el régimen de quimioterapia utilizado; no debe excederse el umbral de los efectos cardiopáticos de la antraciclina. Las pacientes que no responden después de cuatro ciclos con dosis óptimas de antraciclina por lo general reciben tratamiento local.

En circunstancias en que se emplea tratamiento neoadyuvante, se ha demostrado que agregar un taxano en secuencia después de la quimioterapia a base de antraciclina aumenta la tasa de respuestas anatomopatológicas completas en comparación con la

quimioterapia a base de antraciclina por sí sola (67,69,70). Sin embargo, en el más amplio de los estudios citados, esta mejoría no se tradujo en una mayor sobrevida (71). Por ello, todavía queda por definirse el papel de los taxanos en la quimioterapia primaria para el cáncer de mama localmente avanzado inoperable.

Evidencia reciente indica que el tratamiento hormonal neoadyuvante quizá sea útil en las pacientes posmenopáusicas con tumores con receptores hormonales positivos. Las pacientes que no son candidatas a ningún tipo de quimioterapia podrían recibir inicialmente un tratamiento hormonal (un inhibidor de la aromatasas o tamoxifeno en las mujeres posmenopáusicas; tamoxifeno en las mujeres premenopáusicas) y después someterse a tratamiento local (72–75). Aunque todos los estudios parecen indicar un mayor beneficio con los inhibidores de la aromatasas que con el tamoxifeno, aun no hay seguimiento a largo plazo ni datos sobre la sobrevida. Por consiguiente, el uso neoadyuvante de los inhibidores de la aromatasas en el cáncer de mama localmente avanzado sigue siendo experimental.

Tratamiento local El control óptimo del cáncer de mama localmente avanzado requiere, cuando sea factible, un tratamiento local combinado a base de cirugía y radioterapia.

Cirugía Después de un tratamiento inicial con quimioterapia neoadyuvante, es apropiado operar (1,66). La mayoría de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado requerirá una mastectomía radical modificada, un procedimiento que sigue siendo la norma de tratamiento quirúrgico para los cánceres localmente avanzados pero resecables. No se ha definido la utilidad de la cirugía conservadora de mama en el cáncer localmente avanzado, y aún está bajo investigación. Algunas pacientes pueden tratarse con escisión local amplia, seguida de irradiación de la mama entera y de los ganglios linfáticos regionales. Ya que la mayoría de las pacientes de países en desarrollo acuden a solicitar atención con cáncer localmente avanzado, acompañado muchas veces de ganglios linfáticos positivos, el tratamiento con mastectomía sin irradiación posoperatoria de la pared torácica y de los ganglios linfáticos regionales por lo general sería insuficiente en tales circunstancias.

Radioterapia Los resultados de los estudios randomizados y los datos extrapolados de estudios con mujeres que presentan ganglios positivos sustentan el uso de la radioterapia locorregional en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con mastectomía (18–20,76,77). La irradiación debe aplicarse a la pared torácica y a los ganglios supraclaviculares y axilares. La dosis recomendada de irradiación es de 50 Gy en 25 fracciones o su equivalente (29). No está clara la utilidad de la irradiación de los ganglios linfáticos mamaros internos.

En pacientes en quienes no es posible realizar mastectomía después de la quimioterapia neoadyuvante, radiación de la mama entera y los ganglios linfáticos regionales es un tratamiento adecuado. Las pacientes tratadas solo con radioterapia, sin cirugía, deben recibir dosis tumorocidas en las zonas de mayor volumen tumoral (60 a 66 Gy en 30 a 33 fracciones o su equivalente) (29,78).

Tratamiento sistémico después del tratamiento local Después del tratamiento local, el tratamiento sistémico puede consistir en quimioterapia y tratamiento hormonal.

Quimioterapia Después del tratamiento local, la mayoría de las pacientes deben recibir quimioterapia adicional. Un estudio publicado recientemente mostró una tendencia hacia una mayor sobrevida global y sin recurrencias cuando se administra un régimen sin resistencia cruzada después de la operación, aun en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que tuvieron una respuesta deficiente a la quimioterapia neoadyuvante a base de antraciclina (79).

Tratamiento hormonal Las recomendaciones del grupo de expertos en relación al tratamiento hormonal coadyuvante para el cáncer de mama localmente avanzado son las mismas que para el cáncer en estadio I y II. Después de concluir la quimioterapia, las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y tumores con receptores hormonales positivos deben recibir tratamiento hormonal coadyuvante. Aun está por definirse la utilidad de los inhibidores de la aromatasas en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado con receptores hormonales

positivos, aunque su actividad debe de ser sustancial, a juzgar por los resultados logrados con su uso coadyuvante o secuencial en el cáncer de mama en estadios iniciales.

Cáncer de Mama Recurrente o Metastásico (Estadio IV)

Con raras excepciones, las pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente tienen un padecimiento incurable. El tratamiento se basa en los factores pronósticos y predictivos, y en cómo se prevé que influyan los tratamientos disponibles sobre su calidad de vida y sobre la sobrevida global.

Tratamiento local y regional – En las pacientes con metástasis confinadas a un solo sitio, es apropiado el tratamiento local mediante cirugía, radioterapia o ambas. En las mujeres sometidas a tratamiento conservador de la mama que experimenten una recurrencia ipsilateral dentro de la propia mama, la mastectomía total es un tratamiento apropiado. Además, aquellas pacientes con un cáncer que ya generó una situación catastrófica o puede generarla (por ejemplo, compresión de la médula espinal o metástasis en el sistema nervioso central) requieren tratamiento local con cirugía, radioterapia o ambas. La radioterapia puede ser muy eficaz para dar alivio sintomático. Los estudios han revelado, por ejemplo, que después de un ciclo muy corto de radioterapia (de uno a dos días), muchas pacientes con metástasis dolorosas permanecen sin dolor durante un lapso considerable de lo que les resta de vida (80).

La mayoría de las pacientes que tienen un cáncer no localizado necesitan un tratamiento sistémico.

Tratamiento sistémico A pesar de los adelantos en el tratamiento primario y coadyuvante, el cáncer de mama metastásico es prácticamente incurable con las medidas convencionales, y la sobrevida media es de alrededor de dos años (81). En la mayoría de las pacientes, el tratamiento sistémico prolonga la sobrevida, pero no mucho. Por consiguiente, la estrategia se dirige ante todo a paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida. El objetivo es reducir los síntomas con los menores efectos adversos posibles.

Si la paciente tiene un cáncer poco activo, no hay una crisis visceral inminente y el tumor tiene receptores hormonales, debe hacerse una prueba de tratamiento hormonal (1). En las pacientes con una crisis visceral inminente o con tumores sin receptores

hormonales, se prefiere la quimioterapia citotóxica, ya que es más probable que se logre una respuesta. Los estudios que compararon la quimioterapia combinada con los regímenes de un solo fármaco han demostrado tasas mayores de respuesta y lapsos más largos hasta el primer indicio de avance de la enfermedad con la quimioterapia combinada, pero con más efectos adversos en general y con una sobrevida que no difiere de la observada con el tratamiento secuencial con fármacos únicos. Pueden usarse varios agentes citotóxicos activos, como antraciclinas, taxanos, capecitabina, vinorelbina, ciclofosfamida, metotrexato y gemcitabina. La elección de los medicamentos depende de los aspectos económicos, de las preferencias con respecto a la vía y el esquema de administración y de la toxicidad.

Vigilancia Después Del Tratamiento del Cáncer de Mama en Estadio I, II o III

Después de someterse a tratamiento para el cáncer de mama en estadio I, II o III, las mujeres siguen en riesgo de presentar recurrencias durante muchos años. La vigilancia de las pacientes después del tratamiento, para detectar una posible recurrencia, consiste en realizar un interrogatorio y exploración física a intervalos cada vez más largos, en conjunto con evaluaciones mamográficas anuales y, en las pacientes que toman tamoxifeno, un tacto vaginal con examen pélvico. No se ha demostrado que practicar radiografías del tórax, ultrasonido, tomografía computarizada y análisis de química sanguínea como medidas de vigilancia contribuya sustancialmente al diagnóstico del cáncer recurrente, ni que prolongue la sobrevida global (82–84).

Asignación de Los Recursos

La OMS ha declarado que “una prioridad inicial, sobre todo en los países en desarrollo, debe ser la formulación de normativas nacionales de diagnóstico y tratamiento para establecer una norma mínima de atención y promover el uso racional de los recursos existentes y una mayor equidad en el acceso a los servicios de tratamiento” (4).

Algunos de los tratamientos empleados contra el cáncer de mama requieren una tecnología compleja, que sólo está disponible en los entornos con recursos cuantiosos, y el costo de crear y mantener los establecimientos médicos es alto. Por ello, la OMS ha recomendado que los establecimientos médicos se concentren al principio en un número relativamente

menor de sitios de un país, para optimizar el uso de los recursos. Más adelante, cuando se disponga de más recursos, pueden hacerse más accesibles.

Los países con recursos limitados constituyen un grupo heterogéneo. A menudo hay diferencias importantes en términos de desarrollo social, económico y de sistemas de salud, no sólo entre países sino también entre las diferentes regiones de un mismo país. Además, los países con recursos limitados a menudo presentan enormes desigualdades sociales y económicas, que dan origen a un agudo contraste entre la mayoría pobre de la población y la minoría rica, la cual goza de un nivel de vida y de salud similar o comparable al de los países prósperos.

Con objeto de formular las normativas para el tratamiento del cáncer de mama, y con base en las recomendaciones de la OMS (4), el grupo de expertos aplicó el siguiente esquema para estratificar los tratamientos:

- **nivel básico:** recursos esenciales para que funcione cualquier sistema de atención de salud mamaria; los servicios de nivel básico pueden aplicarse en una sola interacción clínica;
- **nivel limitado:** recursos de un segundo nivel para brindar atención de la salud mamaria, que producen mejoras sustanciales en el desenlace; los servicios de nivel limitado pueden entrañar una o varias interacciones clínicas;
- **nivel amplio:** recursos de un tercer nivel, que ponen a disposición de las pacientes algunos tratamientos optativos;
- **nivel máximo:** recursos aplicados en una práctica moderna de atención de la salud mamaria, característicos de un país con recursos de alto nivel, que mejoran el desenlace de forma modesta en comparación con el nivel amplio.

Este esquema de asignación gradual y secuencial, es decir, a base de incrementos, tiene en cuenta las disparidades ya mencionadas en una población, y proporciona los medios para contribuir a una mayor equidad en el acceso a la asistencia. Es un enfoque pragmático que reconoce el hecho de que, si bien la meta última de todo sistema de salud es ofrecer una atención óptima a todos los pacientes, las limitaciones de recursos pueden hacer necesarios los pasos intermedios hacia esta meta.

Por la naturaleza progresiva del esquema, cada nivel sucesivo supone que todos los recursos para el nivel o niveles anteriores ya están a disposición de todos los pacientes de la respectiva unidad sanitaria

Cuadro 1. Sinopsis de Los Tratamientos: Mastectomía Radical Modificada y Tratamiento Que Conserva la Mama

Tratamiento	Ventajas	Desventajas	Recursos necesarios
Mastectomía radical modificada	Tratamiento local eficaz Emplea técnicas quirúrgicas ampliamente disponibles Tratamiento rápido Convalecencia corta después del tratamiento Pocas complicaciones a largo plazo En algunos casos puede evitarse la radioterapia	Pérdida de la imagen corporal (mutilación) Repercusiones psicosociales negativas A menudo todavía es necesaria la radioterapia	Recursos quirúrgicos fundamentales Cirujano capacitado Anestesia general Sala de operaciones Establecimiento para la atención posoperatoria Anatomía patológica ^a Irradiación posmastectomía de la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales ^b
Tratamiento conservador de la mama ^c	Sobrevida equivalente a la mastectomía radical modificada Preservación de la imagen corporal para la mujer Mejor calidad de vida	Ligero aumento en la tasa de recurrencia (en la propia mama) comparada con la mastectomía radical modificada Menor aceptación entre las personas con menor educación Tratamiento prolongado Requiere acceso a un establecimiento de radioterapia	Imaginología mamaria de alta calidad (mamografía y, si lo hay, ultrasonido) Recursos quirúrgicos fundamentales (los mismos que para la mastectomía radical modificada) Anatomía patológica para la evaluación de los márgenes ^a Servicios quirúrgicos con experiencia en el procedimiento Irradiación de la mama completa para conservar ^d Accesibilidad geográfica Sistemas de apoyo que permitan administrar radioterapia durante varias semanas

^aVéanse las normativas sobre Diagnóstico y anatomía patológica que se publican en este mismo suplemento (9). ^bVéanse los recursos necesarios en el Cuadro 2.

^cConsiste en una operación que conserva la mama seguida de radioterapia. ^dLos recursos necesarios son los mismos que para la radioterapia posmastectomía (véase el Cuadro 2).

Cuadro 2. Sinopsis de Los Tratamientos: Radioterapia Posmastectomía

Tratamiento	Ventajas	Desventajas	Recursos necesarios
Irradiación posmastectomía de la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales	Reduce el riesgo relativo de recurrencias locales y regionales en todos los grupos de mujeres Puede mejorar también la sobrevida global en las mujeres con cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares positivos	Aun se discute si mejora la sobrevida Duración prolongada del tratamiento Requiere acceso a un establecimiento de radioterapia	Equipo de radioterapia fundamental Equipo de irradiación de megavoltaje Capacidad para simulación de tratamientos Dispositivos de inmovilización Sistema computadorizado de planificación del tratamiento Equipo de dosimetría Personal fundamental de radioterapia o labores conexas Radioterapeuta Físico médico Técnico (auxiliar) de radioterapia Sistemas de apoyo que permitan administrar radioterapia durante varias semanas

(sea esta una comunidad, ciudad, región o país). Por ejemplo, para que el sistema de salud pueda ofrecer los tratamientos del nivel amplio, primero debe ser capaz de proporcionar a *todas las pacientes* de la unidad sanitaria los tratamientos correspondientes a los niveles básico y limitado. Tal estrategia secuencial debe evitar que haya una inequidad notable en el uso de los recursos limitados, y da prioridad a la utilización de los recursos para el máximo beneficio del mayor número posible de personas.

Al aplicar este esquema, el objetivo a corto plazo es avanzar al siguiente nivel, y el objetivo a largo plazo es llegar al nivel máximo. Cabe hacer notar que un nivel determinado se refiere al conjunto de tratamientos a ese nivel. Según la situación particular de cada país, dicho nivel puede aplicarse a cualquier unidad sanitaria; por consiguiente, dentro de un mismo país pueden coexistir diferentes niveles. Por ejemplo, un país puede tener muchos consultorios comunitarios que proporcionan tratamiento del nivel básico, unos cuantos hospitales que proporcionan tratamiento del nivel limitado y un centro oncológico nacional que proporciona tratamiento del nivel amplio o máximo. La manera en que se vinculan estos establecimientos a nivel nacional, por ejemplo para el envío de pacientes, será una decisión específica del mismo país.

Para formular las normativas, el grupo de expertos analizó primero la evidencia sobre las ventajas y desventajas de cada tratamiento anticanceroso, y elaboró unas listas de verificación de los recursos necesarios para administrar ese tratamiento de manera inocua y eficaz. En los

Cuadros 1 a 4 se presentan las sinopsis resultantes para cada tratamiento. A continuación, el grupo de expertos estratificó los tratamientos por nivel para cada uno de los cuatro estadios del cáncer de mama (estadio I, estadio II, cáncer de mama localmente avanzado y cáncer de mama recurrente y metastásico), después de una amplia exposición y debate sobre las variables bajo análisis arriba descritas. Las recomendaciones resultantes para la asignación de recursos se presentan en los Cuadros 5–8.

En el artículo que presenta la sinopsis de la Cumbre (7) puede leerse una exposición más amplia y comentarios sobre la integración de las recomendaciones para el tratamiento y la asignación de los recursos, con las conclusiones de los demás grupos de expertos (detección temprana y acceso a la asistencia, diagnóstico y anatomía patológica y sistemas de atención de salud y políticas públicas). Allí se mencionan las áreas particulares en las cuales hubo desacuerdo entre los grupos de expertos con respecto al nivel de estratificación de los recursos.

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de mama requiere un enfoque integrado y multidisciplinario, para emplear los diversos recursos de una manera bien dirigida y enfocada a la enfermedad. Ya se han definido y difundido las normativas, basadas en evidencias, que describen los métodos óptimos para el tratamiento del cáncer de mama, pero estas tienen en cuenta las numerosas deficiencias en la infraestructura y en la

Cuadro 3. Sinopsis de Los Tratamientos: Tratamiento Endocrino Coadyuvante

Tratamiento	Ventajas	Desventajas	Recursos necesarios
Tratamiento endocrino coadyuvante	<p>El tratamiento endocrino coadyuvante en las mujeres con cáncer de mama positivo a receptores de estrógenos, progesterona o ambos, o de estado desconocido, reduce sustancialmente los riesgos de recurrencia y muerte</p> <p>Pocos efectos tóxicos</p> <p>Fácil de administrar por el médico general o el cirujano</p> <p>Cuanto mayor el riesgo de recurrencia, mayores los beneficios</p>	<p>En condiciones óptimas, se requiere capacidad para determinar los receptores de estrógenos y progesterona</p> <p>Poca utilidad en el cáncer de mama de bajo riesgo</p> <p>El cumplimiento por parte de las pacientes varía</p>	<p>Anatomía patológica^a</p> <p>Contenido tumoral de receptores hormonales esteroides</p> <p>Número de ganglios linfáticos axilares invadidos</p> <p>Tamaño del tumor</p> <p>Grado histológico del tumor</p> <p>Recursos para la atención de los efectos adversos</p> <p>Farmacología/distribución de los medicamentos</p>
Tratamientos endocrinos coadyuvantes específicos			
Tamoxifeno	<p>Mejora la sobrevida libre de enfermedad y general en todos los grupos de edad y subconjuntos ganglionares, con o sin quimioterapia, en el cáncer de mama positivo a receptores de estrógenos, de progesterona o ambos, o de estado desconocido</p> <p>Reduce el riesgo de un segundo cáncer en la mama contralateral</p> <p>Al parecer mantiene la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas</p> <p>Económico</p> <p>Son bien conocidos sus efectos adversos a largo plazo</p>	<p>Toxicidad</p> <p>Sofociones de calor (bochornos)</p> <p>Trastornos tromboembólicos</p> <p>Carcinoma del endometrio</p> <p>Cataratas</p>	<p>Los mismos que para el tratamiento endocrino coadyuvante (véase arriba); los recursos para la atención de los efectos adversos deben incluir servicios de ginecología</p>
Inhibidores de la aromatasa	<p>En las mujeres posmenopáusicas, después de extirpar un cáncer de mama positivo a receptores hormonales:</p> <p>El anastrozol es superior al tamoxifeno</p> <p>El uso secuencial de anastrozol o exemestano con 2 a 3 años de tamoxifeno es superior al tamoxifeno por sí solo</p> <p>El tratamiento prolongado con letrozol después de 4.5 a 6 años de tamoxifeno es superior a 5 años de tamoxifeno por sí solo</p> <p>No aumenta la frecuencia de trastornos tromboembólicos o cáncer del endometrio</p>	<p>Hay poca diferencia absoluta en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad entre los inhibidores de la aromatasa y el tamoxifeno solo</p> <p>La repercusión sobre la sobrevida es incierta</p> <p>Costo sustancialmente mayor de los inhibidores de la aromatasa comparados con el tamoxifeno solo</p> <p>Toxicidad: mayor riesgo de fracturas óseas y artralgias</p>	<p>Los mismos que para el tratamiento endocrino coadyuvante (véase arriba)</p>
Ablación ovárica	<p>Tratamiento eficaz para el tratamiento del cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores de estrógenos, de progesterona o ambos, o de estado desconocido:</p> <p>Equivalente a la quimioterapia CMF</p> <p>La ooforectomía más tamoxifeno puede considerarse un tratamiento endocrino coadyuvante apropiado</p> <p>Es probable que sea una estrategia rentable comparada con la quimioterapia por sí sola</p>	<p>Efectos adversos a largo plazo de la privación de estrógenos en las mujeres jóvenes</p> <p>Costo elevado si se emplea un agonista de LH-RH</p>	<p>Recursos quirúrgicos fundamentales^b</p> <p>Anatomía patológica: los mismos que para el tratamiento endocrino coadyuvante (véase arriba)</p> <p>Recursos para la atención de los efectos adversos</p>

^aVéanse las normativas sobre Diagnóstico y anatomía patológica que se publican en este mismo suplemento (9).

^bLos mismos que los recursos quirúrgicos fundamentales para el tratamiento quirúrgico (véase el Cuadro 1). CMF, ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; LH-RH, hormona liberadora de la hormona luteinizante o luteberina.

Cuadro 4. Sinopsis de Los Tratamientos: Quimioterapia Citotóxica Coadyuvante

Tratamiento	Ventajas	Desventajas	Recursos necesarios
Quimioterapia citotóxica	Utilidad demostrada en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama invasor La quimioterapia combinada es mejor que la quimioterapia con un solo fármaco	Costosa Los beneficios absolutos disminuyen a mayor edad Se requiere un equipo de atención de salud capacitado en su administración	Medios de laboratorios para vigilar los recuentos de leucocitos, eritrocitos, plaquetas y química sanguínea Medios para vigilar la función cardíaca: ecocardiografía electrocardiografía Servicios de farmacia para preparar o entregar los medicamentos Antieméticos Establecimientos de infusión para administrar la quimioterapia intravenosa Servicios médicos para vigilar y tratar los efectos adversos del tratamiento: medios de laboratorio generales y de microbiología servicios para transfusión de eritrocitos y plaquetas factores de crecimiento establecimientos de hidratación antibióticos de espectro amplio sistemas de apoyo pulmonar y cardíaco
Regímenes de quimioterapia citotóxica específicos			
CMF clásico (oral)	Equivalente a los regímenes de quimioterapia a base de antraciclina Un régimen de quimioterapia coadyuvante eficaz y menos costoso	Tratamiento prolongado Muchas infusiones El cumplimiento por las paciente es variable	Los mismos que para la quimioterapia citotóxica (véase arriba)
Quimioterapia a base de antraciclina (por ej., AC, EC o FAC)	En general, es superior a la quimioterapia CMF en las pacientes no seleccionadas Comúnmente, el tratamiento es corto	Cardiotóxica Costosa	Los mismos que para la quimioterapia citotóxica (véase arriba)
Taxanos	La quimioterapia con taxanos secuencial a la quimioterapia a base de antraciclina es superior a esta última por sí sola	Costosos Mayor toxicidad cuando se administran junto con la quimioterapia a base de antraciclina o después de ella Poco útil para los cánceres positivos a receptores de estrógenos	Los mismos que para la quimioterapia citotóxica (véase arriba)

CMF, ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; AC, doxorubicina y ciclofosfamida; EC, epirubicina y ciclofosfamida; FAC, 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

disponibilidad de los tratamientos en los países con recursos limitados. Hay una notable heterogeneidad entre los países, así como entre las distintas regiones de un mismo país, con respecto al desarrollo social, económico y de los sistemas de salud. Por tal razón, no es ni práctico ni realista un enfoque uniforme para todos los países con recursos limitados. Proponemos un enfoque gradual y sistemático para la creación de sistemas nacionales o regionales de atención de la salud mamaria, mediante la estratificación de los recursos para la atención de salud en cuatro niveles (básico, limitado, amplio y máximo), definidos según el grado al cual los incrementos graduales en los recursos contribuyen a mejorar el desenlace clínico. Al enumerar los recursos necesarios para cada intervención, las listas de verificación para las diversas opciones

terapéuticas pueden ayudar a organizar las unidades para el tratamiento del cáncer de mama. El objetivo de este enfoque práctico es hacer un uso racional de los recursos existentes y asegurar la equidad en el acceso a los servicios terapéuticos. Se propone establecer una “norma mínima de atención”, como una base sobre la cual crear un modelo secuencial para mejorar la atención del cáncer de mama. La asignación progresiva de los recursos, con base en nuestras recomendaciones, lleva a crear un sistema multidisciplinario para el tratamiento del cáncer de mama que da prioridad a las intervenciones terapéuticas más eficaces y más racionales en materia de recursos. Este enfoque secuencial facilita instituir el mejor tratamiento posible para el cáncer mamario en toda la amplia gama de recursos de atención de salud disponibles en las diversas

Cuadro 5. Asignación de Los Recursos: Cáncer De Mama en Estadio I

Nivel de los recursos	Tratamiento local y regional		Tratamiento sistémico (coadyuvante)	
	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Tratamiento endocrino
Básico	Mastectomía radical modificada			Ablación ovárica Tamoxifeno
Limitado	Tratamiento que conserva la mama ^a	Irradiación de la mama completa que conserva tejido mamario, como parte del tratamiento para conservar la mama Irradiación posmastectomía de la pared torácica y los ganglios regionales para los casos de alto riesgo	CMF clásica ^b AC, EC o FAC ^b	
Amplio			Taxanos	Inhibidores de la aromatasa Agonistas de LH-RH
Máximo	Biopsia del ganglio centinela Cirugía reconstructiva		Factores de crecimiento Quimioterapia de dosis frecuentes	

CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; AC: doxorubicina y ciclofosfamida; EC: epirubicina y ciclofosfamida; FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida; LH-RH: hormona liberadora de la hormona luteinizante (luliberina).

^aEl tratamiento que conserva la mama requiere mamografía y notificación del estado de los márgenes.

^bRequiere análisis de química sanguínea y recuento sanguíneo completo.

Cuadro 6. Asignación de Los Recursos: Cáncer de Mama en Estadio II

Nivel de los recursos	Tratamiento local y regional		Tratamiento sistémico (coadyuvante)	
	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Tratamiento endocrino
Básico	Mastectomía radical modificada	^a	CMF clásica ^b AC, EC o FAC ^b	Ablación ovárica Tamoxifeno
Limitado	Tratamiento que conserva la mama ^c	Irradiación de la mama completa que conserva tejido mamario, como parte del tratamiento para conservar la mama Irradiación posmastectomía de la pared torácica y los ganglios regionales para los casos de alto riesgo		
Amplio			Taxanos	Inhibidores de la aromatasa Agonistas de LH-RH
Máximo	Biopsia del ganglio centinela Cirugía reconstructiva		Factores de crecimiento Quimioterapia de dosis frecuentes	

CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; AC: doxorubicina y ciclofosfamida; EC: epirubicina y ciclofosfamida; FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida; LH-RH: hormona liberadora de la hormona luteinizante (luliberina).

^aLa irradiación de la pared torácica y los ganglios regionales disminuye sustancialmente el riesgo de recurrencia local después de la mastectomía. Si se cuenta con ella, debe usarse como un recurso del nivel básico.

^cEl tratamiento que conserva la mama requiere mamografía y notificación del estado de los márgenes.

^bRequiere análisis de química sanguínea y recuento sanguíneo completo.

regiones a escala mundial. De esta forma, se optimizan los beneficios obtenidos, tanto para las mujeres con cáncer de mama como para la sociedad en general.

MIEMBROS DEL GRUPO DE EXPERTOS

Alexandru Eniu, MD (copresidente), Cancer Institute I. Chiricuta, Cluj-Napoca, Rumania; Robert

W. Carlson, MD (copresidente), Stanford University, Stanford, California, Estados Unidos; Zeba Aziz, MD, Allama Iqbal Medical College, Lahore, Pakistán; Rajendra A. Badwe, MD, MBBS, Tata Memorial Hospital, Parel, Mumbai, India; F. Nuran Senel Bese, MD, Tütüncü Mehmet Efendi Cad. Dr. Rifat Paşa Sok, Estambul, Turquía; José Bines, MD, Instituto Nacional del Cancer, Rio de Janeiro, Brasil; Jamie G. de la Garza Salazar, MD, Instituto Nacional de

Cuadro 7. Asignación de Los Recursos: Cáncer de Mama Localmente Avanzado

Nivel de los recursos	Tratamiento local y regional		Tratamiento sistémico	
	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Tratamiento endocrino
Básico	Mastectomía radical modificada		AC, FAC o CMF clásica ^a neoadyuvante	Ablación ovárica Tamoxifeno
Limitado		Irradiación posmastectomía de la pared torácica y los ganglios regionales		
Amplio	Tratamiento que conserva la mama ^b	Irradiación de la mama completa para conservarla	Taxanos	Inhibidores de la aromataasa Agonistas de LH-RH
Máximo	Cirugía reconstructiva		Factores de crecimiento Quimioterapia de dosis frecuentes	

CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; AC: doxorubicina y ciclofosfamida; EC: epirubicina y ciclofosfamida; FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida; LH-RH: hormona liberadora de la hormona luteinizante (luliberina).

^bEl tratamiento que conserva la mama requiere mamografía y notificación del estado de los márgenes.

^aRequiere análisis de química sanguínea y recuento sanguíneo completo.

Cuadro 8. Asignación de Los Recursos: Cáncer de Mama Recurrente o Metastásico (Estadio IV)

Nivel de los recursos	Tratamiento local y regional		Tratamiento sistémico		
	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Tratamiento endocrino	Tratamiento de sostén y paliativo
Básico	Mastectomía total por recurrencia tumoral en la mama ipsilateral ^a			Ablación ovárica Tamoxifeno	Analgésicos opiáceos y no opiáceos
Limitado		Radioterapia paliativa	CMF clásica ^b Antraciclina, ya sea sola o en combinación ^b		
Amplio			Taxanos Capecitabina Trastuzumab	Inhibidores de la aromataasa	Bisfosfonatos
Máximo			Factores de crecimiento Vinorelbina Gemcitabina Carboplatino	Fulvestrant	

CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo.

^bRequiere análisis de química sanguínea y recuento sanguíneo completo.

^aLos recursos necesarios son los mismos que para la mastectomía radical modificada.

Cancerología, México; Gail Geller, ScD, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, Estados Unidos; Gabriel N. Hortobágyi, MD, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Estados Unidos; Julio Alberto Ibarra, Jr, MD, Orange Coast Memorial Medical Center, Fountain Valley, California, Estados Unidos; Raimund Jakesz, MD, Universidad Médica de Viena, Viena, Austria; Arun Kurkure, MD, Indian Cancer Society, Cooperage, Mumbai, India; Richard R. Love, MD, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, Estados Unidos; Sherif Omar, MD, National Cancer Institute Cairo University, El Cairo, Egipto; Tatiana Soldak, MD, CitiHope International y Belarusian Breast Cancer Screening and Early Diagnosis Project, Andes, Nueva York, Estados Unidos; Bhadransain Vikram, MD, Organismo

Internacional de Energía Atómica, Viena, Austria; Cheng Har Yip, MD, University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malasia.

Agradecimientos

El apoyo económico recibido para el presente trabajo se describe en otro punto de este suplemento (7,85). El Grupo de Expertos sobre Tratamiento y Asignación de los Recursos agradece la participación de las siguientes personas en los debates que dieron origen a estas normativas:

Justus P. Apffelstaedt, MD, MBA, University of Stellenbosch, Tygerberg, Sudáfrica; Maira Caleffi, MD, PhD, Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre e Instituto de la Mama de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil; Margaret, Fitch, RN, PhD, International Society for Nurses in Cancer Care,

Toronto Sunnybrook Regional Cancer Centre, y Cancer Care Ontario, Toronto, Ontario, Canadá; Ranjit Kaur, Reach to Recovery International, Breast Cancer Welfare Association, Petaling Jaya, Malasia; Eun Sook, Lee, MD, PhD, Center for Breast Cancer, Goyang, Corea; Laura Liberman, MD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, Estados Unidos; Mary Onyango, MBA, Kenya Breast Health Programme, Nairobi, Kenya; Vahit Özmen, MD, Universidad de Estambul, Çapa, Estambul, Turquía; D. Maxwell, Parkin, MD, MRCPUK, University of Oxford, Oxford, Reino Unido; Paola Pisani, PhD, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cancer, Lyon, Francia; Barbara Rabinowitz, PhD, American Society of Breast Disease, Dallas, Texas, y Meridian Health System, Brick, NJ, Estados Unidos.

REFERENCIAS

- Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, *et al.* Breast cancer. *J Natl Compr Cancer Net* 2005;2:238.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H-J. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65.
- ESMO. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1047-8.
- World Health Organization. Executive summary. En: ed. *National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines*. Ginebra, SUiza: OMS, 2002:i-xxiv.
- Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, *et al.*, for the Global Summit Treatment Grupo de expertos. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J* 2003;9(Suppl. 2):S67-S74.
- Anderson BO, Braun S, Carlson RW, *et al.* Overview of breast health care guidelines for countries with limited resources. *Breast J* 2003;9(Suppl. 2):S42-S50.
- Anderson BO, Braun S, Caleffi M, *et al.* Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative. *Breast J* 2006;12(Suppl. 1):S3-15.
- Caleffi M, Smith R, *et al.*, for the Global Summit Early Detection and Access to Care Grupo de expertos. Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *Breast J* 2006;12(Suppl. 1):S16-26.
- Masood S, Shyyan R, *et al.*, for the Global Summit Diagnosis and Pathology Grupo de expertos. Breast cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. *Breast J* 2006;12(Suppl. 1):S27-37.
- Anderson BO, Yip CH, Ramsey S, *et al.*, for the Global Summit Health Care Systems and Public Policy Grupo de expertos. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. *Breast J* 2006;12(Suppl. 1):S54-69.
- Parkin DM, Fernandez LMG. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006;12(Suppl. 1):S70-80.
- Remennick L. The challenge of early breast cancer detection among immigrant and minority women in multicultural societies. *Breast J* 2006;12(Suppl. 1):S103-110.
- Part VII: Breast. En: Greene F, Page D, Fleming I, *et al.*, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York, NY: Springer, 2002:221-40.
- Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. Nueva York: John Wiley & Sons, 2002.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, *et al.* Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials [published correction appears in *N Engl J Med* 1996;334:1003]. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
- Malata CM, McIntosh SA, Purushotham AD. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Br J Surg* 2000;87:1455-72.
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, *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;337:949-55.
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, *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;353:1641-8.
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, *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;97:116-26.
- Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, *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;20:4141-9.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al.* 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;347:1233-41.
- Gruenberger T, Gortlitz M, Soliman T, *et al.* It is possible to omit postoperative irradiation in a highly selected group of elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:37-46.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, *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;351:971-7.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, *et al.* Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22:4247-54.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, *et al.* Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-69.
- Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, *et al.* NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer. *Oncology* 2000;14:33-49.
- Bese NS, Kiel K, El-Gueddari BE, *et al.* Radiotherapy for breast cancer in countries with limited resources: program implementation and evidence-based recommendations. *Breast J* 2006;12(Suppl. 1):S96-S102.
- Ferno M. Prognostic factors in breast cancer: a brief review. *Anticancer Res* 1998;18:2167-71.

31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
34. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:972-79.
35. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:980-91.
36. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-81.
37. Love RR, Duc NB, Allred DC, et al. Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2559-66.
38. Holli K, Valavaara R, Blanco G, et al. Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3487-94.
39. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-90.
40. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:456-62.
41. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-42.
42. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881-94.
43. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
44. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. *Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment*. Presented at: 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. TX: San Antonio, 2003. Abstract 3.
45. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
46. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, 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;350:1081-92.
47. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2004;Abstract 2.
48. Hillner BE. Benefit and projected cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2004;101:1311-22.
49. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, 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;23:619-29.
50. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2718-27.
51. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al., for the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Randomized 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;20:4621-27.
52. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. *Lancet* 1993;341:1293-98.
53. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1205-11.
54. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253-59.
55. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-11.
56. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
57. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9:489-93.
58. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
59. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22. Abstract 12.
60. Nabholz J-M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21. Abstract 141.
61. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. *Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel w or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients w HER-2 positive operable breast cancer: combined analysis of NSABP-B3/NCCTG-N9831*. Paper

presented at: 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 16, 2005. Orlando: Fla, 2005.

62. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufman P, on Behalf of NCCTG, ECOG, SWOG, CALGB. *NCCTG N9831 May 2005 update*. Paper presented at: 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 16, 2005. Orlando: Fla, 2005.

63. Piccart-Gebhart MJ, on behalf of the Breast International Group (BIG), Non-BIGparticipating groups, independent sites, F Hoffman-LaRoche Ltd. *First results of the HERA Trial*. Paper presented at: 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 16, 2005. Orlando: Fla, 2005.

64. Chopra R. The Indian scene. *J Clin Oncol* 2001;19:106S-111S.

65. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol* 2001;19:118S-124S.

66. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. En: Harris JR, ed. *Diseases of the Breast*, 2nd ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

67. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-66.

68. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, *et al*. Clinical course of breast cancer patients with a complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-69.

69. Bear HD, Anderson S, Brown A, *et al*. 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;21:4165-74.

70. Green MC, Buzdar AU, Smith T, *et al*. Weekly paclitaxel (P) followed by FAC in the neo-adjuvant setting provides improved pathologic complete remission (PCR) rates compared to standard paclitaxel followed by FAC therapy—preliminary results of an ongoing prospective randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:129a.

71. Bear HD, Anderson S, Smith RE, *et al*. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium* 2004. Abstract 26.

72. Ellis MJ, Coop A, Singh B, *et al*. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer:

evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-816.

73. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, *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;26:317-22.

74. Smith I, Dowsett M. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone or in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82. Abstract 1.

75. Cataliotti L, Buzdar A, Noguchi S, *et al*. Efficacy of pre-operative Arimidex (anastrozole) compared with tamoxifen (PROACT) as neoadjuvant therapy in post-menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;69. Abstract 46.

76. Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, *et al*. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997;79:1138-49.

77. Papaioannou A, Lissaios B, Vasilaros S, *et al*. Pre- and postoperative chemoendocrine treatment with or without postoperative radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51:1284-90.

78. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J* 2001;7:131-37.

79. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, *et al*. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2294-302.

80. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, *et al*. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.

81. Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, *et al*. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. *Cancer* 1999;85:104-11.

82. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, *et al*. American Society of Clinical Oncology 1998 Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080-82.

83. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. *JAMA* 1994;271:1593-97.

84. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer. *JAMA* 1994;271:1587-92.

85. Financial statement. *Breast J* 2005;12(Suppl. 1):S121.