

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
FACULTAD DE FARMACIA



**ESTUDIO DE ADECUACIÓN DE LA
PRESCRIPCIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN
CÁNCER DE MAMA EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL**

Programa Oficial de Doctorado en Medicina y Salud Pública

Memoria de Tesis Doctoral que presenta **Ana María Alañón Pardo**
para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia. Granada, 2013.

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Ana María Alañón Pardo
D.L.: GR 2241-2013
ISBN: 978-84-9028-661-6

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández, Director de la Unidad de Gestión Clínica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Dra. Dña. M^a Carmen Ramírez Tortosa, Catedrática del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada.

Dra. Dña. Ruth Ubago Pérez, Técnica Experta en Farmacia Hospitalaria de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

El Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández, la Dra. Dña. M^a Carmen Ramírez Tortosa y la Dra. Dña. Ruth Ubago Pérez,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Estudio de adecuación de la prescripción de quimioterapia en cáncer de mama en un hospital de tercer nivel”, ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia Dña. Ana María Alañón Pardo bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se haya concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada a 14 de febrero de 2013

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dra. Dña. M^a Carmen Ramírez Tortosa

Dra. Dña. Ruth Ubago Pérez

La doctoranda Dña. Ana María Alañón Pardo y los directores de la tesis Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández, Dra. Dña. M^a Carmen Ramírez Tortosa y Dra. Dña. Ruth Ubago Pérez garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 14 de febrero de 2013.

Directores de la Tesis:

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dra. Dña. M^a Carmen Ramírez Tortosa

Dra. Dña. Ruth Ubago Pérez

Doctoranda:

Dña. Ana María Alañón Pardo

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral:

A mis directores, Miguel Ángel Calleja, M^a Carmen Ramírez, por haberme asesorado con sus conocimientos y experiencia, y Ruth Ubago, por ser mi referente en lo profesional y una gran amiga en lo personal.

A la Unidad de Investigación y Asesoramiento Metodológico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, especialmente a Manuela Expósito, por su colaboración en el análisis estadístico.

Al Servicio de Documentación Clínica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su asistencia en la obtención de la muestra.

A Ana Moreno, por su ayuda en el complicado mundo de la burocracia.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por aportarme momentos inolvidables, profesionales y sobre todo personales, durante mis cuatro años de estancia hospitalaria.

A Mariví, por contagiarme su entusiasmo por la Oncología y depositar su confianza tanto en este proyecto como en mí.

A mis padres y hermana, por enseñarme a luchar por lo que quiero y a terminar lo que he empezado.

A Juan, por su paciencia y por hacerme sonreír en los momentos más difíciles.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	13
ÍNDICE DE TABLAS	17
ÍNDICE DE FIGURAS	21
RESUMEN	24
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	28
1.2. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA	28
1.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA	31
1.3.1. Valoración clínica	31
1.3.2. Valoración radiológica	32
1.3.3. Valoración histológica	35
1.3.4. Estudio de extensión	36
1.4. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA	36
1.4.1. Clasificación histológica	36
1.4.2. Estadificación del cáncer de mama	38
1.4.3. Formas anatomoclínicas	40
1.5. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA	41
1.6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	45
1.6.1. Tratamiento local: cirugía y radioterapia	45
1.6.2. Tratamiento hormonal	47
1.6.3. Tratamiento quimioterápico	49

1.7.	PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE MAMA	53
1.7.1.	Protocolo de tratamiento quimioterápico recomendado en el PAI de cáncer de mama	60
1.8.	PROTOCOLOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (SEGO)	65
1.8.1.	Pautas de tratamiento sistémico adyuvante	69
1.8.2.	Pautas de tratamiento sistémico neoadyuvante	73
1.8.3.	Pautas de tratamiento sistémico en enfermedad avanzada	74
2.	JUSTIFICACIÓN	77
3.	OBJETIVOS	81
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	84
4.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	85
4.2.	ÁMBITO TEMPORAL	85
4.3.	ÁMBITO ESPACIAL	85
4.4.	MUESTRA DE ESTUDIO	87
4.5.	VARIABLES DE ESTUDIO	88
4.6.	FUENTES DE INFORMACIÓN	93
4.7.	METODOLOGÍA DE TRABAJO	98
4.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	99
4.9.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	100
4.10.	ASPECTOS ÉTICOS	101
5.	RESULTADOS	103
5.1.	TAMAÑO MUESTRAL	104

5.2.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	104
5.3.	ANÁLISIS DE RESULTADOS POR OBJETIVOS	114
5.3.1.	Analizar el grado de adecuación de las prescripciones de quimioterapia al PAI de cáncer de mama y a los protocolos de la SEGO.	114
5.3.2.	Analizar las causas de no adecuación de las prescripciones a las recomendaciones establecidas	117
5.3.3.	Comparar la supervivencia global en función de la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO	120
5.3.4.	Analizar los esquemas de quimioterapia empleados en el tratamiento de cáncer de mama en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves ..	129
5.3.5.	Estudiar la influencia de los factores pronósticos en la supervivencia global	133
5.3.6.	Evaluar la seguridad de la quimioterapia empleada en función de la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO	143
5.3.7.	Realizar una evaluación económica de la quimioterapia empleada según la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO	148
6.	DISCUSIÓN	150
6.1.	DISCUSIÓN POR OBJETIVOS	151
6.1.1.	Analizar el grado de adecuación de las prescripciones de quimioterapia al PAI de cáncer de mama y a los protocolos de la SEGO	151
6.1.2.	Analizar las causas de no adecuación de las prescripciones a las recomendaciones establecidas	154
6.1.3.	Comparar la supervivencia global en función de la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO	165
6.1.4.	Analizar los esquemas de quimioterapia empleados en el tratamiento de cáncer de mama en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves..	168

6.1.5. Estudiar la influencia de los factores pronósticos en la supervivencia global	171
6.1.6. Evaluar la seguridad de la quimioterapia empleada en función de la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO	176
6.1.7. Realizar una evaluación económica de la quimioterapia empleada según la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO	181
6.2. DISCUSIÓN GENERAL	184
6.3. NUEVA EDICIÓN DEL PAI DE CÁNCER DE MAMA	185
7. CONCLUSIONES	187
8. BIBLIOGRAFÍA	191

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AC: doxorubicina+ciclofosfamida

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AGREE: *Appraisal of guidelines Research and Evaluation*

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

AVAC: años de vida ajustados por calidad

BAG: biopsia con aguja gruesa

BEVA: bevacizumab

BIRADS: *Breast Imaging Reporting and Data System*

BRCA 1: *Breast cancer type 1 susceptibility protein*

BRCA 2: *Breast cancer type 2 susceptibility protein*

CAPEC: capecitabina

CARBO: carboplatino

CCO: *Cancer Care Ontario*

CDH1: cadherina 1

CEA: antígeno carcinoembrionario

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades Novena Revisión Modificada Clínica

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CMF: ciclofosfamida+metrotexato+5-fluorouracilo

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

DCIS: carcinoma ductal *in situ*

DLP: doxorubicina liposomal pegilada

Dx: docetaxel

E: epirubicina

EBCOG: *European Board and College of Obstetrics and Gynecology*

EBCTCG: *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*

EC: epirubicina+ciclofosfamida

EMA: Agencia Europea del Medicamento

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FAC: 5-fluorouracilo+doxorubicina+ciclofosfamida

FDA: *Food and Drug Administration*

FEC: 5-fluorouracilo+epirubicina+ciclofosfamida

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

FIGO: Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras

GEDEFO: Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

GEM: gemcitabina

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases*

GPC: Guía de Práctica Clínica

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

HT: hormonoterapia

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

IA: inhibidor de la aromatasa

IHQ: Inmunohistoquímica

LAP: lapatinib

LCIS: carcinoma lobular *in situ*

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante

MR: mastectomía radical

M: presencia de metástasis

N: afectación ganglionar

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NCI-CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

PAFF: punción aspiración con aguja fina

PAI: Proceso Asistencial Integrado

PDP-CM: Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama

PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa

PVL: precio de venta del laboratorio

Px: paclitaxel

QT: quimioterapia

RA: reacción adversa

RE: receptor de estrógeno

RH: receptor hormonal

RP: receptor de progesterona

RT: radioterapia

SEDIM: Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SFO: supresión de la función ovárica

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SLP: supervivencia libre de progresión

SSPA: Sistema Sanitario Público Andaluz

STK11: serina/treonina quinasa 11

T: tamaño del tumor

TAC: docetaxel+doxorubicina+ciclofosfamida

TAM: tamoxifeno

T C: tomografía computarizada

TC: docetaxel+ciclofosfamida

TMZ: temozolomida

TRAST: trastuzumab

UEMS: *European Union of Medical Specialists*

VIN: vinorelbina

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Categorías de evaluación BIRADS	33
- Tabla 2. Clasificación TNM, AJCC (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)	38
- Tabla 3. Distribución de estadios de cáncer de mama en función del sistema TNM	41
- Tabla 4. Protocolo de tratamiento sistémico adyuvante postulado en el PAI de cáncer de mama	61
- Tabla 5. Esquemas de quimioterapia en adyuvancia/neoadyuvancia postulados en el PAI de cáncer de mama	63
- Tabla 6. Esquemas de quimioterapia en enfermedad avanzada postulados en el PAI de cáncer de mama	64
- Tabla 7. Definición de categorías de riesgo para pacientes con cáncer de mama según Consenso Saint Gallen 2005	67
- Tabla 8. Tratamiento sistémico adyuvante en función de la respuesta endocrina según Consenso Saint Gallen 2005	68
- Tabla 9. Cartera de servicios del HUVN	86
- Tabla 10. Categoría de los efectos adversos definidos en la clasificación CTCE v3.0.	91
- Tabla 11. Coste de los fármacos citostáticos administrados en el estudio ...	98
- Tabla 12. Distribución de la variable cuantitativa <i>edad</i>	104
- Tabla 13. Distribución de la variable cuantitativa <i>edad</i> en diferentes grupos	105
- Tabla 14. Distribución de la <i>nuliparidad</i> en la población de estudio	106
- Tabla 15. Distribución del estado <i>pre/postmenopausia</i> en la población de estudio	106

- Tabla 16. Valores de media, desviación típica, mínimo y máximo de la edad de la <i>menarquia</i> y la edad de la <i>menopausia</i> en la población de estudio0	107
- Tabla 17. Distribución de los <i>antecedentes familiares de cáncer de mama</i> en la población de estudio	107
- Tabla 18. Distribución de los <i>antecedentes familiares de otros tipos de cáncer</i> en la población de estudio	107
- Tabla 19. Distribución de los <i>antecedentes de lesiones benignas</i> en la población de estudio	108
- Tabla 20. Distribución de la <i>afectación ganglionar</i> en la población de estudio	109
- Tabla 21. Distribución del <i>tamaño del tumor</i> en la población de estudio	109
- Tabla 22. Distribución del <i>tipo histopatológico</i> en la población de estudio ..	110
- Tabla 23. Distribución del <i>grado histológico</i> en la población de estudio	110
- Tabla 24. Distribución del <i>estadio tumoral</i> en la población de estudio	111
- Tabla 25. Distribución del <i>receptor HER2</i> en la población de estudio	111
- Tabla 26. Distribución del <i>marcador Ki67</i> en la población de estudio	112
- Tabla 27. Distribución del <i>RE</i> en la población de estudio	112
- Tabla 28. Distribución del <i>RP</i> en la población de estudio	112
- Tabla 29. Distribución del <i>marcador p53</i> en la población de estudio	113
- Tabla 30. Distribución de <i>categorías de riesgo</i> según el Consenso de Saint Gallen en la población de estudio	113
- Tabla 31. Distribución de la adecuación global al PAI	114
- Tabla 32. Distribución de la adecuación global a los protocolos de la SEGO	114

- Tabla 33. Distribución de la adecuación al PAI según subgrupos de tratamiento: neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis	115
- Tabla 34. Distribución de la adecuación a los protocolos de la SEGO según subgrupos de tratamiento: neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis	116
- Tabla 35. Discrepancias en la adecuación al PAI según subgrupos de tratamiento (adyuvancia, metástasis y neoadyuvancia)	118
- Tabla 36. Discrepancias en la adecuación a los protocolos de la SEGO según subgrupos de tratamiento (adyuvancia, metástasis y neoadyuvancia)	119
- Tabla 37. Tasas de supervivencia los cinco años según la adecuación global al PAI	120
- Tabla 38. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación global a los protocolos de la SEGO	121
- Tabla 39. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia al PAI	122
- Tabla 40. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia a los protocolos de la SEGO	123
- Tabla 41. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de adyuvancia al PAI	124
- Tabla 42. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de adyuvancia a los protocolos de la SEGO	125
- Tabla 43. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de metástasis al PAI	126
- Tabla 44. Medianas del tiempo de supervivencia según la adecuación de los tratamientos de metástasis al PAI	126
- Tabla 45. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de metástasis a los protocolos de la SEGO	127

- Tabla 46. Medianas del tiempo de supervivencia según la adecuación de los tratamientos de metástasis a los protocolos de la SEGO	128
- Tabla 47. Tasa de supervivencia a los cinco años en función de la <i>edad</i> ...	133
- Tabla 48. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>tamaño tumoral</i>	134
- Tabla 49. Tasa de supervivencia a los cinco años en función de la <i>afectación ganglionar</i>	135
- Tabla 50. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>tipo histopatológico</i>	136
- Tabla 51. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>grado histológico</i>	137
- Tabla 52. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>RE</i>	138
- Tabla 53. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>RP</i>	139
- Tabla 54. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>HER2</i>	140
- Tabla 55. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>p53</i>	141
- Tabla 56. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del <i>Ki67</i>	142
- Tabla 57. Distribución de los fármacos causantes de la toxicidad	144
- Tabla 58. Toxicidad en función de la adecuación al PAI	145
- Tabla 59. Toxicidad en función de la adecuación a los protocolos de la SEGO	145

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Pautas de tratamiento sistémico adyuvante postuladas por la SEGO para pacientes premenopáusicas con riesgo medio-alto 70
- Figura 2. Pautas de tratamiento sistémico adyuvante postuladas por la SEGO para pacientes postmenopáusicas con riesgo medio-alto 72
- Figura 3. Estación Clínica, ejemplo de árbol ramificado con el histórico cronológico de un paciente 94
- Figura 4. Base de Datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia. Datos referentes al tratamiento quimioterápico recibido por un paciente 95
- Figura 5. Base de Datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia. Datos referentes a la pauta del tratamiento quimioterápico recibido por un paciente 96
- Figura 6. Programa de Gestión Clínica HPISC- Versión 3.12 Hewlett-Packard Española ®: ficha de medicamento citostático 97
- Figura 7. Discrepancias en la adecuación global al PAI y a la SEGO 117
- Figura 8. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación global al PAI 120
- Figura 9. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación global a los protocolos de la SEGO 121
- Figura 10. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia al PAI 122
- Figura 11. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia a los protocolos de la SEGO 123
- Figura 12. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de adyuvancia al PAI 124
- Figura 13. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de adyuvancia a los protocolos de la SEGO 125

- Figura 14. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de metástasis al PAI	127
- Figura 15. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de metástasis a los protocolos de la SEGO	128
- Figura 16. Distribución de los esquemas empleados en neoadyuvancia ..	129
- Figura 17. Distribución de los esquemas empleados en adyuvancia	130
- Figura 18. Distribución de los esquemas empleados en enfermedad metastásica	130
- Figura 19. Distribución de los esquemas empleados en primera línea metastásica	131
- Figura 20. Distribución de los esquemas empleados en segunda línea metastásica	131
- Figura 21. Distribución de los esquemas empleados en tercera línea metastásica	132
- Figura 22. Distribución de los esquemas empleados en cuarta línea metastásica	132
- Figura 23. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>edad</i>	133
- Figura 24. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>tamaño tumoral</i>	134
- Figura 25. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>afectación ganglionar</i>	135
- Figura 26. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>tipo histopatológico</i>	136
- Figura 27. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>grado histológico</i>	137

- Figura 28. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>RE</i>	138
- Figura 29. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>RP</i>	139
- Figura 30. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>HER2</i>	140
- Figura 31. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable <i>p53</i>	141
- Figura 32. Porcentaje de pacientes con RA según la clasificación CTCAE v3.0.	143
- Figura 33. Media de RA a la quimioterapia en función de la adecuación al PAI y a la SEGO	146
- Figura 34. Media de ingresos por toxicidad a la quimioterapia en función de la adecuación al PAI y a la SEGO	147

RESUMEN

Objetivos: Este estudio pretende analizar el grado de adecuación de las prescripciones de quimioterapia al Proceso Asistencial Integrado (PAI) de cáncer de mama y a los protocolos de la Sociedad Española de la Ginecología y Obstetricia (SEGO); identificar las causas de no adecuación; evaluar la efectividad, seguridad y coste del tratamiento en función de la adecuación; analizar los esquemas de quimioterapia empleados en el cáncer de mama; y estudiar la influencia de los factores pronósticos en la supervivencia global.

Material y Métodos: Es un estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en 2.006 que fueron tratados con quimioterapia a partir del 1 de enero de 2.006. Se hizo seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2.010.

Resultados: Se incluyeron 131 pacientes que recibieron un total de 189 tratamientos. La adecuación al PAI fue del 27% y a la SEGO del 21,7%. Las causas de no adecuación más frecuentes fueron las relacionadas con el esquema quimioterápico empleado y con la indicación. La tasa de supervivencia global a los cinco años en función de la adecuación al PAI, fue 62,5% en el grupo de “sí adecuación” y 83,3% en el grupo de “no adecuación”, con diferencias estadísticamente significativas; en función de la adecuación a los protocolos de la SEGO, la tasa de supervivencia global fue 44,4% en el grupo de “sí adecuación” y 83,5% en el grupo de “no adecuación”, con diferencias estadísticamente significativas. La media de RA registradas por paciente en aquellos que se adecuaban al PAI fue de 4,57 y la media en los pacientes que no se adecuaban fue de 3,09, sin diferencias estadísticamente significativas; la media de RA registradas por paciente en aquellos que se adecuaban a los protocolos de la SEGO fue de 7,5 y la media en pacientes que no se adecuaban fue de 2,96, con diferencias estadísticamente significativas. La mediana del coste por paciente según la adecuación al PAI y a la SEGO fue de 2.236 € y 2.502 € en el grupo de “sí adecuación”; 2.113 € y 2.080 € respectivamente en el de “no adecuación”. Los esquemas más empleados fueron: en neoadyuvancia, 5-fluorouracilo+epirubicina+ciclofosfamida (69%); en adyuvancia, epirubicina+ciclofosfamida (37,6%) y epirubicina+ciclofosfamida seguido de paclitaxel (30,8%); en metástasis, docetaxel+trastuzumab (9,3%) y gemcitabina+vinorelbina (9,3%). La supervivencia global tomó valores más desfavorables para determinados grupos de edad (≤ 35 , 66-75 ó > 75 años), tamaño de tumor > 2 cm, afectación

ganglionar positiva, determinados tipos histopatológicos (inflamatorio, carcinomas indiferencias o infiltrantes de patrón mixto), grado histológico III, expresión de HER2 y P53, y no expresión de los receptores de estrógeno y progesterona.

Conclusiones: El grado de adecuación a ambos protocolos es bajo y no parece estar directamente relacionado con una mejora en la efectividad, seguridad y coste. La principal causa de no adecuación a ambos protocolos se debe a la elección de esquemas con antraciclinas en la pauta de la quimioterapia en adyuvancia, pues la mayoría contienen epirubicina en lugar de doxorubicina. Hay una clara tendencia a prescribir, tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia, combinaciones de antraciclinas con o sin taxanos; en la enfermedad metastásica la elección es más variada. El perfil de factores pronósticos que se relacionan con una supervivencia global más desfavorable coincide con el descrito en la bibliografía.

Palabras clave: prescripción de fármacos, quimioterapia, cáncer de mama, adecuación, efectividad, seguridad, factor pronóstico.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

En la actualidad, a nivel mundial, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en la población, con 1,4 millones de casos nuevos. Es la neoplasia más frecuente que afecta a la mujer, representando el 23% de los nuevos casos de cáncer en este sexo (datos de 2.008)¹.

En Europa, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. En 2.008 se diagnosticaron 421.000 nuevos casos y fue responsable de 129.000 muertes².

También es la localización más frecuente y continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres españolas^{3,4}. La incidencia en mujeres es de 81,1 (expresado como tasa estandarizada por edad ajustada por 100.000 habitantes) y la mortalidad en mujeres es del 18,4 (expresado como tasa ajustada por 100.000 habitantes)².

La tasa de supervivencia global (SG) a los cinco años en Europa es cercana al 79%, en España se sitúa en un 83%, significativamente más alta que la media europea. Los programas de detección precoz del cáncer de mama, junto con los avances terapéuticos, han contribuido a disminuir la mortalidad por este tumor en nuestro país⁴.

Durante la década de los noventa, en Andalucía, la mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo en las mujeres, cambiando la tendencia de ascendente a descendente en el año 1.993. Continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres andaluzas⁵.

1.2. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

Aunque el principal objetivo de la búsqueda de factores etiológicos es la realización de programas de prevención primaria, los factores de riesgo se utilizan frecuentemente para identificar los grupos de alto riesgo que pueden ser candidatos a vigilancia estrecha o a intervenciones médicas profilácticas. No obstante, el 70-80% de

las pacientes con cáncer de mama no presenta ninguno de los factores de riesgo identificados⁶.

Se han relacionado varios factores bien establecidos con un aumento del riesgo de cáncer de mama^{7,8}. Se estima que un 10% de los cánceres de mama podrían estar relacionados con algún tipo de factor genético hereditario⁹.

Se han identificado varios genes, cuya detección o inactivación se asocia a mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama y/o de ovario. Los primeros que se han identificado son el BRCA-1 y el BRCA-2^{9,10}.

Las mutaciones en el gen BRCA-1 podrían ser responsables en un 35% de los casos de la agregación familiar de cáncer de mama, sobre todo en familias de riesgo moderado y alto¹¹. Este porcentaje es muy variable y depende de los tipos de familias estudiadas. La epidemiología de este gen ofrece una probabilidad estimada de cáncer de mama del 20% a los 40 años, del 73% a los 50 años y del 87% a los 70 años^{12,13}.

Un 67% de las familias con algún miembro diagnosticado antes de los 45 años, están relacionados con el gen BRCA-1, así como un 95% de familias con cánceres de mama y/o ovario entre alguno de sus miembros. Sin embargo no está ligado al cáncer de mama en el varón¹²⁻¹⁴.

Por otro lado, las mutaciones en el gen BRCA-2 conllevan un riesgo estimado similar o menor al del gen BRCA-1 para cáncer de mama familiar, un 87% a los 80 años; un riesgo menor para el cáncer de ovario y un riesgo mayor para cáncer de mama en varón¹⁰.

El gen p53 es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en la apoptosis y en el control del ciclo celular. Un gen p53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferen dando por resultado cáncer. El 25% de los casos de cáncer de mama presenta mutaciones en p53¹⁵.

Otros cambios genéticos que aumentan el riesgo del cáncer de mama incluyen mutaciones del gen PTEN (síndrome de Cowden), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) y CDH1; su frecuencia y aumento del riesgo para el cáncer de mama aún no se conoce con exactitud. En más del 50% de los casos se desconoce el gen asociado al cáncer de mama heredado^{16,17}.

Los factores que se relacionan con un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama (riesgo relativo 3 ó 4 veces superior de cáncer) son^{6,18,19}:

1. Edad: mayores de 40 años.
2. Historia familiar: antecedentes de cáncer de mama entre familiares de primer grado del sexo femenino (madre, hijas o hermanas).
3. Cáncer de mama previo.
4. Carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS).
5. Lesiones mamarias no neoplásicas como la hiperplasia con atipia: las mujeres con enfermedad fibroquística no tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, salvo que presenten lesiones hiperplásicas con células epiteliales atípicas (que se encuentran en cerca del 4% de todas las biopsias de mama).
6. Nuliparidad.

Los factores que se relacionan con un riesgo moderado de desarrollar cáncer de mama (riesgo relativo de 1,2 a 1,5 más riesgo) son^{6,18,19}:

1. Primer embarazo después de los 30 años de edad.
2. Menarquia temprana.
3. Menopausia tardía.
4. Estrógenos orales.
5. Historia previa de cáncer de ovario, endometrio o colon.

Existen varios agentes ambientales en los que se ha establecido una clara relación con la carcinogénesis mamaria:

- Exposición a radiación: especialmente en la pubertad es uno de los factores etiológicos más establecidos²⁰.
- Dieta: algunos estudios indican que la dieta hipercalórica o rica en grasas favorecen el desarrollo de cáncer de mama²¹.

- Alcohol: la ingesta moderada de alcohol puede aumentar la incidencia de cáncer de mama²².
- Hormonas: existe una clara evidencia de que las hormonas son un factor que favorece la aparición del cáncer de mama^{23,24}, sin embargo, el papel de cada tipo de hormona es aún incierto. Algunos estudios evidencian que el riesgo de cáncer de mama no aumenta por el uso de anticonceptivos orales combinados que tengan un contenido elevado de progestágenos²⁵; sin embargo hay algunas polémicas respecto al uso de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes antes del primer embarazo y las posibles alteraciones del riesgo a largo plazo de cáncer de mama. En mujeres postmenopáusicas, el uso de estrógenos conjugados como tratamiento sustitutivo no aumenta el riesgo de cáncer de mama²⁶; sin embargo, algunos estudios indican que el uso de estrógenos no conjugados durante muchos años se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama²⁷.
- La lactancia no parece disminuir el riesgo de cáncer de mama, aunque este hallazgo ha sido cuestionado en mujeres premenopáusicas²⁸.

1.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

1.3.1. VALORACIÓN CLÍNICA

Tanto en pacientes con síntomas o signos sugerentes de cáncer de mama como ante el hallazgo de lesiones sospechosas en mamografía de *screening* se debe realizar una valoración clínica que incluya^{29,30}:

- Antecedentes personales y enfermedades concomitantes.
- Factores de riesgo de cáncer de mama (personales y familiares) que permitan discriminar a aquellas pacientes subsidiarias de valoración en una unidad de consejo genético.
- Exploración física en la que debe constar el tamaño y localización del tumor, tiempo de evolución, presencia o no de afectación de la piel o pared torácica,

multicentricidad, adenopatías palpables axilares y supraclaviculares, dolor, secreción por el pezón.

1.3.2. VALORACIÓN RADIOLÓGICA

Ante la sospecha clínica de cáncer de mama es necesaria la realización de técnicas de imagen complementarias. La valoración radiológica deberá incluir una descripción morfológica de la lesión, tamaño y localización tumoral, multicentricidad y multifocalidad y grado de sospecha de malignidad³¹.

Mamografía

La mamografía es el eje principal del diagnóstico de las lesiones mamarias, tanto en el *screening* como ante la sospecha clínica de neoplasia³¹⁻³³.

La Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) recomienda las siguientes indicaciones de mamografía³³:

a) Mujeres asintomáticas (mamografía de control, chequeo o *screening*)

1. Mujeres desde los 40 a los 70 años de edad.
2. Mujeres desde los 35 años de edad, con antecedentes familiares directos (madre, padre, hijos, hermana) de cáncer de mama de riesgo.
3. Mujeres que van a someterse a mamoplastia de reducción o aumento, sea cual fuere su edad.
4. Mujeres que van a someterse a un trasplante de órgano, sea cual fuere su edad.
5. Mujeres que van a someterse a un tratamiento hormonal de infertilidad, cualquiera que fuere su edad.
6. Mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, cualquiera que fuere su edad.

7. Mujeres con antecedentes personales de riesgo, diferentes al antecedente personal de cáncer de mama (determinadas lesiones mamarias benignas y neoplasias ginecológicas pélvicas, por ejemplo).

b) Mujeres sintomáticas (mamografía diagnóstica)

1. Mujeres con síntomas-signos, mayores de 30-35 años, no aclarados con la evaluación clínica-palpatoria.
2. Mujeres con síntomas-signos, menores de 35 años, no aclarados con la evaluación clínica-palpatoria ni con la ecografía mamaria. En este último caso, la mamografía se realizará sobre la mama sintomática.
3. Mujeres con enfermedad metastásica, sin origen primario conocido y con sospecha de tumor mamario, sea cual fuere su edad.

La utilización del sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*)³⁴ permite estandarizar la terminología de los informes mamográficos, permitiendo así establecer la tabla de decisiones (Tabla 1).

Tabla 1. Categorías de evaluación BIRADS.

Categoría 0	Necesita evaluación adicional por imagen
Categoría 1	Negativo
Categoría 2	Hallazgo benigno
Categoría 3	Probablemente hallazgo benigno Se sugiere seguimiento en intervalo corto
Categoría 4	Anormalidad sospechosa Considerar biopsia
Categoría 5	Altamente sugestivo de malignidad Emprender acciones apropiadas

Ecografía:

La ecografía es en la actualidad una técnica imprescindible en el estudio de la patología mamaria, por lo que su utilización se ha incrementado de forma significativa en los últimos años³⁵.

La ecografía mamaria está indicada en³⁵⁻³⁷:

1. Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en mujeres menores de 30 años, embarazadas y durante la lactancia como primer examen.
2. Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en presencia de mamografía normal o no concluyente.
3. Evaluación de lesiones sospechosas por mamografía en ausencia de hallazgos en la exploración física.
4. Control de lesiones visualizadas sólo con ecografía.
5. Estudio del varón joven con sospecha clínica de ginecomastia.
6. Estudio de patología inflamatoria.
7. Estudio de mamas portadoras de prótesis.
8. Seguimiento postratamiento del cáncer de mama

Además, la ecografía permite obtener muestras citológicas o histológicas mediante punción aspiración con aguja fina (PAFF) o punción con aguja gruesa (BAG) en lesiones no palpables, evitando de este modo la realización de una biopsia quirúrgica³⁵.

Resonancia magnética

La resonancia magnética tiene una sensibilidad cercana al 100%. Sin embargo, su baja especificidad (63%) y el alto porcentaje de falsos negativos (5-15%), hace que su principal indicación se encuentre en la planificación del tratamiento pacientes con diagnóstico histológico de cáncer^{38,39}.

La resonancia magnética está indicada en⁴⁰:

1. Elección de pacientes candidatas a cirugía conservadora tras disponer de un diagnóstico cito-histológico de cáncer en casos en los que la extensión de la tumoración es impreciso mediante mamografía o ecografía.
2. Valoración de respuestas a tratamiento sistémico primario.
3. Valoración del cáncer de mama tratado con cirugía conservadora cuando se plantea diagnóstico diferencial entre recidiva local y cambios postquirúrgicos, siempre que los métodos tradicionales no sean concluyentes.
4. Seguimiento en pacientes de prótesis de silicona.
5. Metástasis axilares de carcinoma oculto de mama.

1.3.3. VALORACIÓN HISTOLÓGICA

A pesar de la alta sensibilidad y especificidad alcanzada por las técnicas de imagen, el diagnóstico de certeza de malignidad exige la confirmación histológica o citológica, previa al tratamiento definitivo^{33,35,41}.

El diagnóstico del cáncer de mama se confirma mediante citología/biopsia, utilizando PAAF, BAG o biopsia quirúrgica⁴²:

1. PAAF: consiste en la obtención de células aisladas mediante la aspiración de material a través de una aguja percutánea. Es una técnica de elevada sensibilidad en manos de expertos. Una citología positiva ayuda a planificar el tratamiento más adecuado, pero si resulta negativa es esencial obtener una biopsia de la lesión^{43,44}.
2. BAG: consiste en la obtención transcutánea de tejido mamario con agujas de grosor variable en forma de cilindros que son procesadas con la técnica histológica convencional. Esta técnica evita la necesidad de cirugía abierta para el diagnóstico de patología benigna y en caso de diagnóstico de malignidad hace posible una adecuada programación del tratamiento

quirúrgico. Una de las ventajas sobre la PAAF es que en caso de diagnóstico de cáncer de mama, la BAG facilita la determinación de receptores hormonales (RH) y otros parámetros biológicos de interés pronóstico predictivo de respuestas^{45,46}.

3. Biopsia quirúrgica: puede realizarse de forma escisional o incisional. En el primer caso, se extirpa todo el nódulo y, en el segundo, sólo una parte^{47,48}.

Además del diagnóstico histológico, el informe patológico deberá evaluar mediante inmunohistoquímica los receptores para estrógenos y progesterona, la sobreexpresión de HER2 y el índice proliferativo Ki-67⁴¹.

1.3.4. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El estudio de extensión básico comprende la realización de exploración física completa, hemograma, bioquímica con función hepática, marcadores tumorales (CEA y CA 15.3) y radiografía de tórax^{49,50}. Dado que el riesgo de encontrar enfermedad metastásica de entrada está en función del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar, en pacientes que por la historia y la exploración clínico-mamográfica se hallan en estadios I y II, no está indicado realizar ninguna otra prueba de imagen, salvo que se detecten alteraciones de la bioquímica hepática, aumento del marcador CA15.3 o dolor óseo⁵⁰. En estadios más avanzados ($\geq T3N1$) se recomienda incluir en el estudio de extensión una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y gammagrafía ósea⁵¹. Por último, el estudio cardiológico y, en concreto la determinación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), es indispensable cuando se prevea que la paciente va a recibir tratamiento sistémico con antraciclinas o trastuzumab^{52,53}.

1.4. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

1.4.1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El cáncer de mama se puede dividir en varios grupos por sus características histológicas. La siguiente es una lista de clasificaciones histológicas del cáncer de mama⁵⁴⁻⁵⁶:

1. Carcinoma, sin otra especificación.
2. Ductal.
 - Intraductal *in situ* (DCIS).
 - Invasor (o infiltrante) con componente predominante intraductal.
 - Invasor (o infiltrante), sin otra especificación.
 - Comedón.
 - Inflamatorio.
 - Medular con infiltración linfocítica.
 - Mucinoso (coloide).
 - Papilar.
 - Escirroso.
 - Tubular.
 - Otro.
3. Lobular.
 - *In situ* (LCIS).
 - Invasor (o infiltrante) con componente predominante *in situ*.
 - Invasor (o infiltrante).
4. Pezón.
 - Enfermedad de Paget, sin otra especificación.
 - Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal.
 - Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasor.
5. Otro.
 - Carcinoma indiferenciado.

Los siguientes son subtipos de tumores que se presentan en la mama, pero que no se consideran cánceres típicos de mama^{55,55}:

- Tumor filoide.
- Angiosarcoma.
- Linfoma primario.

1.4.2. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

La estadificación del cáncer de mama está basada en la clasificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*⁵⁷. Esta clasificación se fundamenta en el sistema TNM (T alude al tamaño del tumor, N a la afectación ganglionar y M a la presencia de metástasis) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación TNM, AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)⁵⁷.

	CLÍNICO (Incluye estadificación tras terapia neoadyuvante previa a cirugía)	PATOLÓGICO (Incluye estadificación tras terapia neoadyuvante y cirugía posterior)
T	<p>Tx: No determinable.</p> <p>T0: No evidente.</p> <p>Tis: Carcinoma in situ.</p> <p>Tis(CDIS): Carcinoma intraductal.</p> <p>Tis(CLIS): Carcinoma lobulillar in situ.</p> <p>Tis(Paget): Enfermedad de Paget sin tumor in situ (CDIS y/o CLIS) y/o infiltrante asociado.</p> <p>T1: Tumor ≤ 2 cm.</p> <ul style="list-style-type: none"> · T1mic: Microinvasión ≤ 0,1 cm. · T1a: > 0,1 cm y ≤ 0,5 cm. · T1b: > 0,5 y ≤ 1 cm. · T1c: >1 y ≤ 2cm. T2: > 2cm y ≤ 5 cm. <p>T3: > 5 cm.</p> <p>T4: Tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel.</p> <ul style="list-style-type: none"> · T4a: Extensión a pared torácica. · T4b: Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos dérmicos satélites en la misma mama. · T4c: Ambos (T4a y T4b). · T4d: Carcinoma inflamatorio. 	
N	<p>Nx: No determinables (p.e. extirpación previa).</p> <p>N0: Ausencia de ganglios metastáticos.</p> <p>N1: Metástasis en ganglios axilares homolaterales móviles (niveles I y II).</p> <p>N2</p> <ul style="list-style-type: none"> · N2a: Metástasis en ganglios axilares homolaterales (fijos entre sí o a otras estructuras). · N2b: Metástasis en ganglios de arteria mamaria interna homolateral sólo clínicamente evidentes, sin metástasis axilares clínicas. 	<p>pNx: No determinables (p.e. extirpación previa o no extirpados para estudio anatomopatológico).</p> <p>pN0: Ausencia de ganglios metastáticos en estudio histológico.</p> <p>pN0(i-): Histología e IHQ negativas.</p> <p>pN0(i+): Infiltración por células malignas en depósitos ≤ 0,2 mm, en estudio histológico o IHQ incluyendo células tumorales aisladas.</p> <ul style="list-style-type: none"> · pN0(mol-): Histología y estudios moleculares negativos. · pN0(mol+): Histología o IHQ negativa, con estudios moleculares positivos.

	<p>N3</p> <ul style="list-style-type: none"> · N3a: Metástasis en ganglios. infra-claviculares homolaterales. · N3b: Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna y axila, ambos homolaterales y clínicamente evidentes. · N3c: Metástasis en ganglios supra-claviculares homolaterales. 	<p>pN1</p> <ul style="list-style-type: none"> · pN1mi: Micrometástasis > 0,2 mm- ≤ 2 mm y/o > 200 células (en ningún caso > 2 mm). · pN1a: 1 a 3 ganglios axilares, al menos 1 metástasis > 2 mm. · pN1b: Ganglios mamaros internos con micro o macrometástasis detectadas mediante biopsia selectiva de ganglio centinela, no clínicamente evidentes. · pN1c: Ambos (pN1a y pN1b). <p>pN2</p> <ul style="list-style-type: none"> · pN2a: 4 a 9 ganglios axilares (al menos un depósito >2mm). · pN2b: Metástasis histológicas en ganglios mamaros internos clínicamente evidente, en ausencia de metástasis axilares. <p>pN3</p> <ul style="list-style-type: none"> · pN3a: ≥10 ganglios axilares (al menos un depósito >2mm) o en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar). · pN3b: Metástasis histológicas en ganglios mamaros internos homolaterales clínicos y al menos 1 axilar; ó > 3 axilares y metástasis macro o microscópicas en mamaria interna en biopsia selectiva de ganglio centinela (no clínicamente evidentes). · pN3c: Metástasis en ganglios supra-claviculares homolaterales.
--	---	---

M	<p>M0: No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia.</p> <p>cM0(i+): No evidencia clínica o radiológica de metástasis, pero presencia de depósitos tumorales detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido linfoide no regional $\leq 0,2$ mm, en ausencia de signos o síntomas de metástasis.</p> <p>M1: Metástasis a distancia diagnosticadas por signos clínicos clásicos y técnicas de imagen, y/o confirmación histológica mayor de 0,2 mm.</p>	<p>M1: Metástasis a distancia diagnosticadas por signos clínicos clásicos y técnicas de imagen, y/o confirmación histológica mayor de 0,2 mm.</p>
----------	--	--

1.4.3. FORMAS ANATOMOCLÍNICAS

Se consideran cuatro formas de presentación del cáncer de mama claramente diferentes en cuanto a su tratamiento y pronóstico^{58,59}:

- Carcinomas no invasivos (LCIS y DCIS): estadio 0.
- Carcinomas invasivos operables: estadios I, IIA, IIB y algunos IIIA.
- Carcinomas invasivos localmente avanzados o inoperables: estadios IIIB, IIIC y algunos IIIA.
- Carcinoma invasivo metastásico: estadio IV.

En la Tabla 3 se recoge la distribución de estadios de cáncer de mama en función del sistema TNM.

Tabla 3. Distribución de estadios de cáncer de mama en función del sistema TNM⁵⁶.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	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

1.5. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CANCER DE MAMA

Los factores pronósticos y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad. Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante^{60,61}.

- **Edad**

Se han realizado numerosos estudios sobre el efecto de la edad en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. Algunos de ellos detectaron una disminución de la supervivencia para pacientes jóvenes^{61,62}, mientras que en otros el pronóstico empeoraba con el incremento de la edad^{63,64}. Algunos estudios han encontrado que la edad puede influir en el pronóstico de forma indirecta, es decir, a través de otros factores que sí condicionan la supervivencia⁶⁵.

- **Afectación ganglionar**

El número de ganglios axilares afectados es el factor predictivo de recurrencia más importante en las pacientes con cáncer de mama. Las tasas de supervivencia decrecen y las tasas de recaída aumentan según aumentan el número de ganglios afectados^{66,67}.

- **Tamaño tumoral**

El tamaño macroscópico de las neoplasias primarias infiltrantes es uno de los factores pronósticos más importantes y junto con la afectación ganglionar constituyen dos de los tres criterios utilizados para la clasificación. Existe una relación directa entre el tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares. Un tumor de máximo 2 cm de diámetro tiene un pronóstico y una supervivencia mejor si se compara con tumores más grandes⁶⁷⁻⁷⁰.

- **Tipo tumoral**

Dentro de los carcinomas invasivos, el que tiene peor pronóstico, además de ser el más frecuente, es el ductal infiltrante. Otros tipos de carcinoma de mama (medular, tubular, papilar, coloide, tubular, mucinoso y adenoide quístico) son de bajo grado con mínima frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con relativo buen pronóstico^{66,67,71}, con una supervivencia a los 10 años mayor del 80 %. En los casos de carcinoma ductal infiltrante indeterminados o no especificados, la supervivencia es intermedia^{66,67,71}. El carcinoma lobulillar infiltrante se considera un

tumor de mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante⁶⁶, sin embargo, estudios amplios han demostrado que la supervivencia a 10 años es del 54%, lo que indicaría no más de un pronóstico moderado^{66,67,71}. Los tumores de patrón mixto tienen una supervivencia inferior al 50%⁶⁷. Los carcinomas poco diferenciados (anillo de sello, carcinoma inflamatorio) así como los carcinosarcomas son considerados neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio, con una supervivencia a cinco años de sólo el 11%^{66,67,72,73}.

- **Grado histológico**

El grado histológico, junto al tipo histológico y el tamaño del tumor, es uno de los factores pronósticos más importantes mencionados en la bibliografía, aunque no sea utilizado como parámetro en la clasificación del tumor. En general, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los de alto grado^{67,74,75,76}.

Estudios más recientes como el de Rakha *et al.*⁷⁷ aseguran que la valoración del grado histológico es importante para determinar el pronóstico de cáncer de mama y su determinación debería incorporarse en los sistemas de estadificación y en los algoritmos que definen la terapia de esta patología. Sin embargo, en este estudio no se obtuvieron diferencias significativas en las curvas de supervivencia a pesar de que los pacientes con tumores de grado histológico II y III tuvieron menor supervivencia que los que presentaban grado histológico I.

- **HER2**

El HER2 es un oncogén localizado en el cromosoma 17, que se expresa en aproximadamente 25-30% de las pacientes con cáncer de mama. La expresión de este oncogén está asociada a la progresión y evolución desfavorable del cáncer de mama^{67,69,78,79}. En pacientes con cáncer de mama que presentan amplificación de HER2 existe una gran probabilidad de resistencia al tratamiento con tamoxifeno. Sin embargo, son pacientes que responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige

contra el dominio extracelular del receptor HER2, aumentando la tasa de supervivencia de las pacientes⁶⁹.

- **Ki67**

El antígeno Ki67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, por tanto cuanto mayor es su tamaño, más agresivo es el tumor. La positividad del ki67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos y se relaciona de forma inversa a la presencia de RH⁸⁰.

Un meta-análisis⁸¹ de 46 estudios que incluían 12.155 pacientes, evaluó el impacto de ki67 en la SLP y SG en el cáncer de mama temprano, concluye que la positividad de ki67 confiere un alto riesgo de recaída y peor supervivencia en las pacientes.

- **Receptores hormonales**

La capacidad pronóstica de los RH es débil. Las pacientes cuyos tumores expresan el receptor de estrógeno (RE) tienen mejor pronóstico que las que no lo expresan⁸²⁻⁸⁵. El papel pronóstico del receptor de progesterona (RP) está menos establecido⁶⁶. Si bien, el estado del RP proporciona un valor adicional al estado del RE y es un factor independiente que mejora la predicción del beneficio del tratamiento con terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama temprano⁸⁵.

- **P53**

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas y la del gen p53 se considera un factor de mal pronóstico porque determina la pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia⁸⁶⁻⁸⁹.

1.6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinar y precisa la combinación de diversas modalidades terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Estas modalidades son la cirugía, la radioterapia (RT), la quimioterapia, la hormonoterapia y la terapia biomolecular. Las dos primeras actúan a nivel local, es decir, sobre la enfermedad en la mama y los ganglios linfáticos, y constituyen el tratamiento de elección en la enfermedad localizada no metastásica. Las restantes actúan tanto a nivel local como general, en lo que se denomina tratamiento sistémico, y se utilizan de forma complementaria al tratamiento local con cirugía y/o RT o como tratamiento de primera elección en la enfermedad metastásica o diseminada^{56,59,90}.

1.6.1. TRATAMIENTO LOCAL: CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA

- Carcinoma no invasivo

El DCIS es una lesión premaligna que puede evolucionar hacia un tumor infiltrante⁹¹. Actualmente, la tumorectomía con márgenes libres y la RT adyuvante constituyen la base del tratamiento. Dada la alta tasa de recidiva local, debería valorarse la mastectomía en casos de histología agresiva, tumores multicéntricos y tumores >4cm y/o con bordes libres de resección <1mm^{91,92}. Se recomienda la administración de tamoxifeno tras cirugía (por su capacidad de reducir la incidencia de recidiva local o la aparición de segundas neoplasias laterales) a aquellas pacientes que sean RH positivo⁹¹.

Respecto al LCIS, hay que señalar que no se trata de una lesión premaligna, sino que es más bien un marcador de riesgo para la aparición de un carcinoma infiltrante⁹³.

Los LCIS suelen ser multicéntricos y laterales y, una vez diagnosticados, no suelen precisar tratamiento adicional a la observación. No obstante, una mastectomía bilateral podría estar indicada en pacientes con mutaciones BRCA1/2 o con antecedentes familiares de cáncer de mama. La quimioprevención con tomaxifeno o raloxifeno debería realizarse en pacientes con LCIS en quienes se haya optado por la observación⁹³.

- **Carcinoma invasivo**

En general, el carcinoma invasivo operable se trata inicialmente con cirugía, ya sea con una mastectomía radical (MR) o mediante una tumorectomía (cirugía conservadora)⁹⁴.

Ambas situaciones suelen acompañarse de un tratamiento quirúrgico de la axila. La axila es la localización ganglionar más frecuente como sitio de metástasis de cáncer de mama, un correcto tratamiento quirúrgico tiene implicaciones importantes por la información que aporta sobre estadificación y pronóstico de la enfermedad y también por su influencia en el control local y supervivencia de las pacientes. Existen dos técnicas, linfadenectomía axilar o biopsia del ganglio centinela⁹⁴⁻⁹⁷.

Está demostrado que la cirugía conservadora asociada a RT en estadios iniciales del cáncer de mama tiene la misma tasa de aparición de metástasis y supervivencia que la mastectomía para el mismo estadio, aunque con mayor tasa de recidivas locales^{98,99}.

La cirugía conservadora está contraindicada de forma absoluta en las siguientes situaciones: presencia de microcalcificaciones difusas sospechosas en la mamografía posquirúrgica, márgenes patológicos positivos, cáncer durante el embarazo y RT previa sobre la pared torácica o la mama^{96,97}.

Existen también contraindicaciones relativas, entre ellas las siguientes: enfermedad multifocal que requiera dos o más incisiones separadas, patología del tejido conjuntivo que impida la RT posterior, tumor >5cm, edad ≤35 años o pacientes premenopáusicas con mutaciones BRCA1/2^{95,97}.

La RT continúa siendo el tratamiento estándar tras la cirugía conservadora del cáncer de mama en todos los subgrupos de pacientes con tumor invasivo; se utilizan dosis de 40-50 Gy en fracciones diarias de 1,8-2 Gy durante un periodo de 5 semanas sobre la glándula mamaria^{59,94}. Una vez finalizado el tratamiento radioterápico del volumen mamario, se sobreimpresiona el lecho tumoral con dosis de refuerzo entre los 10-20 Gy, mediante un campo directo de electrones o con braquiterapia^{59,94}.

En caso de MR, la mayor parte de las guías o consensos recomiendan RT posmastectomía en los siguientes casos: tumores >5cm o con invasión del músculo

pectoral, pacientes con afectación ganglionar, o cuando los márgenes quirúrgicos son positivos. Asimismo, son candidatos a RT los carcinomas inflamatorios y los tumores que infiltran la piel o la pared torácica. En cuanto a los volúmenes de tratamiento, existe consenso en incluir siempre a la pared torácica en todas las pacientes con afectación ganglionar, independientemente del tipo de cirugía y de la administración de tratamiento sistémico adyuvante. En pacientes sin afectación ganglionar, se recomienda irradiar la pared torácica si el tumor es >5cm y los márgenes son positivos. La irradiación axilar debe realizarse cuando exista afectación del ganglio centinela sin linfadenectomía posterior o con linfadenectomía axilar incompleta o no realizada tras tratamiento sistémico neoadyuvante, en el caso de tumores localmente avanzados. La región supraclavicular ha de ser irradiada en pacientes con afectación ganglionar. La irradiación de la cadena mamaria interna es controvertida; su única indicación formal es en caso de afectación ganglionar en dicho nivel^{59,94,100}.

Los pacientes que requieran quimioterapia y radioterapia deberán evitar su uso de forma concurrente, sobre todo cuando el régimen incluya una antraciclina. Retrasar la RT postoperatoria hasta finalizar la quimioterapia (4-6 meses) no parece comprometer los resultados ni en cuanto al control locorregional ni en cuanto a la SG^{59,94,100}.

1.6.2. TRATAMIENTO HORMONAL

En adyuvancia la hormonoterapia añade a la quimioterapia un beneficio en supervivencia cuando se trata de tumores con expresión de receptores de estrógenos^{101,102}. Sin embargo, en estadios avanzados, reciben tratamiento hormonal las pacientes con RE positivos con afectación ósea, de tejidos blandos o pleura. En cambio la quimioterapia es más apropiada en situaciones de rápida progresión, compromiso vital y/o hormonorresistencia, desarrollada de novo o por ausencia de receptores de estrógenos¹⁰¹⁻¹⁰³.

- **Neoadyuvancia**

El tratamiento hormonal en neoadyuvancia tiene ventajas respecto a la quimioterapia en cuanto a que provoca menos efectos secundarios y puede continuarse en el período perioperatorio. Se debería valorar en pacientes que por su edad o estado general no estén en condiciones de completar quimioterapia o cuando exista una contraindicación para ésta¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

- **Adyuvancia**

El tratamiento hormonal adyuvante en tumores con expresión de RE en mujeres premenopáusicas es tamoxifeno con o sin ablación ovárica. La supresión de la función ovárica (SFO) puede conseguirse a través de ovariectomía, irradiación ovárica o la utilización de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) (por ejemplo, goserelina 3,6 mg/mes durante 2 años por vía subcutánea), este último método tiene la ventaja de ser reversible^{59,108,109}.

Las mujeres postmenopáusicas deben recibir inhibidores de aromatasa (IA), siendo opciones válidas anastrozol o letrozol de inicio durante 5 años, así como anastrozol o exemestano tras 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno. Para mujeres que han completado 5 años de tratamiento con tamoxifeno, se puede considerar continuar con 5 años de letrozol, sobre todo si hubo afectación ganglionar^{59,101,108,109}.

- **Enfermedad metastásica**

En pacientes con cáncer de mama metastásico, la hormonoterapia debe considerarse como el primer procedimiento en pacientes con características de hormonodependencia: RH positivos, mujeres postmenopáusicas, intervalo libre de enfermedad prolongado, presencia de metástasis en hueso, piel, ganglios, mama o pleura, o haber tenido una respuesta previa al tratamiento hormonal^{101,103}.

Las mujeres postmenopáusicas que no han recibido tratamiento hormonal previo o que han sido tratadas con tamoxifeno, se tratarán con IA. Las mujeres pre y perimenopáusicas no tratadas previamente con tamoxifeno, son candidatas a recibir

tamoxifeno y SFO. Las mujeres pre y perimenopáusicas tratadas con tamoxifeno previamente a la progresión, son candidatas a la SFO. En varones el tamoxifeno es el tratamiento de elección^{59,109}.

1.6.3. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Las modalidades de aplicación de la quimioterapia en los pacientes con cáncer de mama se pueden clasificar en neoadyuvante, adyuvante y paliativa.

- Quimioterapia neoadyuvante

Se considera quimioterapia neoadyuvante a la que se administra antes de la cirugía. Está indicada en los cánceres de mama localmente avanzados y en aquellos que midan más de 2 cm o que tengan adenopatías axilares^{59,110}.

La intención de la neoadyuvancia en los casos de tumores operables es principalmente, la disminución del tamaño tumoral para practicar una cirugía conservadora, con preservación de la mama, y la valoración de la respuesta a la quimioterapia para posteriores tratamientos; y en el caso de los tumores localmente avanzados e inflamatorios, no operables de inicio, reducir el volumen tumoral para poder realizar una cirugía, con márgenes libres de enfermedad¹¹⁰.

Las combinaciones de antracicinas y taxanos obtienen las tasas de respuestas completas patológicas y de cirugía conservadora más alta¹¹¹. Se emplean en combinación y con otros agentes.

- Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante es la que se administra después de la cirugía. Su indicación depende de los factores pronósticos clásicos (edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar, grado histológico y RH)¹¹².

La quimioterapia adyuvante cumple un papel importante en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. En el metaanálisis de EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*)¹¹³, la poliquimioterapia adyuvante redujo el

riesgo de recaída en un 23% y el riesgo de mortalidad un 17%, aunque algunos subgrupos de pacientes parecían beneficiarse más que otros (<50 años, con afectación ganglionar, sin expresión de RH).

En la actualidad, en un 80% de los casos se utilizan taxanos y antraciclinas, obviando los taxanos en aquellos casos con tumores menores de 2 cm (grado I), sin afectación ganglionar y postmenopáusicas, ya que su utilización no ha demostrado mejoría en la SLP^{59,112}.

Los regímenes que incluyen antraciclinas reducen el riesgo relativo de recaída y muerte en un 11 y un 16%, respectivamente, en comparación con los esquemas sin antraciclinas, como ciclofosfamida+metotrexato+5-fluorouracilo (CMF)¹¹⁴.

Los pacientes que presentan metástasis ganglionares regionales tienen un mayor riesgo de recidiva, sobre todo si hay afectación de 4 o más ganglios. En estos casos, la asociación de los taxanos, a los esquemas de quimioterapia con antraciclinas mejora la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG^{59,112}.

En un estudio¹¹⁵ se valoró la posibilidad de sustituir la antraciclina por un taxano con el fin de evitar la toxicidad cardíaca de la adriamicina. Los resultados confirman que el régimen docetaxel+ciclofosfamida (TC) aportó mayor SLE a los cinco años que doxorubicina+ciclofosfamida (AC), pero no mayor SG y puede considerarse como una alternativa para paciente con antecedentes de cardiopatía, tratamiento previo con antraciclinas o edad avanzada. En otro estudio^{116,117} que comparó el esquema docetaxel+doxorubicina+ciclofosfamida (TAC) con el esquema 5-fluorouracilo+doxorubicina+ciclofosfamida (FAC) demostró que TAC aumenta la SLE a los cinco años y SG.

En las pacientes con afectación ganglionar negativa no existe una clara evidencia que justifique de forma habitual el uso de los taxanos en el ámbito adyuvante, aunque podría considerarse su utilización en pacientes sin afectación ganglionar de alto riesgo¹¹⁸.

En las pacientes con tumores que sobreexpresan la proteína HER2, se debe asociar al tratamiento el anticuerpo monoclonal específico frente al receptor: trastuzumab. El HER2 está sobreexpresado en un 25-30% de los carcinomas de mama. Esta sobreexpresión está asociada a un alto riesgo de recurrencia y

mortalidad. Actualmente se conocen los resultados de estudios que han demostrado que la asociación de trastuzumab con la quimioterapia adyuvante reduce alrededor de un 50% el riesgo de recaída¹¹⁹⁻¹²².

- Quimioterapia para la enfermedad metastásica

Cerca del 40% de las pacientes con cáncer de mama acabarán desarrollando metástasis a distancia. Para la mayoría de estas pacientes no existe tratamiento curativo, por lo que el objetivo básico será la paliación de los síntomas y lograr incrementar la supervivencia con la menor toxicidad posible¹²³.

Las metástasis pueden ser precoces o tardías tras el tratamiento inicial del tumor primario, afectar a uno o varios órganos, ser o no sintomáticas y comprometer la función de estructuras vitales. Todo ello condiciona la decisión terapéutica que hay que adoptar⁹⁰.

Los tratamientos sistémicos tienen un gran papel en el abordaje terapéutico de esta enfermedad, reservándose las intervenciones quirúrgicas y RT para el manejo de algunas complicaciones que pueda presentar el paciente a lo largo del proceso⁹⁰. A la hora de seleccionar un determinado tratamiento, conviene tener en cuenta aspectos fundamentales como el estado de los RH, la sobreexpresión de HER2, el crecimiento y la progresión del tumor, la localización de las metástasis y el intervalo libre de enfermedad^{90,123}.

La quimioterapia está indicada en aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico que no tienen características de hormonosensibilidad, con intervalos libres de enfermedad cortos, tumores con RH negativos, o que progresan a pesar del tratamiento hormonal, o en aquellas que la enfermedad supone un riesgo vital¹²³.

Los programas de poliquimioterapia, más que de monoquimioterapia, son el procedimiento de elección cuando está indicada la quimioterapia. Cuando se compara con los resultados de la monoquimioterapia, la tasa de respuesta y el tiempo hasta progresión es mayor con los regímenes de poliquimioterapia. Sin embargo, los pequeños beneficios en la SG se consiguen a costa de una mayor toxicidad¹²⁴. Actualmente, la monoterapia secuencial es una alternativa válida, sobre todo en

segundas y posteriores líneas de tratamiento. Los regímenes de combinación podrían estar indicados en casos de enfermedad visceral muy agresiva, en los que la poliquimioterapia puede conseguir una respuesta más rápida y un mejor control sintomático, especialmente como primera línea^{124,125}.

También existen datos indicativos que la poliquimioterapia que contiene antraciclinas tienen un índice de respuesta superior que las combinaciones que carecen de éstos quimioterápicos. Los fármacos más activos son los taxanos y las antraciclinas^{59,123}.

La elección de la quimioterapia en cada paciente depende de varios factores: si reciben quimioterapia adyuvante y la recaída tiene lugar en menos de un año, no se vuelve a utilizar el régimen empleado en la adyuvancia; si la localización es crítica y la carga tumoral importante, se necesitan esquemas rápidamente activos y generalmente más tóxicos; la edad y la comorbilidad también son factores que se tienen en cuenta a la hora de elegir un tratamiento⁹⁰.

Independientemente del estado de los RH, todas las pacientes que lo toleren y acepten su toxicidad e inconvenientes deberían recibir quimioterapia. Así, las pacientes con tumores HER2 negativo sin tratamiento previo con antraciclinas y sin contraindicación para éstas, son candidatas a recibir quimioterapia con antraciclinas. Las pacientes HER2 negativo tratadas previamente con antraciclinas (o contraindicación para las mismas), son candidatas a recibir esquemas como gemcitabina+paclitaxel, paclitaxel, gemcitabina, docetaxel, capecitabina, docetaxel+capecitabina, vinorelbina^{59,123}.

Otro aspecto a considerar es la duración del tratamiento. Hasta hace pocos años, se pautaba tratamiento hasta alcanzar la máxima respuesta y, posteriormente, se suspendía mientras no hubiese progresión de la enfermedad, momento en que se reiniciaba de nuevo otra línea de quimioterapia. En la actualidad, se dispone de fármacos menos tóxicos que, utilizados en monoterapia, se pueden pautar hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable¹²³.

La utilización sistematizada de los bifosfonatos (ácido zoledrónico) junto con quimioterapia u hormonoterapia ha reducido las complicaciones de las metástasis óseas, principalmente con carácter osteolítico^{59,123}.

En cuanto a la terapia biológica. Las pacientes con tumores HER2 positivo son candidatas a recibir trastuzumab, normalmente en la asociación trastuzumab+taxano. En caso de contraindicación a taxanos, trastuzumab+vinorelbina o capecitabina o carboplatino^{59,123}.

1.7. PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE MAMA^{126,127}

El Proceso Asistencial Integrado (PAI) de referencia de este estudio es la segunda edición, publicada en el año 2.005¹²⁷.

La Gestión por Procesos es una herramienta con la que se analizan los diversos componentes que intervienen en la prestación sanitaria para ordenar los diferentes flujos de trabajo de la misma, integrar el conocimiento actualizado y procurar cierto énfasis en los resultados obtenidos, teniendo en cuenta las expectativas que tienen ciudadanos y profesionales, e intentando disminuir la variabilidad de las actuaciones en salud hasta lograr un grado de homogeneidad óptimo.

Se trata pues, de impulsar un cambio en la organización basado en la fuerte implicación de profesionales y en su capacidad de introducir la idea de mejora continua de la calidad, y de llevarlo a cabo desde un enfoque centrado en la persona, el paciente, usuario/a y su entorno familiar y social.

La Gestión por Procesos en Andalucía alude a un abordaje integral de cada uno de los problemas de salud definidos y ello conlleva el reanálisis de las actuaciones desde que una persona demanda asistencia hasta que ésta termina. En este contexto, la continuidad asistencial y la coordinación entre los diferentes ámbitos de actuación en Atención Primaria y Atención Hospitalaria, se convierten en elementos esenciales.

Por su importancia, la investigación, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama deben ser aspectos considerados como prioritarios dentro de la política sanitaria. Desde el punto de vista de la prevención secundaria es importante continuar los programas de diagnóstico precoz, evitar los retrasos diagnósticos y asegurar a las pacientes la mejor estrategia terapéutica. Por otra parte la investigación

etiológica debe continuar, ya que los factores ya establecidos explicarían menos del 50% de los casos observados.

La patología mamaria exige un abordaje multidisciplinar, tanto en las actividades de detección precoz como en el diagnóstico y tratamiento, al estar implicados una gran variedad de profesionales tanto del ámbito de la Atención Primaria como de Atención Hospitalaria siendo, además imprescindible una perfecta coordinación que garantice la continuidad asistencial. La ventaja de la implicación de un grupo de profesionales de distinta formación y distinta área de conocimiento, es clara, pues se garantiza la respuesta a todos los aspectos de la enfermedad y expectativas de la paciente.

La definición del PAI de cáncer de mama viene definida como *“Conjunto de actividades preventivas*, diagnósticas, terapéuticas, de seguimiento y cuidados, destinadas al manejo integral de personas que presentan signos/síntomas clínicos o hallazgos en pruebas diagnósticas con técnica de imágenes sospechosas de malignidad, o en las que se detecta incremento del riesgo para cáncer de mama, procedentes de cualquier ámbito de actuación: Atención Primaria, Atención Hospitalaria y/o del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDP-CM)”*.

Límite de entrada en el PAI de cáncer de mama:

- Persona (hombre o mujer) que presenta síntomas/signos clínicos de sospecha**, detectados en cualquier ámbito asistencial o hallazgos en prueba diagnósticas con técnica de imagen sospechosos de malignidad ***

- Consulta de una persona en cualquier punto del sistema sanitario por cualquier motivo, en la que de manera oportunista o casual se le detecta la existencia de riesgo incrementado de cáncer de mama ****

* Seguimiento especial para pacientes con riesgo incrementado de cáncer de mama.

** Se consideran síntomas/signos clínicos de sospecha: nódulo palpable, secreción patológica (unilateral, unipórica y espontánea), y los cambios del complejo areola-pezones (inversión, retracción, ulceración, engrosamiento, edema, inflamación).

*** Se consideran hallazgos de sospecha en prueba diagnóstica con técnica de imagen todas aquellas lesiones palpables y no palpables con características encuadrables dentro de las categorías 3 (probablemente benigna), 4 y 5 (sospecha intermedia y alta) del sistema BI-RADS del Colegio Americano de Radiología.

**** Se considera riesgo incrementado de cáncer de mama a:

- Pacientes con biopsia mamaria previa y resultado histopatológico de hiperplasia ductal atípica, neoplasia lobulillar, lesión papilar o hiperplasia ductal típica en pacientes postmenopáusicas.

- Pacientes con antecedentes de radiación torácica en la adolescencia.

- Pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ovario.

Límite final del PAI de cáncer de mama:

- Si el diagnóstico es distinto de cáncer de mama.
- Persona que tras estudio y/o tratamiento reúne condiciones clínicas y de valoración de riesgo, para seguimiento en el PDP-CM.

Límites marginales del PAI de cáncer de mama:

- Tumores no epiteliales de la mama.

- Tumores metastásicos en la mama.
- Si el diagnóstico es cáncer y no procede tratamiento oncológico activo.

Expectativas que persigue el PAI de cáncer de mama:

El elemento nuclear que justifica el desarrollo del PAI de cáncer de mama es la persona y sus familiares, el punto de partida para el abordaje del PAI es el conocimiento de sus necesidades y expectativas, para ello se ha considerado la experiencia acumulada durante estos años en la exploración de expectativas en el Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA), utilizando diferentes fuentes primarias de información, los resultados de las encuestas de satisfacción, los motivos más frecuentes de las sugerencias y reclamaciones, la exploración de expectativas en estos años para los PAI, los Planes Integrales, el desarrollo de grupos focales, y la información obtenida de la Escuela de Pacientes, etc.

La disponibilidad de este banco de expectativas generales, ha facilitado poder realizar una revisión de las mismas y extraer las que se consideran que están relacionadas con el PAI de cáncer de mama, para y en función de ellas, establecer los objetivos específicos a conseguir con la descripción de las actividades y sus características de calidad del PAI en el marco establecido en la estrategia de la Gestión por Procesos en el SSPA.

Será en cada centro o ámbito de actuación, y en el momento de implantar el PAI, cuando el grupo de profesionales que lo vayan a realizar, tendrán que considerar la necesidad de explorar las expectativas específicas de los pacientes, hombres y mujeres y sus familias, en relación a aspectos concretos del desarrollo del PAI en ese momento y entorno determinado.

PACIENTES

- Accesibilidad de todas las mujeres a la educación para la salud acerca de los factores de riesgo y medidas de detección precoz del cáncer de mama.

- Accesibilidad a medidas de detección específicas para la población de alto riesgo.
- Accesibilidad a la prueba diagnóstica o de detección precoz.
- Accesibilidad a su médico de referencia en cada momento.
- Acceso telefónico a la información tanto clínica como sobre gestión de citas y listas de espera.
- Accesibilidad a un tratamiento integral en caso de confirmación diagnóstica.
- Accesibilidad al asesoramiento en problemas de pareja y sexuales secundarios a la enfermedad.
- Accesibilidad a los recursos sociales, reinserción laboral y grupos de autoayuda.
- Comunicación clara y veraz con adaptación del lenguaje a las características socio-culturales de la mujer.
- Coordinación entre todos los profesionales para evitar información contradictoria.
- En cada una de las fases, la información solo debe darse a la paciente o a la persona que ella designe.
- Proporcionar por escrito la información relativa a autocuidados durante cada una de las fases.
- Capacitación de los profesionales relacionados con la detección, diagnóstico y tratamiento para que la sospecha, diagnóstico y tratamiento se realice correctamente y de forma integral.

- Capacidad administrativa para dar soluciones rápidas desde una “ventanilla única”.
- Rapidez de respuesta para completar el proceso de Detección Precoz y el estudio en caso de sospecha diagnóstica.
- Rapidez de respuesta para la instauración del tratamiento adecuado.
- Capacidad de respuesta ante una necesidad urgente en el servicio apropiado sin necesidad de ser derivada a urgencias.
- Tener la seguridad de que, en caso necesario, puede obtener una información adecuada en cada momento del proceso, incluso por vía telefónica.
- Tener la seguridad de que todos los profesionales implicados conocen los detalles de su historia clínica, están debidamente coordinados, evitando duplicidad de estudios y respondiendo para cada problema que pueda surgir con pautas claras de actuación conocidas por todos.
- Tener la seguridad de que se preservará la intimidad de la paciente en relación al diagnóstico, exploraciones y estudios diagnósticos.
- Tener la seguridad de que los profesionales van a ser personas conocidas por ella durante el proceso.
- Existencia de centros con la tecnología y recursos adecuados para confirmar el diagnóstico y realizar el tratamiento.
- Posibilidad de acompañamiento de una persona cercana durante la hospitalización y los tratamientos.

PROFESIONALES

- Programas de formación continuada y actualización de conocimientos de todos los profesionales (personal facultativo y no facultativo) que participan en el abordaje multidisciplinar del cáncer de mama.
- Formación en habilidades y estrategias de acogida y comunicación para mejorar la interacción con pacientes y familiares.
- Entrenamiento en habilidades personales y de interacción para facilitar el apoyo emocional a la paciente/familiares, así como para el manejo emocional personal.
- Recursos humanos y materiales, así como medios técnicos adecuados que permitan la realización de todas las actividades que aseguren un diagnóstico y tratamiento adecuado de la paciente, así como para hacer educación sanitaria.
- Adecuación de los recursos materiales al desarrollo tecnológico. Existencia y aplicación de estrategias programadas de sustitución de equipos e inversiones de renovación.
- Disponibilidad del tiempo necesario para una atención correcta y personalizada.
- Aplicación de un programa de garantía de calidad que minimice los errores de la práctica clínica.
- Creación de Unidades Multidisciplinares de Patología Mamaria en todos los centros hospitalarios donde se atiende esta patología, con reuniones periódicas para elaboración de protocolos y planificación de tratamientos consensuados con la participación de los distintos profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento.
- Disponer de un circuito de comunicación fluido con la paciente y otros profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento sin demora en las peticiones de consulta.

- Disponibilidad de un sistema de información que permita el acceso a la historia clínica e informes previos para que todos los profesionales que atienden a la paciente conozcan su historia de manera integral y global y así coordinar las pruebas diagnósticas, los tratamientos y cuidados de enfermería.
- Asegurar los cuidados de enfermería en Atención Primaria.
- Garantizar la atención los fines de semana, estableciendo protocolos de actuación específicos, aquellos problemas más comunes que presenten estas pacientes con los servicios de urgencias hospitalarios y de Atención Primaria.
- Creación de un sistema de información específico que permita el cálculo de indicadores y evaluación del proceso.
- Creación de Registros de Cáncer en el ámbito hospitalario como elementos necesarios para la gestión y evaluación del proceso.
- Creación de Unidades de Consejo Genético para realizar estudios y consejo genético en aquellas pacientes que fuese necesario.

1.7.1. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO QUIMOTERÁPICO RECOMENDADO EN EL PAI DE CÁNCER DE MAMA¹²⁷

Protocolo de tratamiento adyuvante

Se iniciará preferiblemente dentro de las 6 semanas siguientes a la cirugía, manteniéndose para la quimioterapia una intensidad de dosis cercana al 100%, evitando retrasos y reducciones.

En función del estado menopáusico, el PAI postula el siguiente protocolo de tratamiento (Tabla 4):

Tabla 4. Protocolo de tratamiento sistémico adyuvante postulado en el PAI de cáncer de mama.

Premenopáusicas N-	
Pacientes con menos de 35 años →	QT±HT (elección según características)
RH+ / T < 1 cm / Grado 1 →	No tratamiento TAM ± castración
RH+ / T 1-2 cm / Grado 1 →	TAM ± castración QT→ TAM ± castración
RH+ / T ≥ 2 cm / Cualquier grado →	QT→ TAM ± castración
RH+ / Grado 2-3 / Cualquier T →	QT→ TAM ± castración
RH- / Cualquier T, cualquier grado →	QT
Premenopáusicas N+	
RH+ →	QT → TAM ± castración o con RT
RH- →	QT
Postmenopáusicas N-	
RH+ / T < 1 cm / Grado 1→	No tratamiento
RH+ / T 1-2 cm / Grado 1→	HT
RH+ / T ≥ 2 cm / Cualquier grado→	QT → HT
RH+ / Grado 2-3 / Cualquier T→	QT → HT
RH- / Cualquier T, cualquier grado→	QT
Postmenopáusicas N+:	
RH+ →	QT → HT
RH- →	QT
Ancianas (> 75 años):	
N+ RH- →	QT?
N+ RH+ →	HT o QT?
N- RH+ →	HT
N: afectación ganglionar; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; TAM: tamoxifeno	

Se define como premenopáusica a una paciente si presentó menstruación en los últimos 12 meses, y postmenopáusica si hace más de 12 meses. En caso de

histerectomía o ingesta de anticonceptivos, se debe evaluar el estradiol y FSH-LH, considerándose, en caso de duda, premenopáusica si es menor de 50 años, y postmenopáusica si es mayor de 50 años.

- **Casos límite/dudosos.** En casos de dudas sobre administración o no de tratamiento adyuvante (QT), debe considerarse como ayuda a la toma de decisiones:
 - Pacientes RH negativo, con tumores < 1 cm y sin otros datos de mal pronóstico: puede valorarse no tratamiento.
 - Pacientes > 70 - 75 años, con comorbilidad importante y expectativa de vida < 5-10 años, valorar especialmente tratamiento hormonal si RH positivo, independientemente del resto de factores.
 - Histologías de buen pronóstico (si no > 2 cm): tubular, mucinoso o coloide, cribiforme, medular, apocrino, adenoide quístico.

En la Tabla 5 se recogen los esquemas de quimioterapia postulados en el PAI para el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de mama:

Tabla 5. Esquemas de quimioterapia en adyuvancia/neoadyuvancia postulados en el PAI de cáncer de mama.

<p>CMF clásico x 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 28 días (duración 20 semanas) 	<p>Ciclofosfamida 100 mg/m² v.o. días 1 a 14 Metrotexato 40 mg/m² i.v. días 1 y 8 5-Fluorouracilo 600 mg/m² i.v. días 1 y 8</p>
<p>CMF i.v. 1 y 8 x 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 28 días (duración 20 semanas) 	<p>Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. días 1 y 8 Metrotexato 40 mg/m² i.v. días 1 y 8 5-Fluorouracilo 600 mg/m² i.v. días 1 y 8</p>
<p>AC o CA x 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 21 días (duración 9 semanas) 	<p>Doxorubicina 60 mg/m² i.v. día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. día 1</p>
<p>FEC100 x 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 21 días (duración 15 semanas) 	<p>Ciclofosfamida 500 mg/m² i.v. día 1 Epirubicina 100 mg/m² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 500 mg/m² i.v. día 1</p>
<p>ACx4→Px x 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 15 días (duración 14 semanas) 	<p>Doxorubicina 60 mg/m² i.v. día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. día 1 Paclitaxel 175 mg/m² i.v. en 3 horas día 1</p>
<p>ACx4→Dx x 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 21 días (duración 21 semanas) 	<p>Doxorubicina 60 mg/m² i.v. día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. día 1 Docetaxel 100 mg/m² i.v. en 1 hora día 1</p>
<p>ADx x 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 21 días (duración 9 semanas) 	<p>Doxorubicina 50 mg/m² i.v. día 1 Docetaxel 75 mg/m² i.v. en 1 hora día 1</p>
<p>TC x 4-6</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 21 días (duración 9-15 semanas) 	<p>Docetaxel 75 mg/m² i.v. en 1 hora día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. día 1</p>
<p>TAC x 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • cada 21 días (duración 15 semanas) 	<p>Docetaxel 75 mg/m² i.v. en 1 hora día 1 Doxorubicina 50 mg/m² i.v. día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m² i.v. día 1</p>

En la Tabla 6 se recogen los esquemas de quimioterapia postulados en el PAI para el tratamiento metastásico del cáncer de mama:

Tabla 6. Esquemas de quimioterapia en enfermedad avanzada postulados en el PAI de cáncer de mama.

CMF • cada 28 días	Ciclofosfamida 100 mg/m ² v.o. días 1 a 14 o 600 mg/m ² i.v. días 1 y 8 Metotrexato 40 mg/m ² i.v. días 1 y 8 5-Fluorouracilo 600 mg/m ² i.v. días 1 y 8
CEF • cada 21 días	Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. día 1 Epirubicina 60 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 600 mg/m ² i.v. día 1
CAF • cada 21 días	Ciclofosfamida 500 mg/m ² i.v. día 1 Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² i.v. día 1
A/E → Px/Dx Px/Dx → A/E • cada 21 días	Doxorubicina 75 o epirubicina 90 mg/m ² día 1 Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. en 3 horas o docetaxel 100 mg/m ² día 1
APx/EPx • cada 21 días	Doxorubicina 50 o epirubicina 75 mg/m ² i.v. día 1 Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. en 3 horas día 1
ADx/EDx • cada 21 días	Doxorubicina 50 o epirubicina 75 mg/m ² i.v. día 1 Docetaxel 75 mg/m ² i.v. en 1 hora día 1
Px/Dx • semanal	Paclitaxel 80-100 mg/m ² i.v. en 1 hora Docetaxel 35 mg/m ² i.v. en 1 hora
HERw-Px • semanal	Trastuzumab, 4 mg/kg/i.v. día 1, después 2 mg/kg. Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. en 3 horas día 1 cada 3 semanas, o 80-100 mg/m ² i.v. en 1 hora semanal
HER-Px • cada 21 días	Trastuzumab, 8 mg/kg/i.v. día 1, primer ciclo Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. en 3 horas día 0, primer ciclo
HERw-Dx	Trastuzumab, 4 mg/kg/i.v. día 1, después 2 mg/kg semanal. Docetaxel 100 mg/m ² i.v. en 1 hora día 1 cada 3 semanas, 35 mg/m ² i.v. en 1 hora semanal
HER-VNR • semanal	Trastuzumab, 4 mg/kg d1, después 2 mg/kg semanal Vinorelbina 25-30 mg/m ² i.v. semanal
Dx-Capecitabina • cada 21 días	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. en 1 hora día 1. Capecitabina 1.250 mg/m ² 2 veces/día v.o. x 14 días
VNR • semanal	Vinorelbina 30 mg/m ² i.v. semanal.
Capecitabina • cada 21 días	Capecitabina 1.250 mg/m ² 2 veces/día v.o. x 14 días
ADR liposomales • cada 21 días	Myocet® 60-75 mg/m ² i.v. Caelyx® 50 mg/m ² i.v

1.8. PROTOCOLOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (SEGO)^{128,129}

La SEGO es la Federación de las Sociedades de Ginecología y Obstetricia de las Comunidades Autónomas de España. Es la Sociedad Científica más antigua de esta especialidad en toda Europa.

Aunque concebida al principio como una sociedad cerrada, se convirtió con los años en una sociedad abierta y democrática, que aglutina a la mayoría de los ginecólogos españoles.

Según especifican sus actuales Estatutos, aprobados en 1.994, son fines de la Sociedad:

1. Estimular el progreso científico de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia.
2. Promover reformas que contribuyan a mejorar la calidad de la atención sanitaria que la Especialidad desarrolla.
3. Representar ante el Estado, corporaciones públicas o cualquier entidad, el interés científico y asistencial de la Especialidad o de sus socios.
4. Defender los intereses profesionales de los socios, bien por iniciativa de la Junta Directiva, a requerimiento de entidades autonómicas o de las secciones de la Sociedad, o a petición de algún socio cuando el motivo que se exponga no sea del ámbito exclusivo de una entidad autonómica o del interés principal de alguna sección, y siempre a juicio de la Junta Directiva.
5. Establecer acreditaciones en aspectos concretos de la Especialidad para aquellos socios que reúnan ciertos requisitos y demuestren conocimientos específicos.
6. Emitir opinión o dictamen sobre aspectos deontológicos, científicos, profesionales y/o legales que afecten a la Especialidad o a los Especialistas.

La SEGO ha ido adquiriendo importancia creciente en el servicio continuo a sus asociados. El Congreso Español de Ginecología y Obstetricia es el foro de reunión periódica de los profesionales del país, favoreciendo el intercambio de conocimientos y el progreso científico. La SEGO es el vínculo de unión con múltiples sociedades europeas, americanas e internacionales en general. Es miembro fundador de la FIGO (Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras). Interviene activamente en la formación de los residentes a través de la Comisión nacional de la Especialidad, donde tiene dos miembros natos, y es miembro del EBCOG (*European Board and College of Obstetrics and Gynecology*) y la UEMS (*European Union of Medical Specialists*) que tratan la formación a nivel europeo.

Los protocolos de la SEGO¹²⁹, actualizados en 2.005, pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema, siendo además los primeros protocolos de la especialidad reconocidos a nivel europeo.

Estos protocolos toman como referencia y guía el Consenso de Saint Gallen de 2.005¹³⁰, que divide a las pacientes en tres grupos de riesgo (Tabla 7), en los cuales basan las recomendaciones para tratamiento sistémico en adyuvancia (Tabla 8).

El Consenso de Saint Gallen es una reunión internacional de expertos en cáncer de mama. Este evento se repite cada dos años en Saint Gallen (Suiza) y constituye el marco de referencia para el tratamiento del cáncer de mama en etapas iniciales de la enfermedad.

Tabla 7. Definición de categorías de riesgo para pacientes con cáncer de mama según Consenso Saint Gallen 2.005.

CATEGORIAS DE RIESGO (SAINT GALLEN 2.005)		
Categorías de Riesgo	Enfermedad hormono-sensible	Enfermedad hormono-resistente
Riesgo mínimo	Ganglios negativos: RE y/o RP positivo, y todo lo siguiente: pT ≤ 2 cm Grado 1 ≥35 años	No aplicable
Riesgo medio	Ganglios negativos: RE y/o RP positivo y al menos uno de los siguientes: pT > 2 cm Grado 2-3 < 35 años 1-3 ganglios positivos	Alguna de las características más RE y RP ausentes
Riesgo alto	4 o más ganglios positivos Invasión vascular extensa	Alguna de las características más RE y RP ausentes

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona
 pT: tamaño del tumor

Tabla 8. Tratamiento sistémico adyuvante en función de la respuesta endocrina según Consenso Saint Gallen 2.005.

RECOMENDACIONES SAINT GALLEN 2.005				
Categorías de Riesgo	Respuesta endocrina		Respuesta endocrina dudosa	
	PRE	POST	PRE	POST
Ganglios negativos Riesgo mínimo	TAM o nada	TAM o IA, o nada	TAM o nada	TAM o nada; IA?
Ganglios negativos y ganglios positivos Riesgo medio	TAM +/- SFO o QT-->TAM (+/-SFO) (IA+SFO?)	TAM, o IA, QT-->TAM QT-->IA	QT-->TAM (+/-SFO), o QT sólo QT--> (IA+SFO)	QT-->TAM QT-->IA
Ganglios positivos Riesgo alto	QT-->TAM+/-SFO	QT-->TAM o QT-->IA Exemestano o Anastrozol tras 2-3 años TAM Letrozol tras 5 años TAM	QT + -Taxanos -Dosis Densa	QT + -Taxanos -Dosis Densa
<p>PRE: premenopáusicas, POST: postmenopáusicas. TAM: tamoxifeno IA: inhibidores de la aromataasa QT: quimioterapia SFO: supresión de la función ovárica</p>				

1.8.1. PAUTAS TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE¹²⁹

➤ **PACIENTES PREMENOPÁUSICAS**

PACIENTES PREMENOPÁUSICAS. RIESGO MÍNIMO

Para estas pacientes la cirugía conservando la mama y posterior RT sería la indicación. Posteriormente se debe completar con tratamiento hormonal con SFO con análogos de LHRH (GnRH) durante 3 años y TAM a dosis de 20 mg/día durante 5 años.

PACIENTES PREMENOPÁUSICAS. RIESGO BAJO-MEDIO

Las pacientes de este grupo, tras someterlas a cirugía conservadora de la mama y posterior radioterapia, son sometidas a poliquimioterapia, bien con la utilización de CMF (500-40-600 mg/m² 1 y 8 cada 4 semanas) 6 ciclos o, preferentemente, AC (60-600 mg/m²) durante 4 ciclos cada 3 semanas.

Posteriormente las pacientes continuarán con hormonoterapia que, en caso de no existir amenorrea tras la quimioterapia, se realizará mediante SFO y TAM durante 3 y 5 años. Mientras que si tras la quimioterapia la paciente presenta amenorrea se instaura TAM en caso de menores de 45 años y IA en caso de mayores de 45 años durante 5 años.

PACIENTES PREMENOPÁUSICAS. RIESGO MEDIO-ALTO

El protocolo de tratamiento en este grupo de pacientes se recoge en la Figura 1.

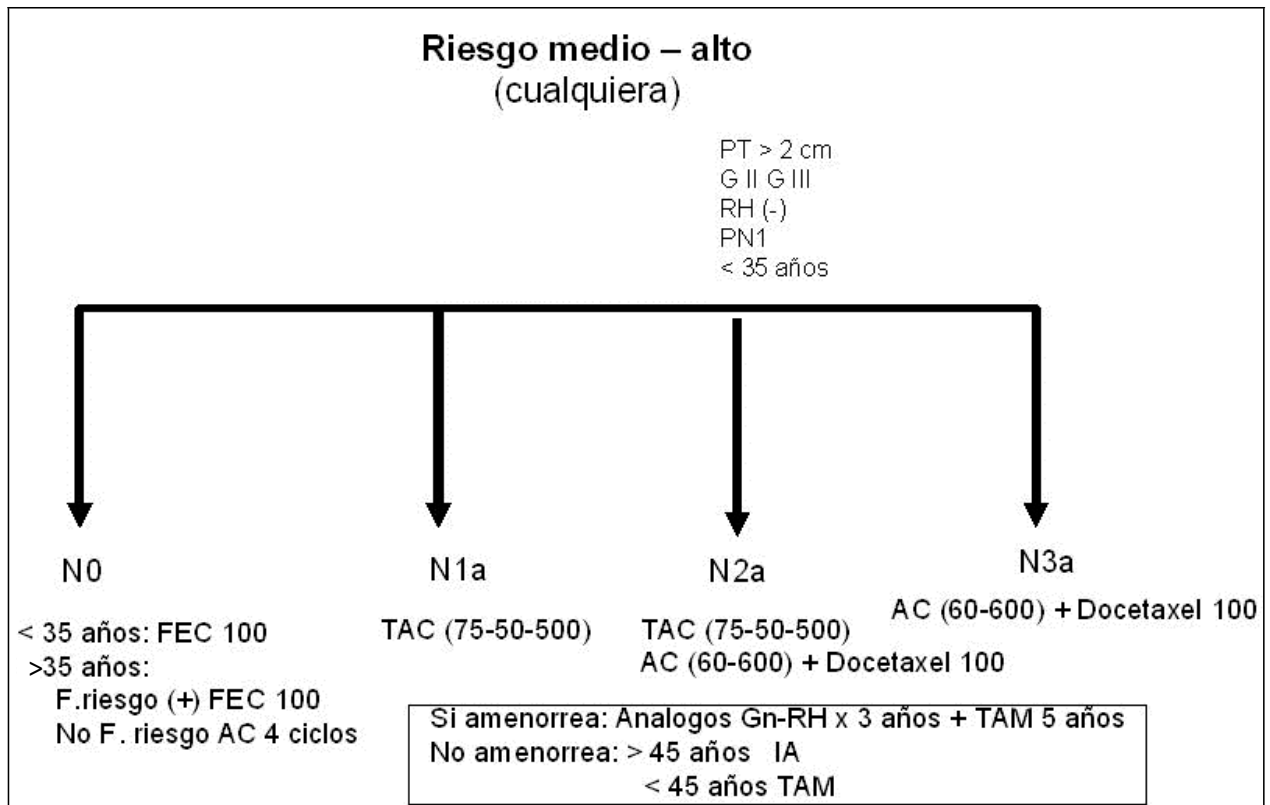


Figura 1. Pautas de tratamiento sistémico adyuvante postuladas por la SEGO para pacientes premenopáusicas con riesgo medio-alto.

La actitud con estas pacientes depende de si pueden ser sometidas o no a cirugía de forma inicial (cirugía conservadora o mastectomía radical modificada).

Tras cirugía inicial, son tratadas con RT en caso de cirugía conservadora o T3-4 N2a (más de 4 ganglios afectados).

Posteriormente se realizará el tratamiento adyuvante. En caso de N0 (ganglios negativos), si la paciente es menor de 35 años se pauta FEC 100 por 6 ciclos (500-100-500 mg/m² cada 3 semanas). Si la paciente es mayor de 35 años y RH negativo, y/o HER2 positivo y/o grado III y/o T3, FEC 100 6 ciclos. En el resto de casos AC (60-600 mg/m²) durante 4 ciclos.

En casos de N1a (1-3 ganglios positivos), se pauta el esquema TAC (75-50-500 mg/m²) durante 6 ciclos cada 3 semanas.

Para los N2a (4 a 9 ganglios positivos) sería la misma pauta a elegir salvo en caso de que existan múltiples factores de riesgo, se pauta quimioterapia secuencial a dosis densas con AC (60-600 mg/m²) 4 ciclos y docetaxel 100 mg/m² 4 ciclos cada 2 semanas. Esta sería también la pauta en caso N3a (más de 10 ganglios positivos).

En caso de pacientes RH positivo, posteriormente se continúa con hormonoterapia. Si la paciente no presenta amenorrea tras la quimioterapia se pauta SFO + TAM durante 3 y 5 años. Si presenta amenorrea y es menor de 45 años TAM, o IA en pacientes mayores de 45 años.

➤ **PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS**

PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS. RIESGO MÍNIMO-BAJO

Este grupo de pacientes tras ser candidatas a la cirugía conservadora y posterior radioterapia se pauta tratamiento con IA durante 5 años, no siendo candidatas a quimioterapia.

PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS. RIESGO MEDIO-ALTO

Tras tratamiento inicial, si es candidata a cirugía, tanto en su versión de cirugía conservadora o de mastectomía radical modificada se complementa con RT en caso de cirugía conservadora o T3 o más de 4 ganglios positivos.

Posteriormente se realiza el tratamiento sistémico adyuvante (Figura 2).

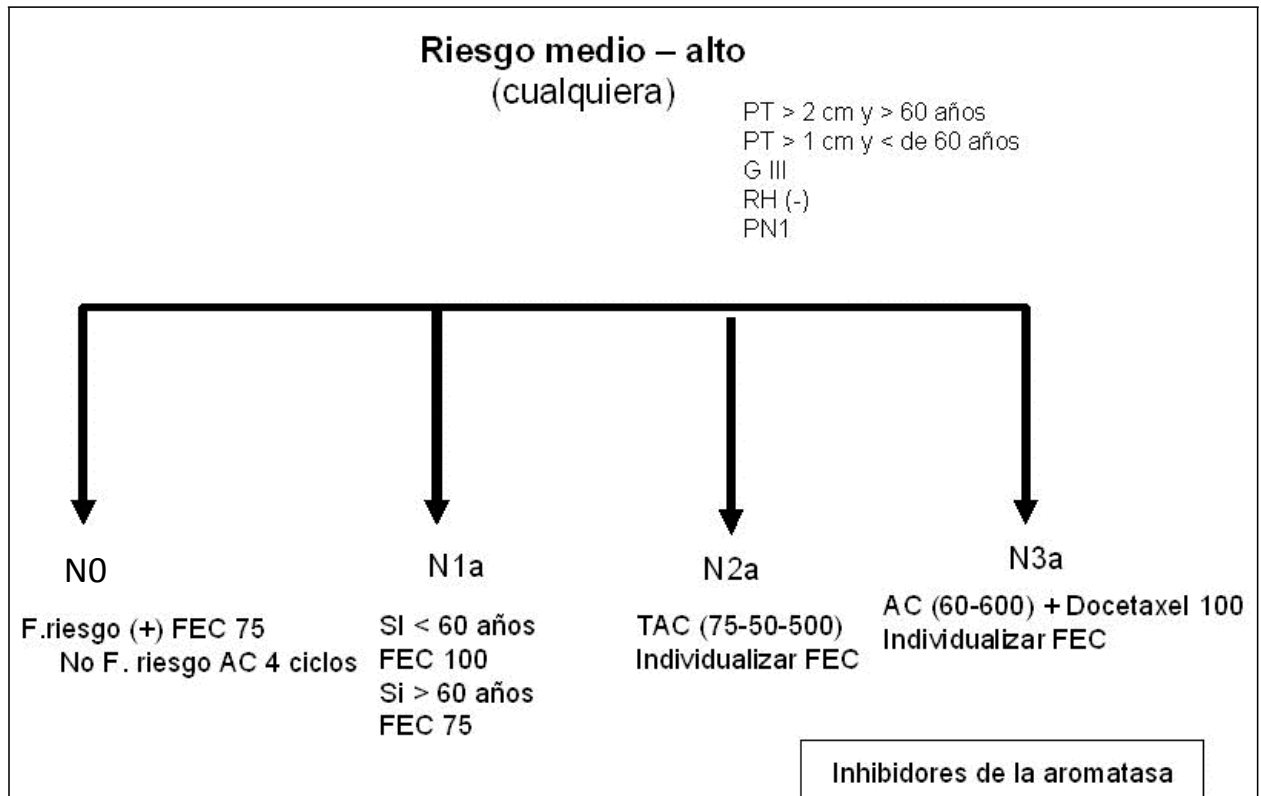


Figura 2. Pautas de tratamiento sistémico adyuvante postuladas por la SEGO para pacientes postmenopáusicas con riesgo medio-alto.

En caso de N0 se pauta AC (60-600 mg/m²) 4 ciclos y posterior IA durante 5 años. En caso de RH negativo y/o HER2 positivo y/o grado III y/o tumor mayor de 5 cm se pauta FEC 75 (500-75-500 mg/m²) cada 3 semanas durante 6 ciclos.

Para los casos N1a si la paciente es menor de 60 años se pauta FEC 100. Si es mayor de 60 años se pauta FEC 75, ambas durante 6 ciclos completándose con hormonoterapia en caso de RH positivo.

Las pacientes que presentan N2a se pauta TAC (75-50-500 mg/m²) durante 6 ciclos pudiendo individualizar los casos dependiendo del estado de cada paciente, edad, enfermedades concomitantes, utilizando IA en los RH positivo tras la quimioterapia.

Las pacientes que son diagnosticadas en N3a se pauta tratamiento secuencial con AC (60-600 mg/m²) 4 ciclos y posterior docetaxel 100 mg/m² 4 ciclos cada 2 semanas, individualizando siempre los casos.

La hormonoterapia en adyuvancia en primera línea en pacientes postmenopáusicas debe realizarse con IA sobre todo para evitar algunos efectos secundarios con TAM, siendo el anastrozol y el letrozol los fármacos que han demostrado su eficacia.

Tras 2 ó 3 años con TAM sería indicado el paso a exemestano o anastrozol.

Por último, tras 5 años de adyuvancia con TAM se debería continuar con letrozol durante otros 5 años.

1.8.2. PAUTAS TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE¹²⁹

En mujeres premenopáusicas se pauta quimioterapia con docetaxel y epirubicina a dosis de 75 mg/m² administrados cada 21 días.

Las pacientes deben ser sometidas a exploración clínica previa en cada ciclo, realizando tras 3 ciclos una nueva valoración de la paciente y plantear la cirugía correspondiente en caso de respuesta adecuada.

Tras la cirugía se pauta la quimioterapia de consolidación, en caso de haber tenido una buena respuesta con la pauta inicial, se continúa con la misma durante otros 3 ciclos hasta un total de 6.

En caso de progresión de la lesión con este tratamiento se realiza cirugía de rescate, completando el tratamiento en adyuvancia con fármacos distintos a los utilizados.

Bien por haber progresado la enfermedad o bien por no obtener una adecuada respuesta patológica, dependiendo del HER2, las pacientes pueden recibir diferentes tratamientos:

- Las pacientes HER2 positivo se tratan con trastuzumab y paclitaxel o bien con trastuzumab con paclitaxel y con carboplatino, o con trastuzumab y vinorelbina.
- Las pacientes HER2 negativo se tratan con paclitaxel a dosis de 175 mg/m² durante 6 ciclos.

Posteriormente en caso de RH positivo si no se produce amenorrea se pautan análogos de GnRH durante 3 años junto con TAM 20 mg/día durante 5 años.

En caso de producirse amenorrea tras el tratamiento de quimioterapia y ser RH positivo se pautan IA en pacientes mayores de 45 años, mientras que en menores de 45 años se pauta TAM.

El manejo de las pacientes postmenopáusicas es semejante a las premenopáusicas, salvo que existe la posibilidad de comenzar en algunos casos de RH positivo con hormonoterapia pautando IA en lugar de la poliquimioterapia.

La quimioterapia que se utiliza en estas pacientes puede ser la misma pauta que en las premenopáusicas pero, en ocasiones y dependiendo del estado de las pacientes (edad, enfermedades concomitantes, estado general, etc.), podrían utilizarse pautas como FEC 100 o FEC 75, completando el tratamiento como en caso de premenopáusicas.

1.8.3. PAUTAS TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ENFERMEDAD AVANZADA¹²⁹

En caso de decidirse por la quimioterapia, el arsenal es amplio, utilizando taxanos en caso de no haberlos utilizado anteriormente, junto a trastuzumab en caso de HER2 positivo.

Las pacientes en las que se utilizó antraciclinas y el periodo de SLE es superior a 12 meses y no se ha alcanzado la dosis cardiotoxica pueden ser también susceptibles a tratamiento con adriamicinas en formulación liposómica.

Vinorelbina en su formulación oral o intravenosa, capecitabina, mitoxantrona o etoposido, son otros fármacos útiles en estos momentos de la enfermedad.

En caso de tratamiento con hormonoterapia los IA de tercera generación son útiles tras progresión de la enfermedad a TAM (anastrozol, letrozol y exemestano), pudiendo cruzarse los tratamientos tras la progresión a alguno de ellos y la utilización de un antagonista puro sin efecto agonista, como el fulvestrant.

2. JUSTIFICACIÓN

El uso correcto de los medicamentos se ha convertido en los últimos años en nuestro país en uno de los temas más debatidos en el entorno sanitario. Debido a la necesidad de considerar el uso de medicamentos un aspecto relevante en salud pública, aparece el concepto de calidad de la prescripción que implica maximizar la efectividad y minimizar los riesgos y los costes, respetando la opinión de los pacientes. Su evaluación no es fácil, a pesar de ello, desde los sistemas de salud se emiten juicios sobre la calidad y la adecuación de la prescripción mediante la utilización de indicadores¹³¹⁻¹³⁵.

Dentro del SSPA se ha desarrollado un modelo de Gestión por Procesos. La Gestión por Procesos Asistenciales Integrados constituye una estrategia central para la mejora de la calidad, siendo una herramienta con la que se analizan los diversos componentes que intervienen en la prestación sanitaria, para ordenar los diferentes flujos de trabajo e integrar el conocimiento actualizado intentando disminuir la variabilidad de las actuaciones de los profesionales hasta lograr un grado de homogeneidad razonable¹²⁶.

Asimismo, los protocolos de la SEGO pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema, siendo además los primeros protocolos de la especialidad reconocidos a nivel europeo¹²⁹.

Por otra parte, se conoce que la relación entre la adecuación del tratamiento farmacológico a las guías de práctica clínica (GPC) de cáncer de mama y efectividad es controvertida y algunos estudios¹³⁶ sugieren que la adecuación a las recomendaciones de las GPC para la terapia del cáncer de mama no está ligado claramente con un incremento en la supervivencia.

Encaminado a la mejora continua de la calidad, este trabajo pretende estudiar la calidad de la prescripción en cuanto al grado de adecuación a las recomendaciones del tratamiento quimioterapéutico del PAI de cáncer de mama y a los protocolos de la SEGO. Este estudio ayuda a valorar si en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) se tienen en cuenta estos protocolos en el momento de prescribir los tratamientos y en caso negativo, se analiza qué motivos desvían el cumplimiento de dichos estándares.

Asimismo, este trabajo pretende comprobar la relación que existe entre adecuación a las GPC y supervivencia.

Debido a la frecuencia de reacciones adversas (RA) a los fármacos citostáticos que se describen en la bibliografía, resulta interesante hacer un estudio de las mismas en el ámbito hospitalario y plantear si la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO conlleva a una disminución de la toxicidad inducida por quimioterapia en los pacientes.

Por otro lado, dado que el cáncer de mama genera un importante gasto sanitario, se quiere estudiar si el hecho de recibir un tratamiento quimioterapéutico que sigue las directrices del PAI y/o de la SEGO supone un ahorro para el sistema sanitario.

Se realiza un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en 2.006 y que fueron tratadas con quimioterapia a partir del 1 de enero del 2.006 en el HUVN, analizando, en función de la adecuación a los protocolos, la efectividad, seguridad y coste de los tratamientos prescritos. Se hace un seguimiento de estos pacientes hasta el 31 de diciembre del 2.010.

Ambos protocolos fueron publicados en 2.005, por lo que se deja un margen de un año para que los profesionales sanitarios pudieran adaptarse a las recomendaciones recogidas en dichos consensos.

3. OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Analizar el grado de adecuación de las prescripciones de quimioterapia al PAI de cáncer de mama y a los protocolos de la SEGO.
2. Analizar las causas de no adecuación de las prescripciones a las recomendaciones establecidas.
3. Comparar la supervivencia global en función de la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO.

Objetivos secundarios

4. Analizar los esquemas de quimioterapia empleados en el tratamiento de cáncer de mama en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
5. Estudiar la influencia de los factores pronósticos en la supervivencia global.
6. Evaluar la seguridad de la quimioterapia empleada en función de la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO.
7. Realizar una evaluación económica de la quimioterapia empleada según la adecuación al PAI y a los protocolos de la SEGO.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo descriptivo con componentes analíticos.

4.2. ÁMBITO TEMPORAL

El periodo de estudio comprende del 1 de enero de 2.006 al 31 de diciembre de 2.010.

4.3. ÁMBITO ESPACIAL

El estudio fue realizado en el HUVN de Granada.

El HUVN es un complejo hospitalario de tercer nivel constituido por siete centros asistenciales y un edificio administrativo organizado espacialmente en cuatro grandes áreas:

- Recinto Caleta: Hospital General, Hospital Materno Infantil, Edificio de Gobierno y Centro de Consultas Externas Licinio de la Fuente.
- Recinto Cartuja: Hospital de Rehabilitación y Traumatología, Centro Periférico de Especialidades de Cartuja.
- Recinto San Juan de Dios: Hospital San Juan de Dios.
- Comunidad Terapéutica de Granada Norte.

El hospital da cobertura al área norte de la provincia, con una población de derecho de 439.035 personas. Atiende más de 900.000 pacientes al año y es referencia del SSPA en la provincia de Granada y para las provincias de Jaén y Almería. Constituye referencia a nivel de nuestra Comunidad Autónoma en distintas áreas de conocimiento, lo que hace que la población de hecho sea mayor por el ejercicio del decreto de libre elección de centro¹³⁷.

El HUVN, de acuerdo a su nivel asistencial de hospital de tercer nivel dispone de una cartera de servicios de alta complejidad. Ésta puede consultarse en la Tabla 9.

Tabla 9. Cartera de servicios del HUVN. Figuran en *itálica* los servicios de referencia regional¹³⁷.

Análisis Clínicos e Inmunología	Microbiología y Parasitología
Anatomía Patológica	Nefrología
Angiología y Cirugía Vascul ar	<i>Neumología</i>
Anestesia y Reanimación	Neurocirugía
Aparato Digestivo	Neurología
<i>Cirugía Cardiovascular</i>	Neurofisiología Clínica
Cirugía General	Nutrición Clínica y Dietética
<i>Cirugía Oral y Maxilofacial</i>	Obstetricia y Ginecología
<i>Cirugía Pediátrica</i>	Oftalmología
<i>Cirugía Plástica y Reparadora</i>	Oncología Médica
<i>Cirugía Torácica</i>	Oncología Radioterápica
Cuidados Críticos y Urgencias	Otorrinolaringología
Dermatología	Pediatría
Diagnóstico por la Imagen	<i>Rehabilitación</i>
Endocrinología	Reumatología
Farmacia Hospitalaria	Salud Mental de Agudos
Física y Protección Radiológica	Salud Mental Comunidad Terapéutica
Hematología y Hemoterapia	Urología
Medicina Interna	Traumatología y Cirugía Ortopédica
<i>Medicina Nuclear</i>	
Medicina Preventiva	

El hospital tiene una de las mayores tasas de frecuentación de urgencias de toda la Comunidad Autónoma. Siendo de 5,91 por cada 1.000 habitantes. El porcentaje de urgencias que ingresan es bajo, un 8,07%. Los ingresos desde urgencias suponen un 47,91% del total de ingresos del Hospital. El Hospital dispone de 1.200 camas instaladas, es decir 2,73 camas por cada 1.000 habitantes. La estancia media actual es de 6,22 días¹³⁷.

4.4. MUESTRA DE ESTUDIO

Selección de la muestra

La población de estudio fue constituida por todos los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en 2.006 y que fueron tratadas con quimioterapia y terapia biológica a partir del 1 de enero de 2.006 en el HUVN. Se hizo seguimiento de estos pacientes hasta el 31 de diciembre de 2.010.

Procedimiento de muestreo

El Servicio de Documentación del HUVN seleccionó todos los episodios del año 2.006 cuya variable “diagnóstico principal” o “diagnóstico secundario” se habían codificado, según la Clasificación Internacional de Enfermedades Novena Revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC)¹³⁸ con los dígitos 217 (neoplasia benigna de mama), 174 (neoplasia maligna de la mama femenina, engloba los siguientes códigos: 174.0 pezón y areola, 174.1 porción central, 174.2 cuadrante súpero-interno, 174.3 cuadrante ínfero-interno, 174.4 cuadrante súpero-externo, 174.5 cuadrante ínfero-externo, 174.6 prolongación axilar, 174.8 otros sitios específicos de la mama femenina y 174.9 mama parte no especificada); y 175 (neoplasia maligna de la mama masculina, engloba los siguientes códigos: 175.0 pezón y areola y 175.9 otros sitios o sitios no especificados de la mama masculina).

La CIE-9-MC está diseñada para clasificar los datos sobre morbilidad y mortalidad recogidos con fines estadísticos y para la clasificación de las historias clínicas por enfermedades y operaciones, con objeto de facilitar el almacenamiento y recuperación de dichos datos¹³⁹.

Para utilizar la CIE-9MC es imprescindible conocer y aplicar la normativa de codificación vigente, publicada por las organizaciones responsables de los registros clínico-asistenciales. En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo y las Consejerías de Sanidad de varias Comunidades Autónomas publican regularmente normas de indexación y codificación para el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los centros asistenciales¹³⁹.

La codificación sigue un sistema de categorías numéricas que han sido asignadas a las enfermedades de acuerdo con unos criterios establecidos previamente. En la CIE-9-MC cada capítulo está dividido en categorías o secciones a las que se asigna un código de 3 dígitos. Dentro de cada categoría existen diferentes subcategorías que añaden al código el cuarto dígito, y en ocasiones, subclasificaciones que añaden el quinto dígito¹³⁹.

Para limitar la muestra de pacientes facilitada por el Servicio de Documentación, a través de la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia del HUVN se seleccionaron los pacientes que empezaron a recibir quimioterapia y terapia biológica a partir del 1 de enero de 2.006, ya que todas las preparaciones de medicamentos citostáticos están centralizadas en la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia.

4.5. VARIABLES DE ESTUDIO

➤ VARIABLES INDEPENDIENTES

❖ Variables demográficas

- Sexo: variable categórica nominal que toma los valores Hombre/Mujer
- Edad (a la fecha de diagnóstico): variable cuantitativa continua.
- Nuliparidad: variable categórica nominal que toma los valores Si/No
- Edad de la menarquia: variable cuantitativa continua.
- Edad de la menopausia: variable cuantitativa continua.
- Antecedentes familiares de cáncer de mama: variable categórica nominal que toma los valores Si/No.
- Antecedentes familiares de otros tipos de cáncer: variable categórica nominal que toma los valores Si/No.

- Antecedentes de lesiones mamarias no neoplásicas: variable categórica nominal que toma los valores Si/No.

❖ Variables relativas a la enfermedad

- Afectación ganglionar: variable categórica nominal que toma los valores Si/No.
- Expresión de RE: variable categórica nominal que toma los valores positivo (+)/ negativo (-).
- Expresión de RP: variable categórica nominal que toma los valores +/-.
- Expresión HER2: variable categórica nominal que toma los valores +/-.
- Expresión del antígeno Ki67: variable categórica nominal que toma los valores +/-.
- Expresión del oncogén p53: variable categórica nominal que toma los valores +/-.
- Estadio (clasificación TNM): variable categórica ordinal que toma los valores:
 - Estadio 0: Tis N0 M0
 - Estadio I : T1 N0 M0
 - Estadio IIA: T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0
 - Estadio IIB: T2 N1 M0, T3 N0 M0
 - Estadio IIIA: T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0
 - Estadio IIIB: T4 cualquier N M0, cualquier T N3 M0
 - Estadio IV: cualquier T cualquier N M1
- Tamaño del tumor (en cm): variable cuantitativa continua.

- Grado histológico: variable categórica ordinal que toma los valores:
 - Grado I: bajo grado
 - Grado II: grado moderado
 - Grado III: alto grado

- Tipo histopatológico: variable categórica ordinal que toma los valores:
 - Carcinoma *in situ* (no invasivo): LCIS y DCIS.
 - Carcinoma invasivo ductal (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma invasivo tubular, mucinoso, papilar o medular).
 - Carcinoma invasivo lobulillar.

- Categoría de riesgo de los pacientes (según Consenso de Saint Gallen 2.005¹³⁰): variable categórica ordinal que toma los valores:
 - Bajo riesgo
 - Riesgo intermedio
 - Alto riesgo

❖ Variables relativas al tratamiento

- Tratamiento prescrito: variable categórica nominal que toma los valores de todas las posibles combinaciones de los fármacos citostáticos.

- Tratamiento quimioterápico que produce la toxicidad: variable categórica nominal que toma los valores de todas las posibles combinaciones de fármacos citostáticos.

- Número de ingresos por toxicidad a la quimioterapia: variable cuantitativa discreta.

- Número de RA por quimioterapia: variable cuantitativa discreta.

- Tipo de reacción adversa: variable categórica ordinal. Para la valoración del tipo de toxicidad se siguen los Criterios de Toxicidad Común del NCI-CTCAE vs 3.0.¹⁴⁰ (Tabla 10).

Tabla 10. Categoría de los efectos adversos definidos en la clasificación CTCE v3.0. Muestra las 28 categorías de efectos adversos basándose en aspectos fisiopatológicos y anatómicos.

Alergia/Inmunología	Infección
Auditivo	Linfática
Sangre/Médula ósea	Metabólica
Cardiovascular (arritmias)	Musculoesquelética y tejidos blandos
Cardiovascular (general)	Neurológica
Coagulación	Ocular/Visual
Síntomas constitucionales	Dolor
Muerte	Pulmonar
Dermatología/Piel	Renal/Genitourinaria
Endocrino	Cánceres secundarios
Gastrointestinal	Función sexual/reproductiva
Crecimiento y desarrollo	Cirugía daño intraoperatorio
Hemorragia	Síndromes
Función hepática y pancreática	Vascular

❖ Variables económicas

- Coste total por paciente del tratamiento quimioterapéutico intravenoso según el PVL: variable cuantitativa continua.

Se calcula la mediana del coste total por paciente en función de la adecuación global a ambos protocolos y según subgrupos de tratamiento (neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis).

➤ **VARIABLES DEPENDIENTES**

❖ Adecuación al PAI: variable categórica nominal que toma los valores Si/No

- ✓ Sí: cumplimiento de todas las recomendaciones en relación a la indicación, características del paciente, esquema, dosis, frecuencia de

ciclos y número de ciclos, en cuanto a tratamiento quimioterápico se refiere.

- ✓ No: incumplimiento de una o más recomendaciones en relación a la indicación, características del paciente, esquema, dosis, frecuencia de ciclos y número de ciclos, en cuanto a tratamiento quimioterápico se refiere.

Se evalúa el grado de adecuación global y por subgrupos según tratamiento en neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis.

- ❖ Adecuación a los protocolos de la SEGO: variable categórica nominal que toma los valores Si/No.

- ✓ Sí: cumplimiento de todas las recomendaciones en relación a la indicación, características del paciente, esquema, dosis, frecuencia de ciclos y número de ciclos, en cuanto a tratamiento quimioterápico se refiere.

- ✓ No: incumplimiento de una o más recomendaciones en relación a la indicación, características del paciente, esquema, dosis, frecuencia de ciclos y número de ciclos, en cuanto a tratamiento quimioterápico se refiere.

Se evalúa el grado de adecuación global y por subgrupos según tratamiento en neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis.

- ❖ Causas de no adecuación al PAI: variable categórica ordinal que toma los valores:

- ✓ Indicación
- ✓ Características del paciente
- ✓ Esquema
- ✓ Dosis
- ✓ Número de ciclos
- ✓ Frecuencia de ciclos

- ❖ Causas de no adecuación a la SEGO: variable categórica ordinal que toma los valores:
 - ✓ Indicación
 - ✓ Características del paciente
 - ✓ Esquema
 - ✓ Dosis
 - ✓ Número de ciclos
 - ✓ Frecuencia de ciclos

- ❖ Supervivencia global a fecha fin de estudio (calculada en función de la diferencia entre la fecha *exitus* y la fecha de diagnóstico): variable cuantitativa continua.
 - ✓ Se expresa como tasa de supervivencia global (porcentaje de pacientes que a los cinco años del diagnóstico de la enfermedad siguen vivos) en todos los casos y como mediana de supervivencia (tiempo medido en meses desde el diagnóstico en el que siguen vivos el 50% de los pacientes) siempre que sea posible.

4.6. FUENTES DE INFORMACIÓN

➤ **Historia Clínica Digital**

El acceso a historia clínica digital de los pacientes se realiza desde la aplicación informática Estación Clínica.

Mediante identificación (usuario y clave) del personal sanitario se pueden consultar las historias clínicas digitales de los pacientes.

Al acceder a la historia clínica digital aparece un árbol ramificado con el histórico del paciente (Figura 3), ordenado cronológicamente:

- Ramificación ingreso en planta

- Ramificación estancia en urgencias
- Ramificación pruebas diagnósticas

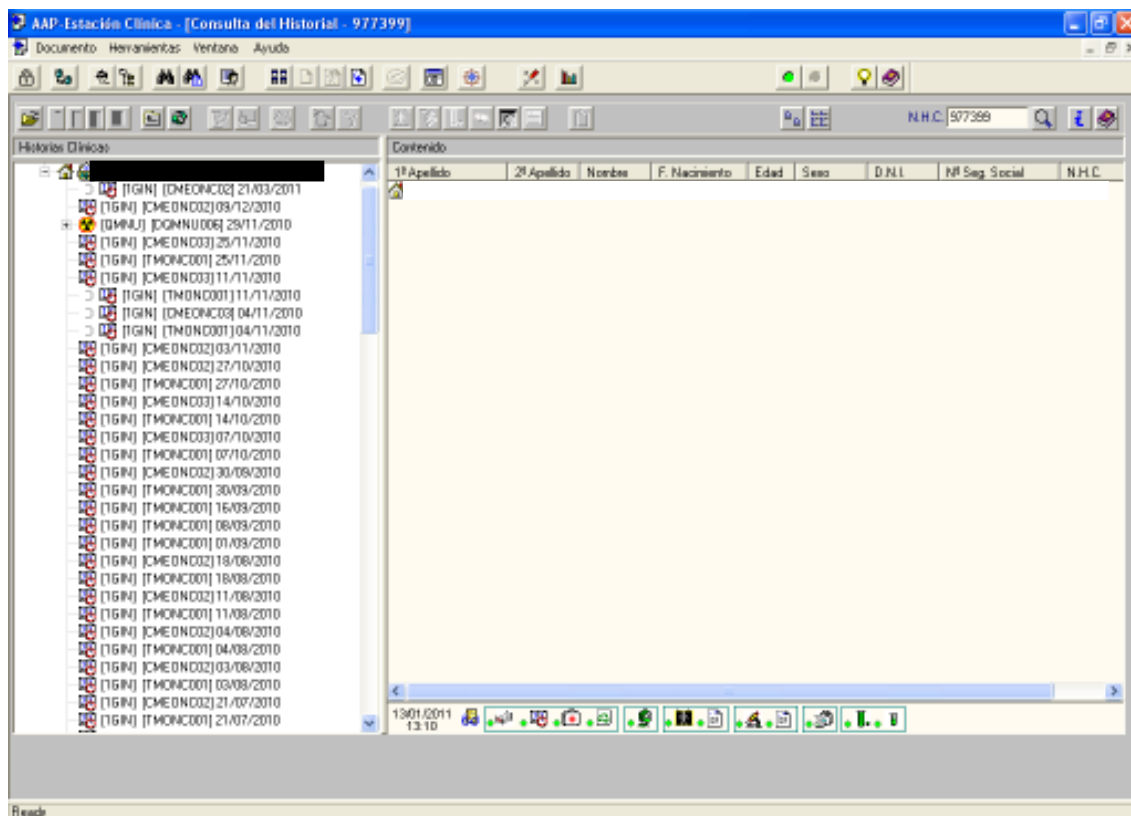


Figura 3. Estación Clínica, ejemplo de árbol ramificado con el histórico cronológico de un paciente.

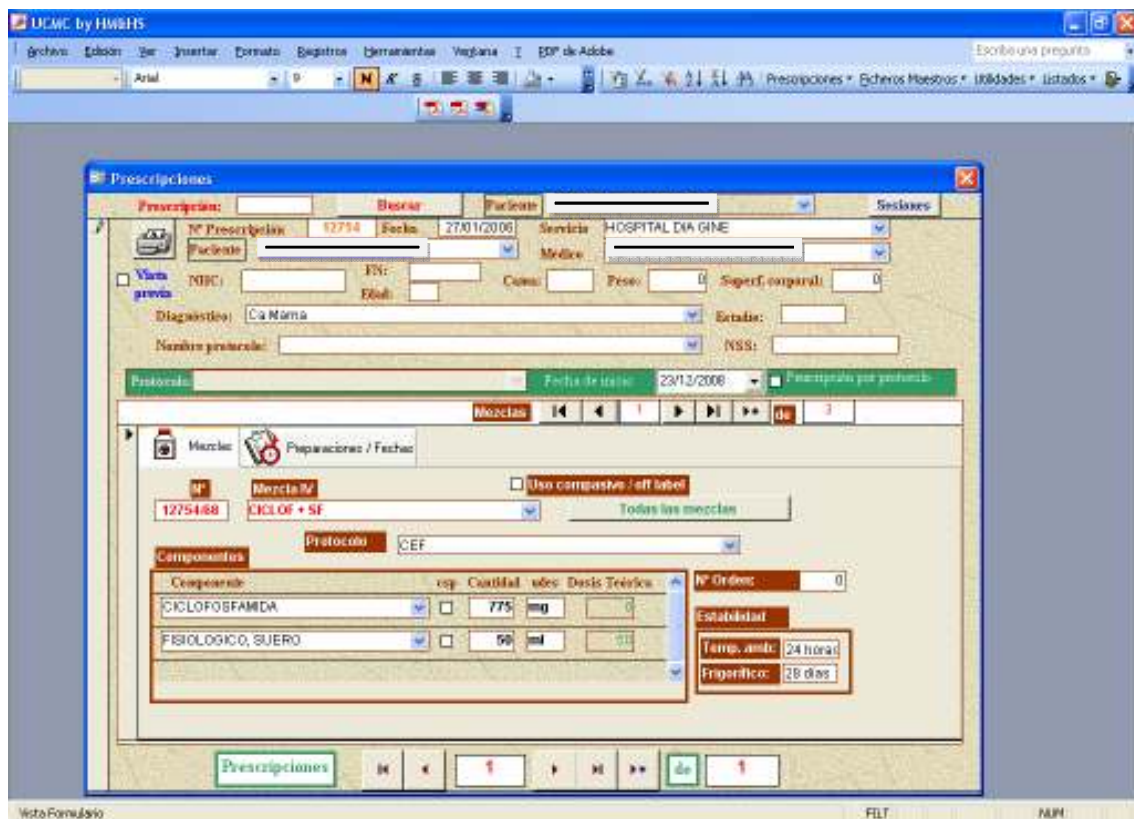
➤ Historia Clínica Manual

Todos los registros en papel que se realizan a lo largo de la estancia hospitalaria del paciente se conoce como historia clínica manual. Ésta se puede consultar en el Archivo del Servicio de Documentación en el Hospital Materno Infantil de HUVN.

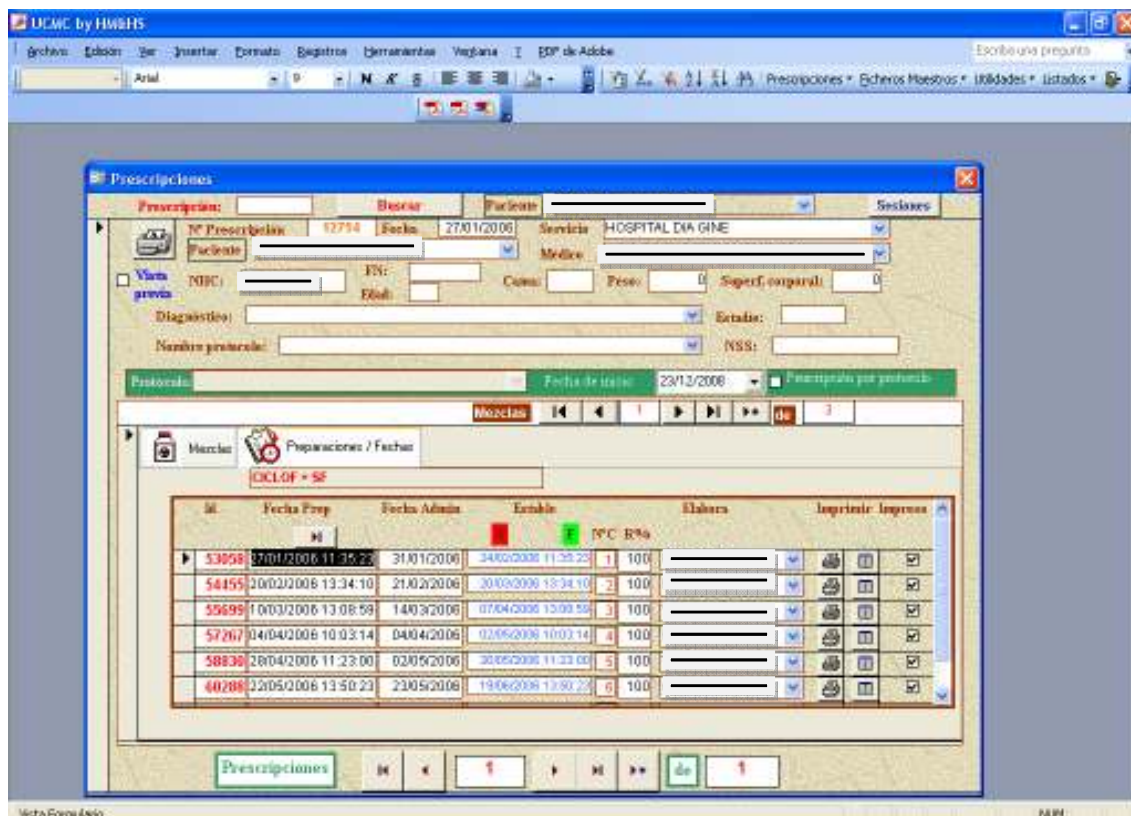
En este tipo de historias se obtienen los datos que no aparecen registrados en las historias clínicas digitales.

➤ **Base de Datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia**

Se trata de una base de datos Microsoft Acces® donde quedan registradas todas las preparaciones de mezclas citostáticas, por lo que conociendo los datos del paciente se puede tener acceso a su historia farmacológica (quimioterápico o terapia biológica preparada, tipo de diluyente, estabilidad de la preparación, dosis, número y frecuencia de ciclos y fechas de administración) (Figuras 4 y 5).



Figuras 4. Base de Datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia. Datos referentes al tratamiento quimioterápico recibido por un paciente.



Figuras 5. Base de Datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia. Datos referentes a la pauta del tratamiento quimioterápico recibido por un paciente.

➤ **Registro del Instituto Nacional del Cáncer**

A través de esta institución se obtuvieron las fechas de *exitus* de los pacientes fallecidos de la muestra, a fecha 31 de diciembre de 2.010.

➤ **Programa de Gestión Clínica HPISC- Versión 3.12 Hewlett-Packard Española**
®

En este programa se pueden consultar los PVL de los fármacos citostáticos, la fecha de alta del fármaco, laboratorio que lo suministra, ofertas y bonificaciones del proveedor (Figura 6).

Los PVL de los medicamentos citostáticos del estudio se consultaron con fecha 1 de enero de 2.006.

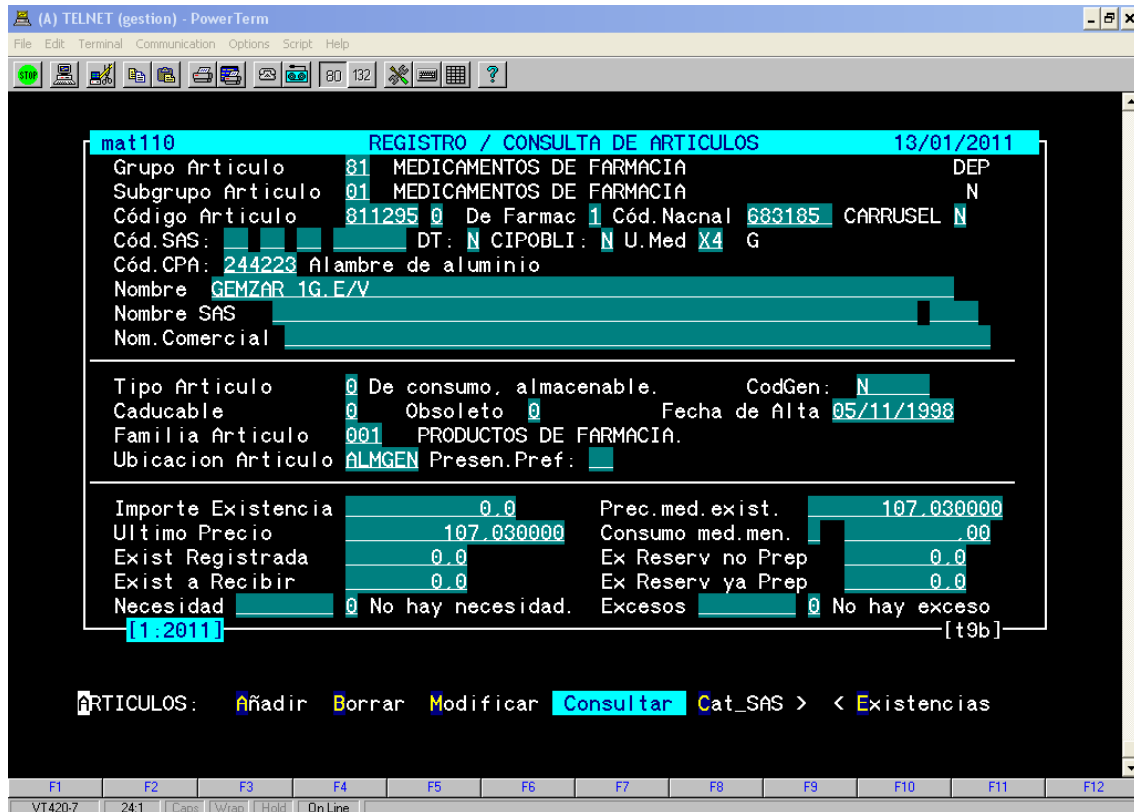


Figura 6. Programa de Gestión Clínica HPISC- Versión 3.12 Hewlett-Packard Española ©: ficha de medicamento citostático.

El coste por vial y por mg de principio activo de los citostáticos empleados se recoge en la Tabla 11.

Tabla 11. Coste de los fármacos citostáticos administrados en el estudio. Muestra el coste expresado como PVL+IVA tanto del vial completo como por mg de principio activo.

Código Nacional	citostático	principio activo (pa)	mg pa vial	PVL+IVA vial (€)	PVL+IVA /mg pa (€)
717777	Taxol®	paclitaxel	300	358,84	1,19
679696	Taxotere®	docetaxel	80	568,04	7,10
658039	Doxorubicina Ferrer Farma®	doxorubicina	50	12,9	0,26
615898	Fluorouracil 50 mg/ml 100 ml Valeant Iberica®	5-Fluouracilo	5000	10,57	0,00
972117	Metotrexato Mylan Pharmaceuticals®	metotrexato	50	3,14	0,06
683185	Gemzar®	gemcitabina	1000	107,02	0,11
669382	Navelbine®	vinorelbina	50	76,39	1,53
650603	Avastin®	bevacizumab	400	1323,80	3,31
658930	Carboplatino Pfizer®	carboplatino	450	26,94	0,059
903674	Herceptin®	trastuzumab	150	633,04	4,22
674127	Caelix®	doxorubicina liposomal	20	384,65	19,23
755504	Genoxal®	ciclofosfamida	1000	3,57	0,00
647123	Farmorubicina®	epirubicina	50	59,37	1,19

4.7. METODOLOGÍA DE TRABAJO

Se elaboró una hoja de recogida de datos en el programa Microsoft Excell® que se alimentó a partir de los datos extraídos de las fuentes de información. Estos valores sirvieron posteriormente para el análisis estadístico llevado a cabo por la Unidad de Apoyo Metodológico de la Subdirección de Investigación y Docencia del HUVN.

Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se analizó:

- La concordancia entre las recomendaciones postuladas en el PAI de cáncer de mama y en los protocolos de la SEGO y la práctica clínica. Se definió

adecuación como el cumplimiento del 100% de las recomendaciones en relación a la indicación, características del paciente, esquema, dosis, frecuencia del ciclo y número de ciclos.

- Eficacia del tratamiento: tasa y/o mediana de SG a los cinco años.
- Seguridad del tratamiento: número de ingresos, número y tipo de RA registradas debidas a la quimioterapia empleada.
- Coste del tratamiento: coste global del tratamiento farmacológico intravenoso recibido (quimioterapia o terapia biológica).

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de variables estudiadas, calculando para las cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión, para las cualitativas frecuencias absolutas y relativas.

La normalidad de las variables se comprobó con el test de Shapiro Wilks. Para contrastar si existían diferencias en cuanto a las variables entre los grupos adecuación/no adecuación, se utilizó el test t de Student para las variables numéricas y Mann-Whitney en aquellas que no cumplieron la hipótesis de normalidad. Para las cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson, y Fisher en los casos de tablas 2x2 en las que el porcentaje de frecuencias esperadas menores de 5 fue superior al 20%.

Se hizo un análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, con el estadístico de contraste log-Rank para estudiar las posibles diferencias en la supervivencia por grupos.

Para todos los análisis se consideró significativo un valor $p < 0.05$. El software utilizado fue el SPSS 15.0 para Windows.

4.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo la evidencia de la que se dispone es limitada, debido a que está sujeta a la calidad de la información que se haya recogido y que no depende del investigador. De este modo, se facilita la aparición de sesgos (de información, de selección, de confusión) debidos a la dificultad de recogida y calidad de la información.

El hecho de que la principal fuente de información sea la historia clínica es una limitación del estudio, ya que puede no reflejar adecuadamente la realidad de la asistencia sanitaria, existiendo un sesgo de infrarregistro¹³¹⁻¹³⁵.

Por otra parte, no se ha recogido información sobre tratamientos hormonales, tan importantes en algunos grupos de pacientes, especialmente en los de edad avanzada¹⁴¹.

Además, debe tenerse en cuenta que el cálculo de costes se ha realizado utilizando el PVL. Éste no tiene por qué reflejar estrictamente la realidad, pues el coste final de los medicamentos depende de las políticas de compras de los centros¹⁴¹.

Asimismo, en el coste de los tratamientos quimioterápicos no se han calculado los costes indirectos. Tampoco se ha calculado el coste de los anticancerosos orales, debido a la pérdida de datos como la dosis y número de ciclos de estos tratamientos en la historia clínica, ya que a fecha de estudio, la mayoría de los tratamientos no eran dispensados o administrados en el hospital.

Para este estudio se pretende expresar la SG como tasa de supervivencia y como mediana de supervivencia. Sin embargo en algunos casos no se ha alcanzado la mediana de supervivencia, lo que supone otra limitación en este estudio.

Por otro lado, hubiese sido interesante calcular la SLP, sin embargo este parámetro no siempre se refleja en la historia clínica, porque los plazos de revisión del paciente mediante los procedimientos diagnósticos establecidos, a diferencia de los ensayos clínicos pivotaes, no son exhaustivos.

4.10. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

Este estudio ha sido diseñado de acuerdo con la declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica y la normativa legal vigente. Los investigadores y profesionales sanitarios, relacionados con el estudio, se comprometen a garantizar la confidencialidad de los datos.

La información registrada en formato papel y electrónico es empleada únicamente para los objetivos del presente estudio.

Este proyecto cuenta con la aprobación del Comité Ético e Investigación Sanitaria del HUVN.

5. RESULTADOS

En primer lugar se presentan las características basales de la muestra de estudio y posteriormente, los resultados por objetivos.

5.1. TAMAÑO MUESTRAL

Durante el año 2.006 un total de 179 pacientes fueron diagnosticados de cáncer de mama en el HUVN de Granada.

De estos 179 pacientes, 48 fueron excluidos del estudio porque no eran candidatos para recibir tratamiento con quimioterapia, o bien comenzaron o continuaron el tratamiento en otro centro.

Se incluyeron un total de 131 pacientes que recibieron un total de 189 tratamientos. Se entiende como tratamiento, el esquema quimioterápico administrado al paciente, ya sea un agente quimioterápico (o anticuerpo monoclonal) en monoterapia o en combinación con otro o varios agentes quimioterápicos (o anticuerpos monoclonales).

5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

Edad y sexo

Del total de pacientes incluidos 130 eran mujeres (99,2%) y 1 hombre (0,8%). La distribución de la edad se muestra en las Tablas 12 y 13.

Tabla 12. Distribución de la variable cuantitativa *edad*. Se muestra media, valores máximos y mínimos y desviación típica obtenida.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
EDAD	130	20,00	79,00	53,31	11,95

Tabla 13. Distribución de la variable cuantitativa *edad* en diferentes grupos. Se muestra el número de pacientes y porcentaje agrupados por diferentes grupos de edad.

Grupos de edad		N	Porcentaje
Válidos	≤35	3	2,3
	36-45	34	26,0
	46-55	41	31,3
	56-65	28	21,4
	66-75	19	14,5
	> 75	5	3,8
	Total	130	99,2
Perdidos	Sistema	1	0,8
Total		131	100,0

Factores de riesgo de cáncer de mama

Además del sexo femenino y la edad avanzada, recogidos en el apartado anterior, el 16% de las mujeres eran nulíparas, el 52,7% eran postmenopáusicas, el 26,7% tuvieron antecedentes familiares de cáncer de mama, el 29,8% tuvieron antecedentes familiares de otro tipo de cáncer y el 7,6% tuvieron lesiones mamarias no neoplásicas (Tablas 14 a 19).

Tabla 14. Distribución de la *nuliparidad* en la población de estudio.

NULIPARIDAD		N	Porcentaje
Válidos	no	96	73,3
	si	21	16,0
	Total	117	89,3
Perdidos		14	10,7
Total		131	100,0

Tabla 15. Distribución del *estado pre/postmenopausia* en la población de estudio.

PRE/POSTMENOPAUSIA		N	Porcentaje
Válidos	NP*	1	0,8
	post	69	52,7
	pre	59	45,0
	Total	129	98,5
Perdidos		2	1,5
Total		131	100,0

*NP (no procede): paciente varón de la muestra.

Tabla 16. Valores de media, desviación típica, mínimo y máximo de la edad de la *menarquia* y la edad de la *menopausia* en la población de estudio.

EDAD MENARQUIA/MENOPAUSIA	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
EDAD MENARQUIA	120	9,00	17,00	12,84	1,44
EDAD MENOPAUSIA	68	37	60	49.98	4,29

Tabla 17. Distribución de los *antecedentes familiares de cáncer de mama* en la población de estudio.

ANTECEDENTES FAMILILARES	N	Porcentaje
Válidos no	93	71,0
si	35	26,7
Total	128	97,7
Perdidos	3	2,3
Total	131	100,0

Tabla 18. Distribución de los *antecedentes familiares de otros tipos de cáncer* en la población de estudio.

ANTECEDENTES OTROS TIPOS DE CÁNCER	N	Porcentaje
Válidos no	90	68,7
si	39	29,8
Total	129	98,5
Perdidos	2	1,5
Total	131	100,0

Tabla 19. Distribución de los *antecedentes de lesiones benignas* en la población de estudio.

ANTECEDENTES LESIONES BENIGNAS		N	Porcentaje
Válidos	no	119	90,8
	si	10	7,6
	Total	129	98,5
Perdidos		2	1,5
Total		131	100,0

Factores pronósticos de cáncer de mama

El 48,9% de los pacientes presentaron afectación ganglionar; el 48,9% tuvo un tamaño tumoral >2 y ≤ 5 cm; el 74% presentó un tipo histopatológico ductal infiltrante; el grado histológico más frecuente fue el III (45,8%); el estadio tumoral IIA fue el más frecuente (34,4%); el 28,2% expresó el receptor HER2; el 93,1% expresó el marcador Ki67; el 62,6% y 64,1% de los pacientes expresaron los receptores hormonales RE y RP, respectivamente; el 44,3% expresó el oncogén P53; la mayoría de los pacientes presentaron una categoría de riesgo intermedio (63,4%), según el Consenso de Saint Gallen de 2005.

La distribución de los factores pronósticos se muestran en las Tablas 20 a 30.

Tabla 20. Distribución de la *afectación ganglionar* en la población de estudio.

AFECTACIÓN GANGLIONAR		N	Porcentaje
Válidos	no	66	50,4
	si	64	48,9
	Total	130	99,2
Perdidos		1	0,8
Total		131	100,0

Tabla 21. Distribución del *tamaño del tumor* en la población de estudio.

TAMAÑO DEL TUMOR*		N	Porcentaje
Válidos	T1	41	31,3
	T2	64	48,9
	T3	14	10,7
	T4	10	7,6
	Total	129	98,5
Perdidos	Sistema	2	1,5
Total		131	100,0

* T1: ≤ 2 cm; T2: > 2 cm y ≤ 5 cm; T3: > 5 cm; T4: tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel.

Tabla 22. Distribución del *tipo histopatológico* en la población de estudio.

TIPO HISTOPATOLÓGICO		N	Porcentaje
Válidos	carcinoma indiferenciado	1	0,8
	coloide mucinoso	1	0,8
	ductal infiltrante	97	74,0
	infiltrante patrón mixto	3	2,3
	inflamatorio	5	3,8
	lobulillar infiltrante	23	17,6
	Total	130	99,2
	Perdidos	1	0,8
Total	131	100,0	

Tabla 23. Distribución del *grado histológico* en la población de estudio.

GRADO HISTOLÓGICO		N	Porcentaje
Válidos	I	13	9,9
	II	34	26,0
	III	60	45,8
	Total	107	81,7
Perdidos		24	18,3
Total		131	100,0

Tabla 24. Distribución del *estadio tumoral* en la población de estudio.

ESTADIO TUMORAL		N	Porcentaje
Válidos	I	20	15,3
	IIA	45	34,4
	IIB	23	17,3
	IIIA	18	13,7
	IIIB	16	12,2
	IV	8	6,1
	Total	130	99,2
Perdidos		1	,8
Total		131	100,0

Tabla 25. Distribución del *receptor HER2* en la población de estudio.

HER2		N	Porcentaje
Válidos	no	90	68,7
	si	37	28,2
	Total	127	96,9
Perdidos		4	3,1
Total		131	100,0

Tabla 26. Distribución del marcador Ki67 en la población de estudio.

Ki67		N	Porcentaje
Válidos	no	2	1,5
	si	122	93,1
	Total	124	94,7
Perdidos		7	5,3
Total		131	100,0

Tabla 27. Distribución del RE en la población de estudio.

RE		N	Porcentaje
Válidos	no	45	34,4
	si	82	62,6
	Total	127	96,9
Perdidos		4	3,1
Total		131	100,0

Tabla 28. Distribución del RP en la población de estudio.

RP		N	Porcentaje
Válidos	no	43	32,8
	si	84	64,1
	Total	127	96,9
Perdidos	1	4	3,1
Total		131	100,0

Tabla 29. Distribución del *marcador p53* en la población de estudio.

P53		N	Porcentaje
Válidos	no	65	49,6
	si	58	44,3
	Total	123	93,9
Perdidos		8	6,1
Total		131	100,0

Tabla 30. Distribución de *categorías de riesgo* según el Consenso de Saint Gallen¹³⁰ en la población de estudio.

CATEGORIAS DE RIESGO		N	Porcentaje
Válidos	A	24	18,3
	B	10	7,6
	I	83	63,4
	no valorable	6	4,6
	NP	8	6,1
	Total	131	100,0

A: alto; B: bajo; I: intermedio; NP: no procede.

5.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS POR OBJETIVOS

5.3.1. ANALIZAR EL GRADO DE ADECUACIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES DE QUIMIOTERAPIA AL PAI DE CÁNCER DE MAMA Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

Los resultados según la adecuación global a las recomendaciones del PAI y de los protocolos de la SEGO se indican en las Tablas 31 y 32, respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 31, el 27% de los tratamientos se adecuaban a las recomendaciones del PAI de cáncer de mama, mientras que el 73% no lo hacían.

El 21,7 % de los tratamientos se adecuaban las recomendaciones de los protocolos de la SEGO, mientras que el 78,3% no lo hacían (Tabla 32).

Tabla 31. Distribución de la adecuación global al PAI.

Adecuación al PAI		N	Porcentaje
Válidos	no	138	73,0
	sí	51	27,0
	Total	189	100,0

Tabla 32. Distribución de la adecuación global a los protocolos de la SEGO.

Adecuación a los protocolos SEGO		N	Porcentaje
Válidos	no	148	78,3
	sí	41	21,7
	Total	189	100,0

En las Tablas 33 y 34 se recoge el grado de adecuación a ambos protocolos según subgrupos de tratamiento: neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis.

En cuanto al grado de adecuación al PAI, la adecuación de los tratamientos de quimioterapia fue del 65,5% en neoadyuvancia, 12% en adyuvancia y 41,9% en metástasis (Tabla 33). Mientras que el grado de adecuación a los protocolos de la SEGO por subgrupos fue del 37,9% en neoadyuvancia, 6% en adyuvancia y 53,5% en metástasis (Tabla 34).

Tabla 33. Distribución de la adecuación al PAI según subgrupos de tratamiento: neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis.

Subgrupos de tratamiento		Adecuación PAI		Total
		no	si	
neoadyuvancia	Recuento	10	19	29
	%	34,5%	65,5%	100,0%
adyuvancia	Recuento	103	14	117
	%	88%	12%	100,0%
metástasis	Recuento	25	18	43
	%	58,1%	41,9%	100,0%
Total	Recuento	138	51	189
	%	73,0%	27,0%	100,0%

Tabla 34. Distribución de la adecuación a los protocolos de la SEGO según subgrupos de tratamiento: neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis.

Subgrupos de tratamiento		Adecuación SEGO		Total
		no	si	
neoadyuvancia	Recuento	18	11	29
	%	62,1%	37,9%	100,0%
adyuvancia	Recuento	110	7	117
	%	94,0%	6,0%	100,0%
metástasis	Recuento	20	23	43
	%	46,5%	53,5%	100,0%
Total	Recuento	148	41	189
	%	78,3%	21,7%	100,0%

5.3.2. ANALIZAR LAS CAUSAS DE NO ADECUACIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES A LAS RECOMENDACIONES ESTABLECIDAS

De los 138 tratamientos que no se ajustaban a las recomendaciones postuladas en el PAI, se identificaron discrepancias en cuanto al esquema (68,1%), la indicación (31,2%) y el número de ciclos (0,7%) (Figura 7).

Según subgrupos, en neoadyuvancia las discrepancias estuvieron relacionadas con el esquema (50%), la indicación (40%) y el número de ciclos (10%); en adyuvancia se relacionaron las discrepancias con el esquema (79,6%) y la indicación (20,4%); y en metástasis estuvieron relacionadas con la indicación (72%) y el esquema (28%) (Tabla 35).

De los 148 tratamientos que no se ajustaban a las recomendaciones postuladas en los protocolos de la SEGO, se identificaron discrepancias en cuanto al esquema (66,9%), la indicación (25,7%) y características del paciente (7,4%) (Figura 7).

Según subgrupos, en neoadyuvancia las discrepancias estuvieron relacionadas con la el esquema (50%), las características del paciente (44,4%) y la indicación (5,6%); en adyuvancia las discrepancias estuvieron relacionadas con el esquema (78,2%), la indicación (19,1%) y las características del paciente (2,7%); y en metástasis estuvieron relacionadas con la indicación (80%) y el esquema (20%) (Tabla 36).

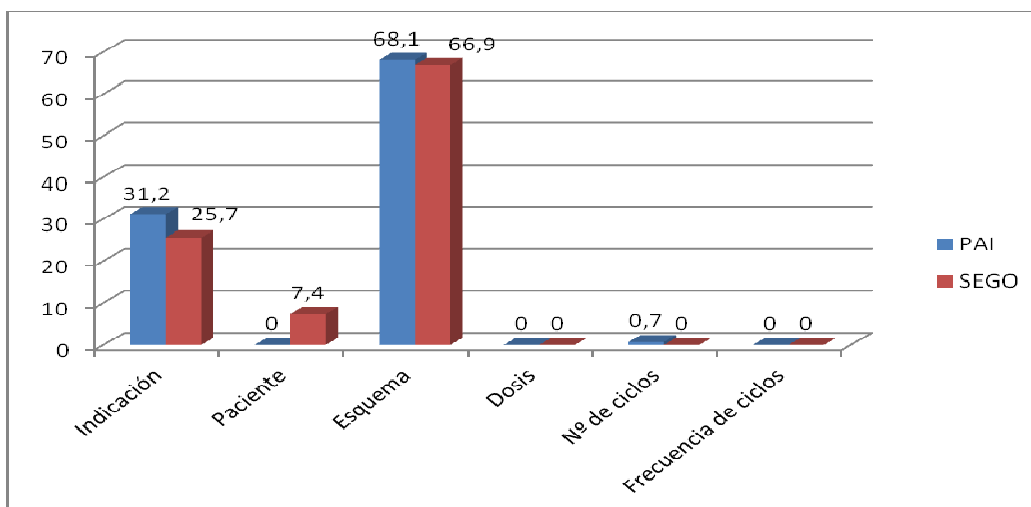


Figura 7. Discrepancias en la adecuación global al PAI y a la SEGO.

Tabla 35. Discrepancias en la adecuación al PAI según subgrupos de tratamiento (adyuvancia, metástasis y neoadyuvancia).

Subgrupo de tratamiento		Discrepancia al PAI			Total
		E	I	N	
neoadyuvancia	Recuento	5	4	1	10
	%	50,0%	40,0%	10,0%	100,0%
adyuvancia	Recuento	82	21	0	103
	%	79,6%	20,4%	0,0%	100,0%
metástasis	Recuento	7	18	0	25
	%	28,0%	72,0%	0,0%	100,0%
Total	Recuento	94	43	1	138
	%	68,1%	31,2%	0,7%	100,0%

E: esquema; I: indicación; N: número de ciclos.

Tabla 36. Discrepancias en la adecuación a los protocolos de la SEGO según subgrupos de tratamiento (adyuvancia, metástasis y neoadyuvancia).

Subgrupo de tratamiento		Discrepancia a los protocolos SEGO			Total
		E	I	P	
neoadyuvancia	Recuento	9	1	8	18
	%	50,0%	5,6%	44,4%	100,0%
adyuvancia	Recuento	86	21	3	110
	%	78,2%	19,1%	2,7%	100,0%
metástasis	Recuento	4	16	0	20
	%	20,0%	80,0%	0,0%	100,0%
Total	Recuento	99	38	11	148
	%	66,9%	25,7%	7,4%	100,0%

E: esquema; I: indicación; P: características del paciente.

5.3.3. COMPARAR LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LA ADECUACIÓN AL PAI Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

La tasa de supervivencia global al año fue del 95,4%, a los dos años del 88,4% y a los cinco años del 80,4%, con una supervivencia global media en meses de 52,31 (49,72-54,89).

La tasa de supervivencia global a los cinco años en función de la adecuación global al PAI, fue del 62,5% en el grupo de “sí adecuación” y del 83,3% en el grupo de “no adecuación”. No se alcanzó la mediana de supervivencia. El estadístico Log-Rank muestra que las diferencias eran significativas ($p=0,030$) (Tabla 37 y Figura 8).

Tabla 37. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación global al PAI.

TOTAL adecuación PAI	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	114	19	95	83,3%
si	16	6	10	62,5%
Global	130	25	105	80,8%

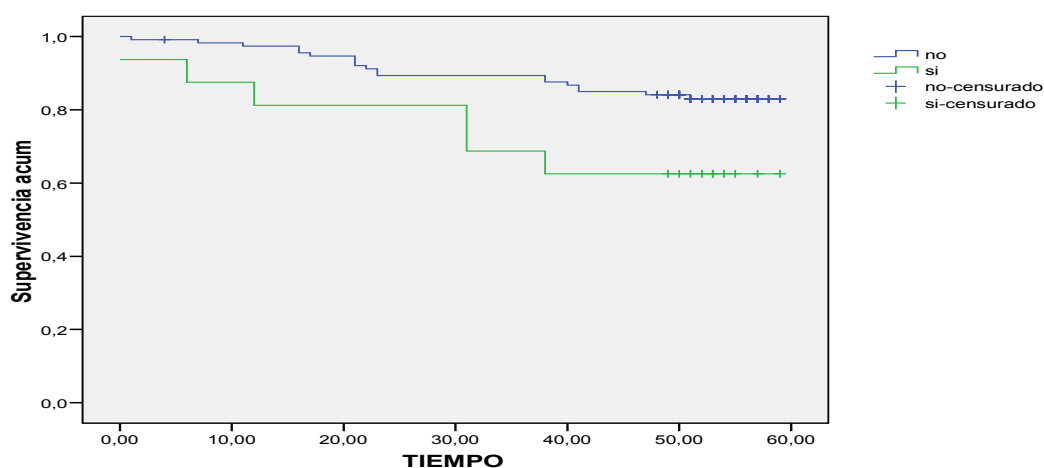


Figura 8. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación global al PAI. Mediana no alcanzada.

La tasa de supervivencia a los cinco años en función de la adecuación global a los protocolos de la SEGO fue del 44,4% en el grupo de “sí adecuación” y de 83,5% en el grupo de “no adecuación”. No se alcanzó la mediana de supervivencia. El estadístico Log-Rank muestra que las diferencias fueron significativas ($p=0,001$) (Tabla 38 y Figura 9).

Tabla 38. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación global a los protocolos de la SEGO.

TOTAL adecuación SEGO	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	121	20	101	83,5%
si	9	5	4	44,4%
Global	130	25	105	80,8%

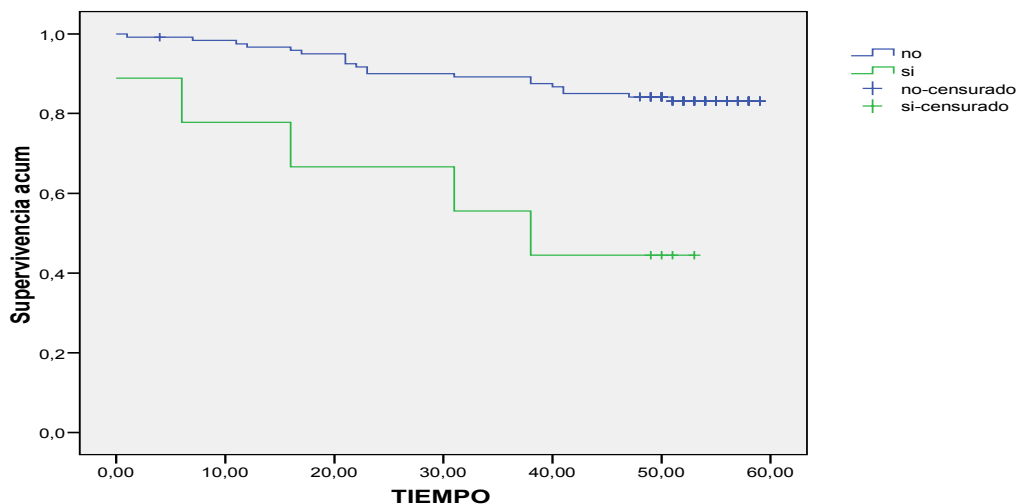


Figura 9. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación global a los protocolos de la SEGO. Mediana no alcanzada.

En el análisis de supervivencia en función de la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia al PAI, la tasa de supervivencia a los cinco años fue del 78,9 % en el grupo de “sí adecuación” y del 60% en el grupo de “no adecuación”, sin diferencias

estadísticamente significativas ($p=0,315$) (Tabla 39 y Figura 10). La tasa de supervivencia en función de la adecuación de neoadyuvancia a los protocolos de la SEGO fue del 72,7% en el grupo de “sí adecuación” y del 72,2% en el grupo de “no adecuación”, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,990$) (Tabla 40 y Figura 11). En ambos casos no fue posible estimar las medianas de supervivencia.

Tabla 39. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia al PAI.

TOTAL NEOADYUVANCIA PAI	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	10	4	6	60,0%
si	19	4	15	78,9%
Global	29	8	21	72,4%

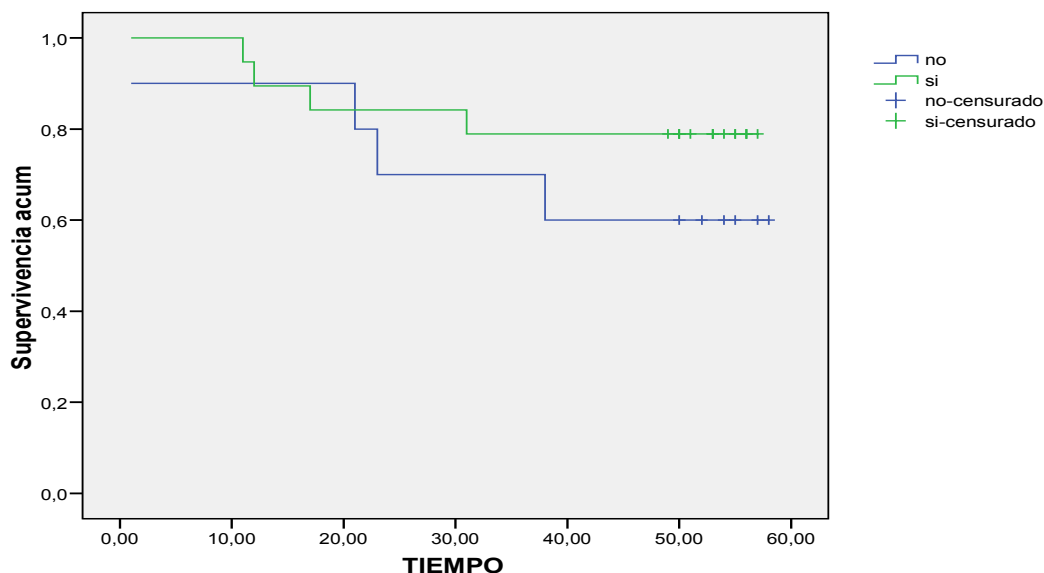


Figura 10. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia al PAI. Mediana no alcanzada.

Tabla 40. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia al los protocolos de la SEGO.

TOTAL NEOADYUVANCIA SEGO	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	18	5	13	72,2%
si	11	3	8	72,7%
Global	29	8	21	72,4%

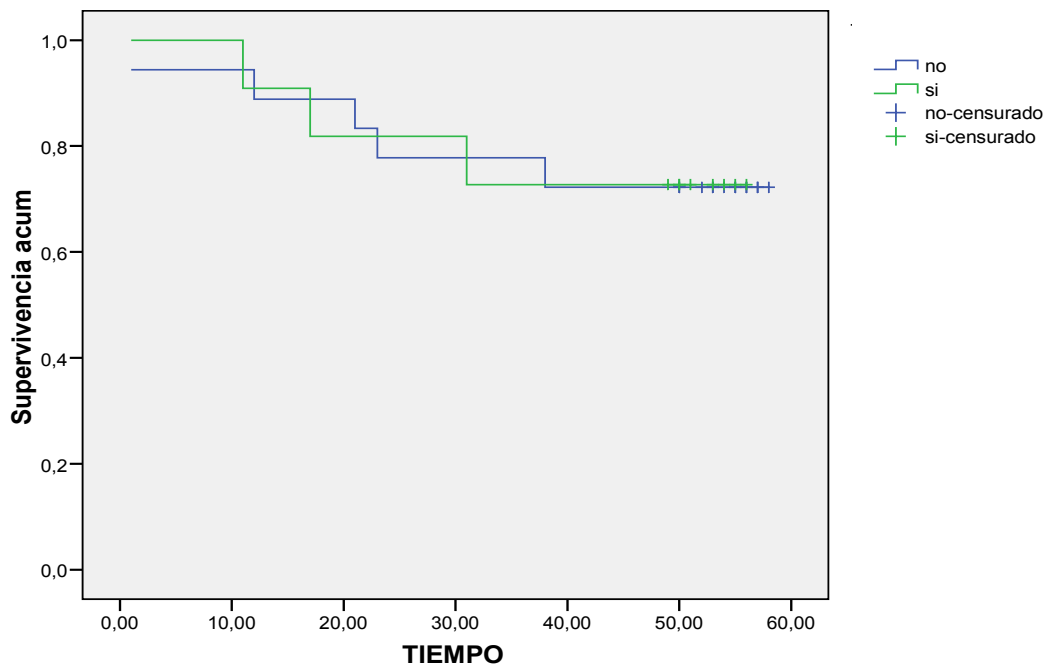


Figura 11. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de neoadyuvancia a los protocolos de la SEGO. Mediana no alcanzada.

En el análisis de supervivencia en función de la adecuación de los tratamientos de adyuvancia al PAI, la tasa de supervivencia a los cinco años fue del 91,7% en el grupo de “sí adecuación” y del 87,4% en el grupo de “no adecuación”, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,663$) (Tabla 41 y Figura 12). La tasa de supervivencia a los cinco años en función de la adecuación en adyuvancia a los protocolos de la SEGO fue del 100% en el grupo de “sí adecuación” y del 87,2% en el

grupo de “no adecuación”, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,362$). En ambos casos no fue posible estimar las medianas de supervivencia (Tabla 42 y Figura 13).

Tabla 41. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de adyuvancia al PAI.

TOTAL ADYUVANCIA PAI	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	103	13	90	87,4%
si	12	1	11	91,7%
Global	115	14	101	87,8%

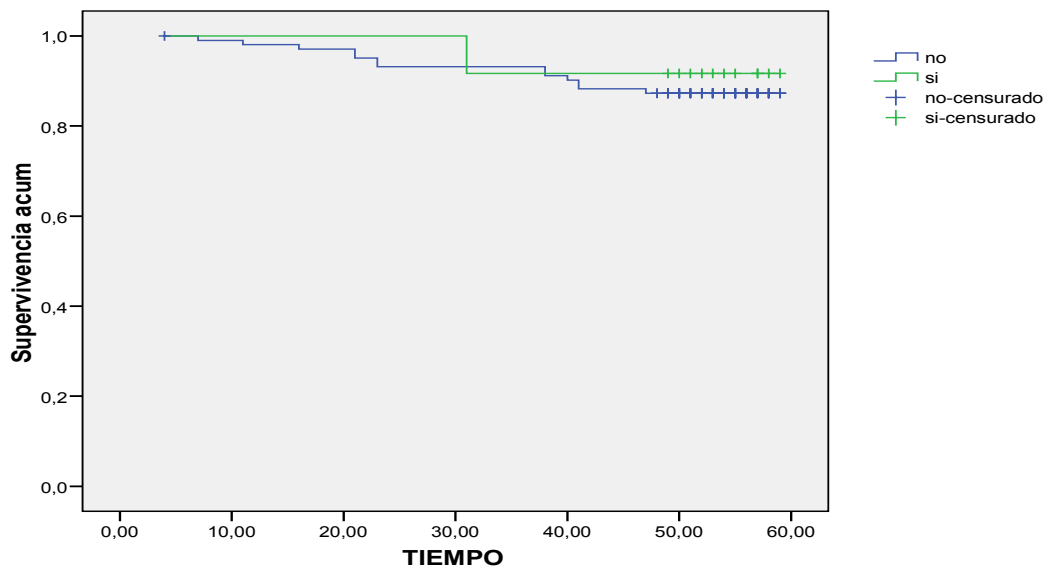


Figura 12. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de adyuvancia al PAI. Mediana no alcanzada.

Tabla 42. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de adyuvancia a los protocolos de la SEGO.

TOTAL ADYUVANCIA SEGO	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	109	14	95	87,2%
si	6	0	6	100,0%
Global	115	14	101	87,8%

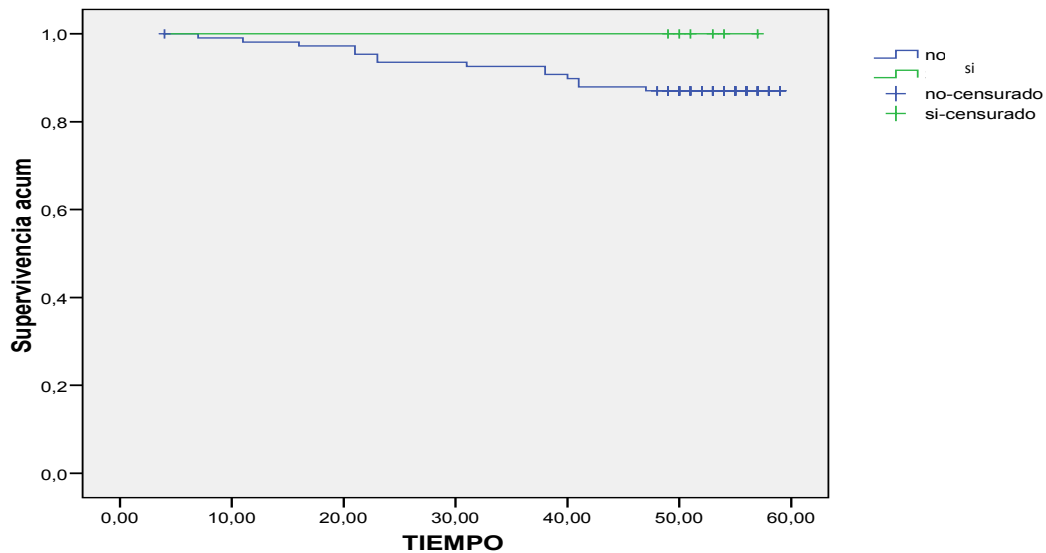


Figura 13. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de adyuvancia a los protocolos de la SEGO. Mediana no alcanzada.

En el análisis de supervivencia en función de la adecuación de los tratamientos de metástasis al PAI, la tasa de supervivencia a los cinco años fue del 0% en el grupo de “sí adecuación” y del 37,5% en el grupo de “no adecuación”, rozando la significación estadística ($p=0,079$) (Tabla 43 y Figura 14). La mediana de supervivencia fue de 31 meses en el grupo de “sí adecuación” y de 38 meses en el grupo de “no adecuación” (Tabla 44). La tasa de supervivencia en función de la adecuación en metástasis a los protocolos de la SEGO fue del 0% en el grupo de “sí

adecuación” y del 46,2% en el grupo de “no adecuación”, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,009$) (Tabla 45 y Figura 15). La mediana de supervivencia fue de 31 meses en el grupo de “sí adecuación” y de 51 meses en el grupo de “no adecuación” (Tabla 46).

Tabla 43. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de metástasis al PAI.

TOTAL METÁSTASIS PAI	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	16	10	6	37,5%
si	9	9	0	0,0%
Global	25	19	6	24,0%

Tabla 44. Medianas del tiempo de supervivencia según la adecuación de los tratamientos de metástasis al PAI.

TOTAL METASTASIS PAI	Mediana (meses)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
no	38	17,0	4,68	71,32
si	31	7,45	16,39	45,60
Global	38	7,35	23,59	52,40

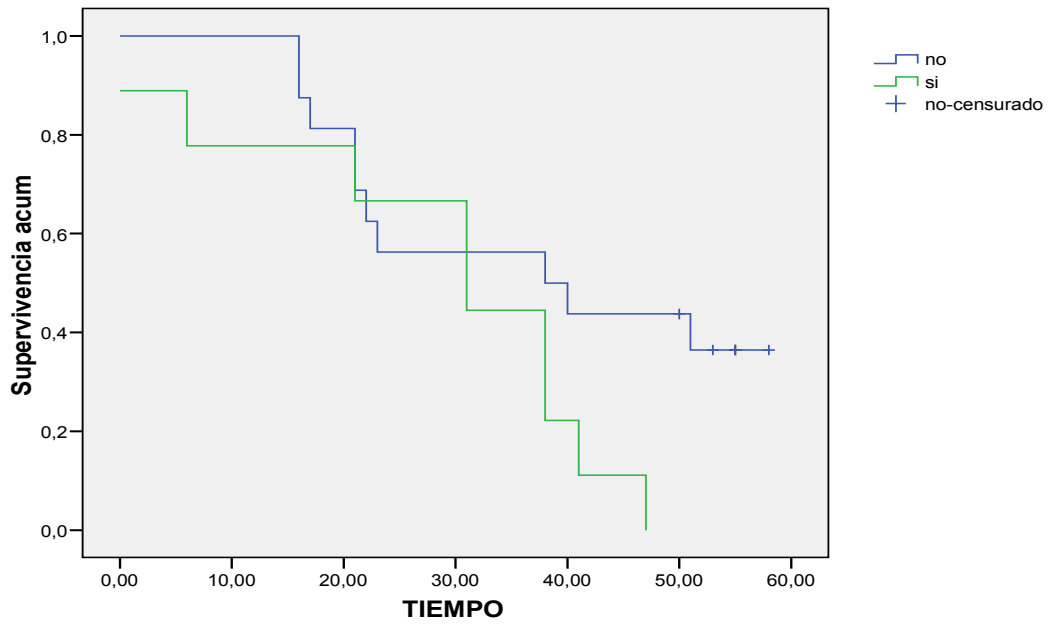


Figura 14. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de metástasis al PAI.

Tabla 45. Tasas de supervivencia a los cinco años según la adecuación de los tratamientos de metástasis a los protocolos de la SEGO.

TOTAL METÁSTASIS SEGO	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	13	7	6	46,2%
si	12	12	0	0,0%
Global	25	19	6	24,0%

Tabla 46. Medianas del tiempo de supervivencia según la adecuación de los tratamientos de metástasis a los protocolos de la SEGO.

TOTAL METÁSTASIS SEGO	Mediana (meses)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
no	51	23,75	4,45	97,55
si	31	8,54	14,26	47,74
Global	38	7,39	23,59	52,40

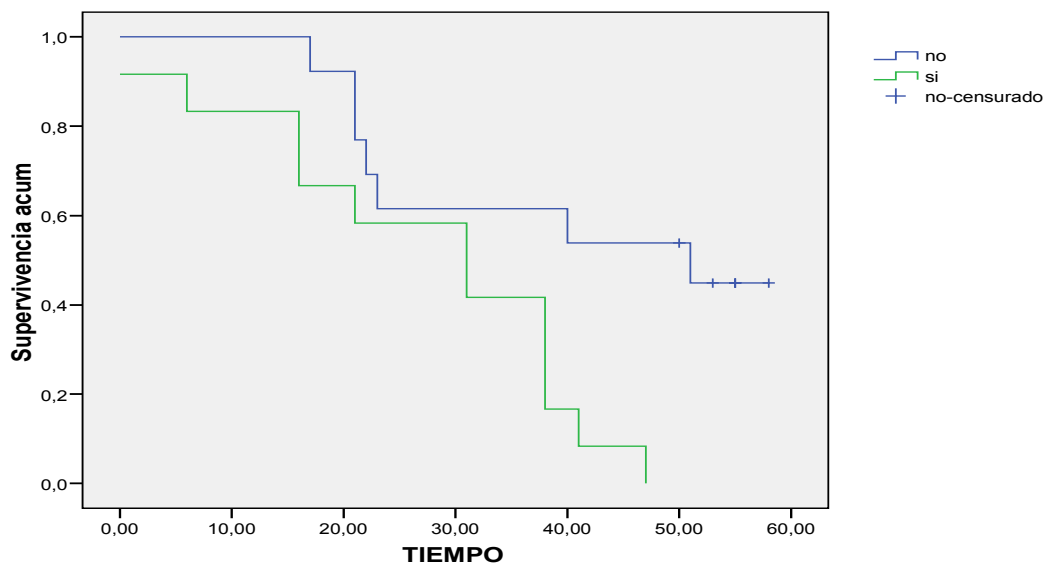


Figura 15. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la adecuación de los tratamientos de metástasis a los protocolos de la SEGO.

5.3.4. ANALIZAR LOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Se prescribieron un total del 189 tratamientos, 29 (15,34%) fueron esquemas de neoadyuvancia, 117 (61,90%) esquemas de adyuvancia y 43 (22,75%) esquemas para el tratamiento de la enfermedad metastásica (26 esquemas fueron administrados en primera línea, 9 en segunda, 6 en tercera y 2 en cuarta).

Las Figuras 16 a 18 muestran la distribución (%) de los esquemas prescritos en neoadyuvancia, adyuvancia y metástasis.

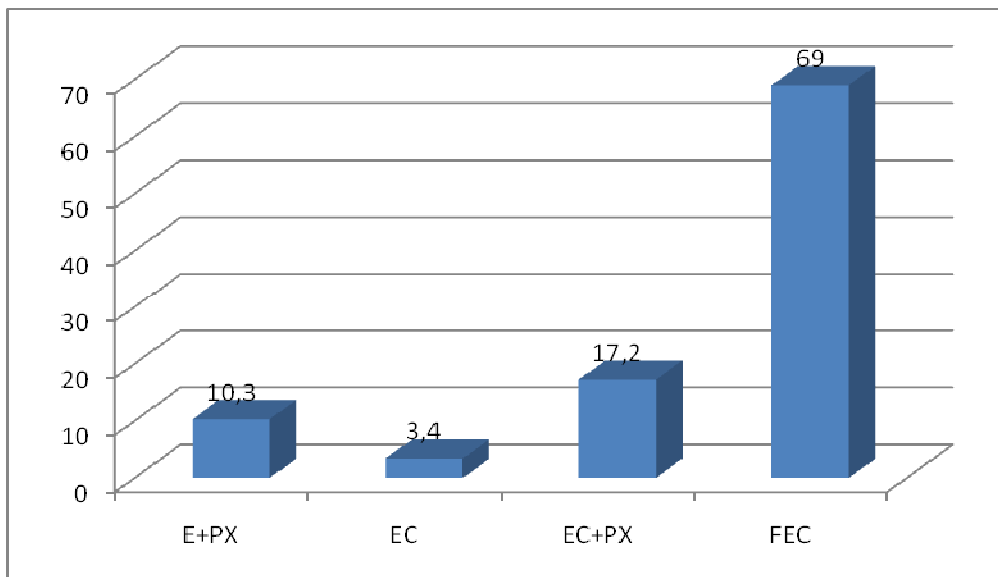


Figura 16. Distribución de los esquemas empleados en neoadyuvancia. (Abreviaturas: E: epirubicina; EC: epirubicina-ciclofosfamida; Px: paclitaxel; FEC: 5-fluorouracilo-epirubicina-ciclofosfamida).

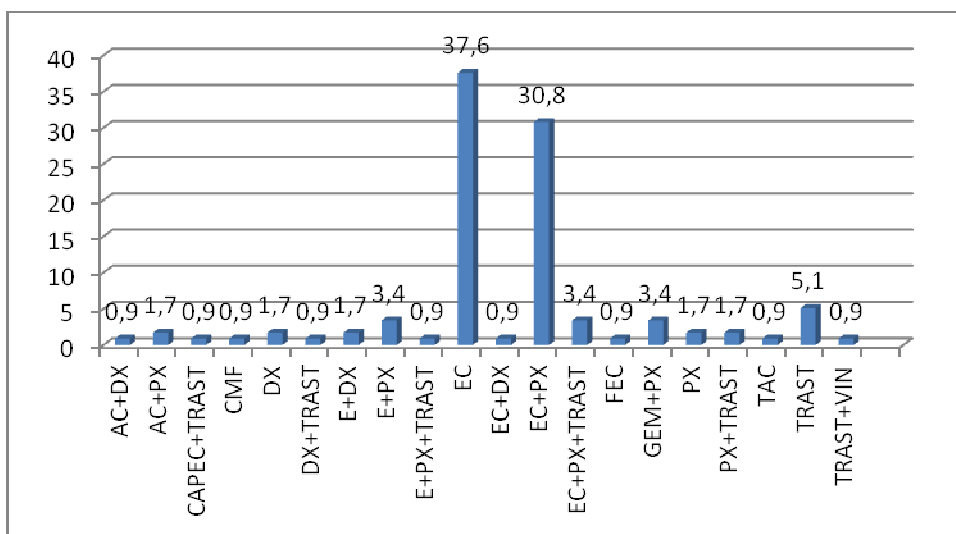


Figura 17. Distribución de los esquemas empleados en adyuvancia (Abreviaturas: AC: doxorubicina-ciclofosfamida; E: epirubicina; EC: epirubicina-ciclofosfamida; Dx: docetaxel; FEC: 5-fluorouracilo-epirubicina-ciclofosfamida; GEM: gemcitabina; Px: paclitaxel; CAPEC: capecitabina; TRAST: trastuzumab; CMF: ciclofosfamida-metotrexate-5-fluorouracilo; TAC: ciclofosfamida-doxorubicina-docetaxel; VIN: vinorelbina).

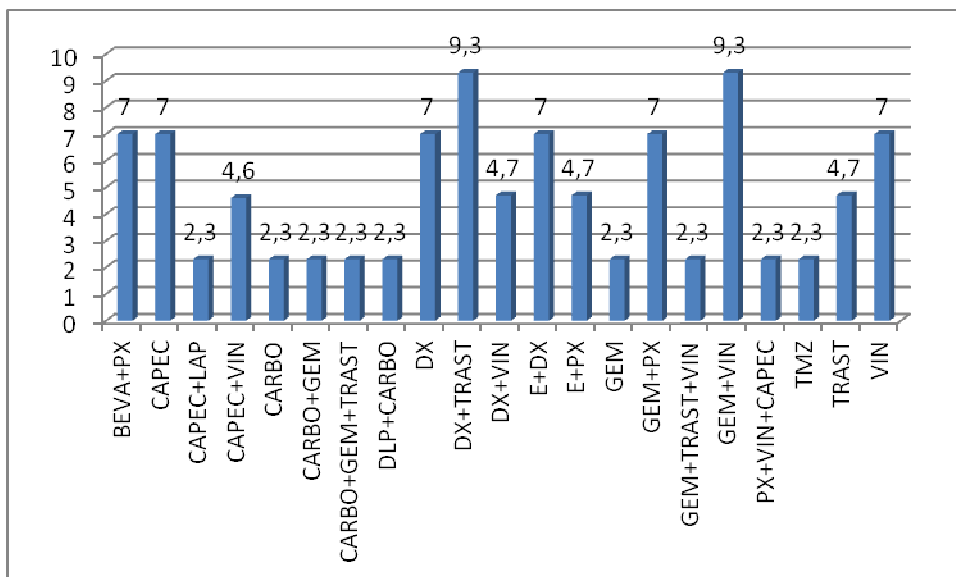


Figura 18. Distribución de los esquemas empleados en enfermedad metastásica. (Abreviaturas: BEVA: bevacizumab; CARBO: carboplatino; GEM: gemcitabina; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; Dx: docetaxel; E: epirubicina; Px: paclitaxel; CAPEC: capecitabina; LAP: lapatinib; TRAST: trastuzumab; TMZ: temozolamida; VIN: vinorelbina).

A continuación se describe la distribución (%) de los esquemas empleados en la enfermedad metastásica en función de la línea de tratamiento (Figuras 19 a 22).

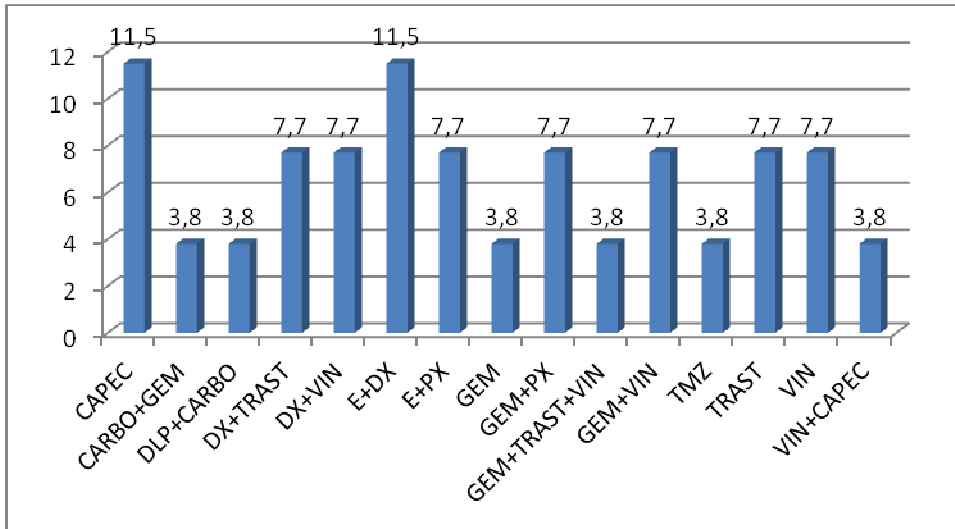


Figura 19. Distribución de los esquemas empleados en primera línea metastásica.

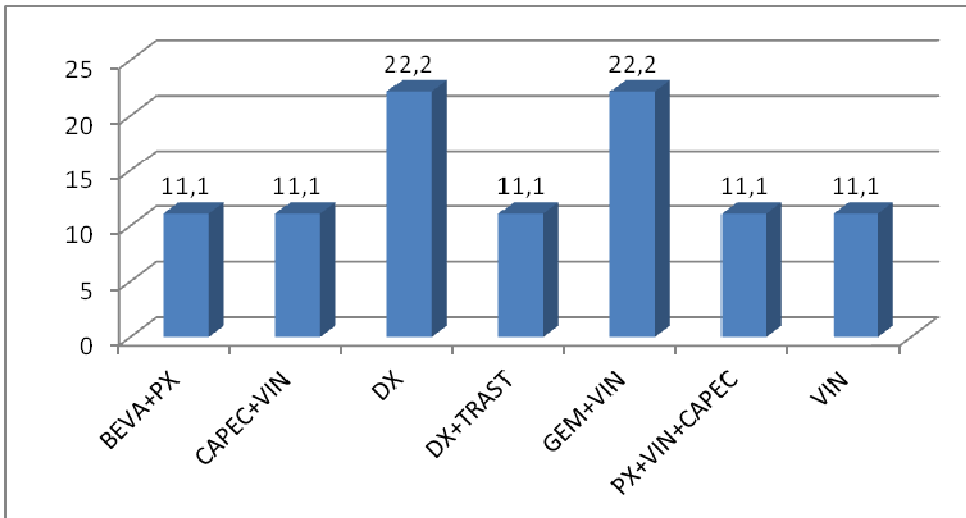


Figura 20. Distribución de los esquemas empleados en segunda línea metastásica.

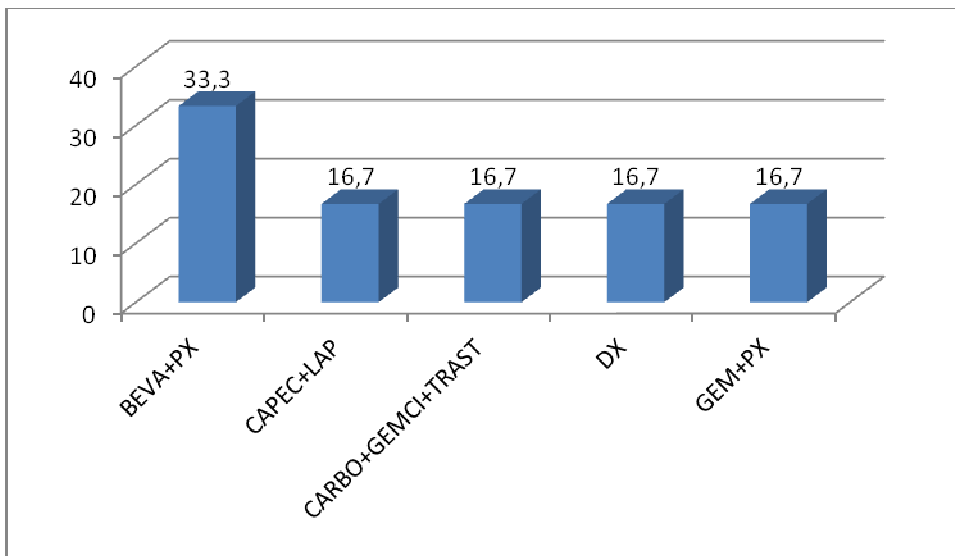


Figura 21. Distribución de los esquemas empleados en tercera línea metastásica.

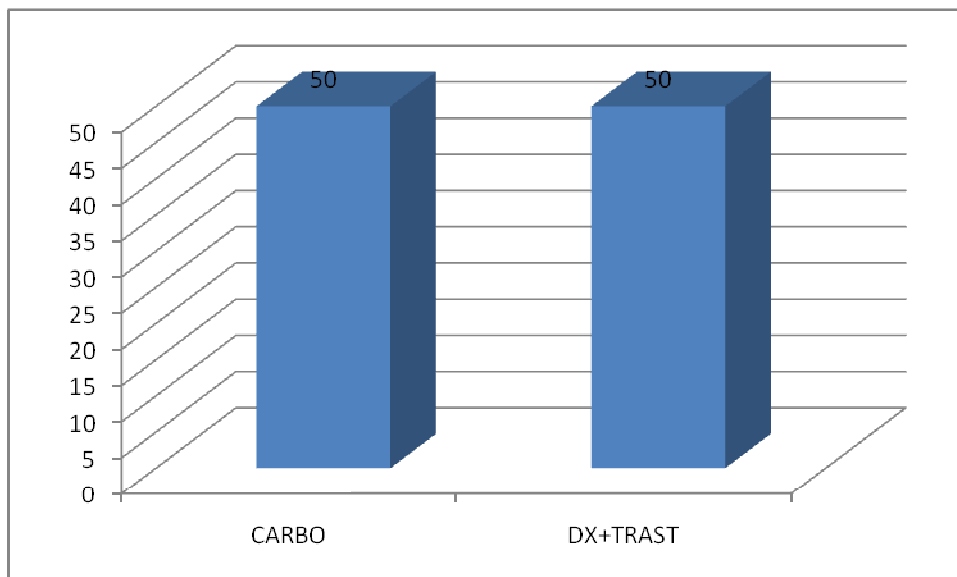


Figura 22. Distribución de los esquemas empleados en cuarta línea metastásica.

5.3.5. ESTUDIAR LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

EDAD

En la Tabla 47 y Figura 23 se describe la influencia de la edad en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor (97,6%) se alcanzó para el grupo de pacientes entre 46 y 55 años.

Tabla 47. Tasa de supervivencia a los cinco años en función de la *edad*.

EDAD GRUPOS	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
≤35	3	1	2	66,7%
36-45	34	5	29	85,3%
46-55	41	1	40	97,6%
56-65	28	6	22	78,6%
66-75	19	7	12	63,2%
> 75	5	5	0	0,0%
Global	130	25	105	80,8%

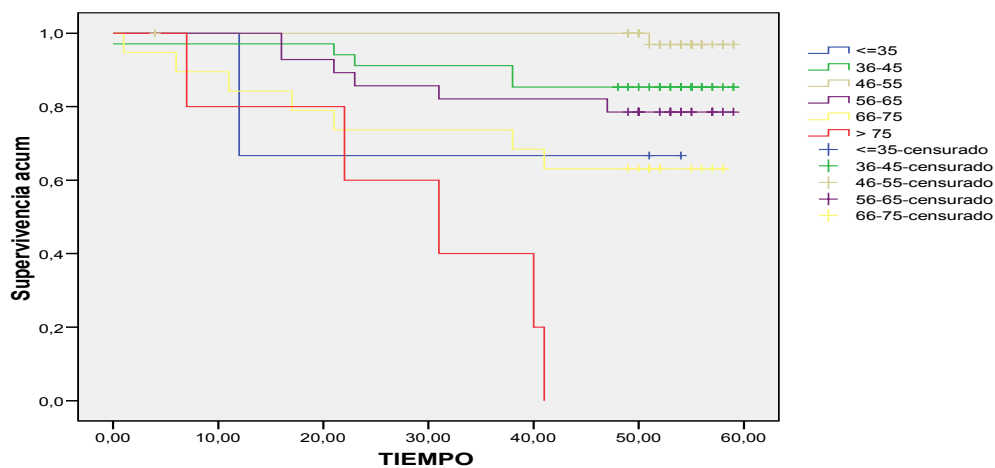


Figura 23. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable *edad*. Mediana no alcanzada.

Las diferencias en la supervivencia entre los distintos grupos de edad, fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p < 0,001$).

TAMAÑO DEL TUMOR

En la Tabla 48 y Figura 24 se describe la influencia del tamaño tumoral en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (93,3%) se alcanzó en el grupo de pacientes con un tamaño tumoral ≤ 2 cm.

Tabla 48. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del *tamaño tumoral*.

TAMAÑO DEL TUMOR	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
≤ 2 cm	60	4	56	93,3%
> 2 cm	61	16	45	73,8%
Global	121	20	101	83,5%

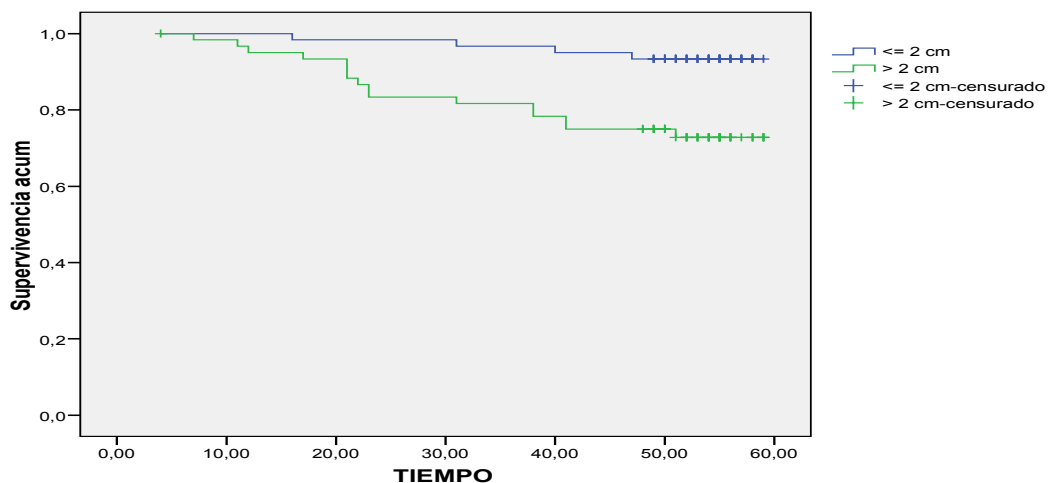


Figura 24. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable *tamaño tumoral*. Mediana no alcanzada.

Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p=0,003$).

AFECTACIÓN GANGLIONAR

En la Tabla 49 y Figura 25 se describe la influencia de la afectación ganglionar en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (84,8%) se alcanzó para el grupo que no presentaba afectación ganglionar.

Tabla 49. Tasa de supervivencia a los cinco años en función de la *afectación ganglionar*.

AFECTACIÓN GANGLIONAR	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	66	10	56	84,8%
si	64	15	49	76,6%
Global	130	25	105	80,8%

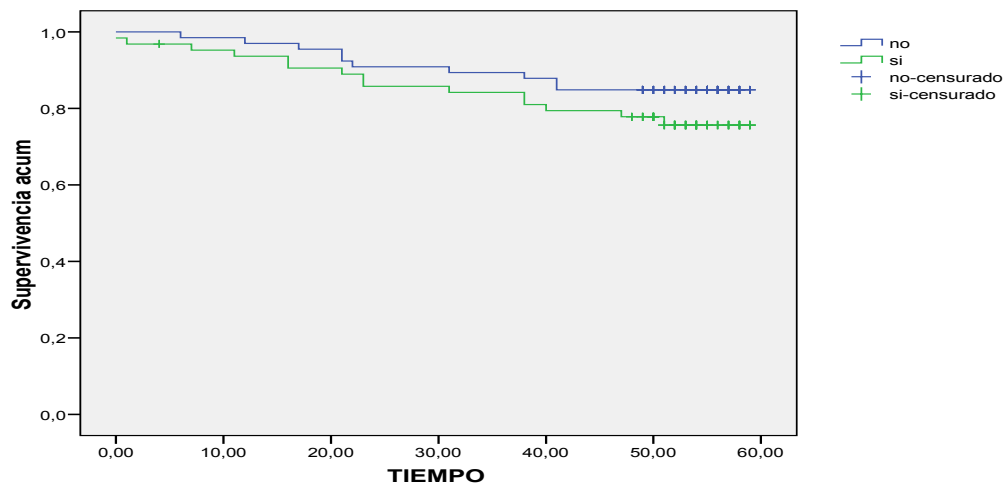


Figura 25. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable *afectación ganglionar*. Mediana no alcanzada.

Las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p < 0,208$).

TIPO HISTOPATOLÓGICO

En la Tabla 50 y Figura 26 se describe la influencia del tipo histopatológico en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (85,6%) se alcanzó para el tipo histopatológico ductal infiltrante.

Tabla 50. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del *tipo histopatológico*.

TIPO HISTOPATOLOGICO	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Otros*	10	6	4	40,0%
ductal infiltrante	97	14	83	85,6%
lobulillar infiltrante	23	5	18	78,3%
Global	130	25	105	80,8%

*engloba a los carcinomas del tipo histopatológico: inflamatorio, patrón mixto, indiferenciado y mucinoso

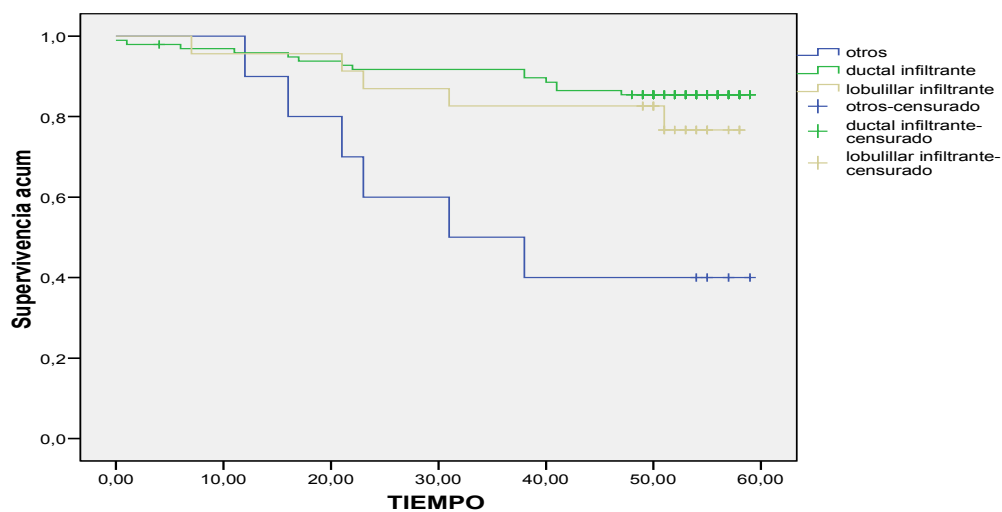


Figura 26. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable *tipo histopatológico*. Mediana no alcanzada.

Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p=0,001$).

GRADO HISTOLÓGICO

En la Tabla 51 y Figura 27 se describe la influencia del grado histológico en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (92,3%) se alcanzó en los pacientes con un grado histológico I.

Tabla 51. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del *grado histológico*.

GRADO	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
I	13	1	12	92,3%
II	34	7	27	79,4%
III	60	13	47	78,3%
Global	107	21	86	80,4%

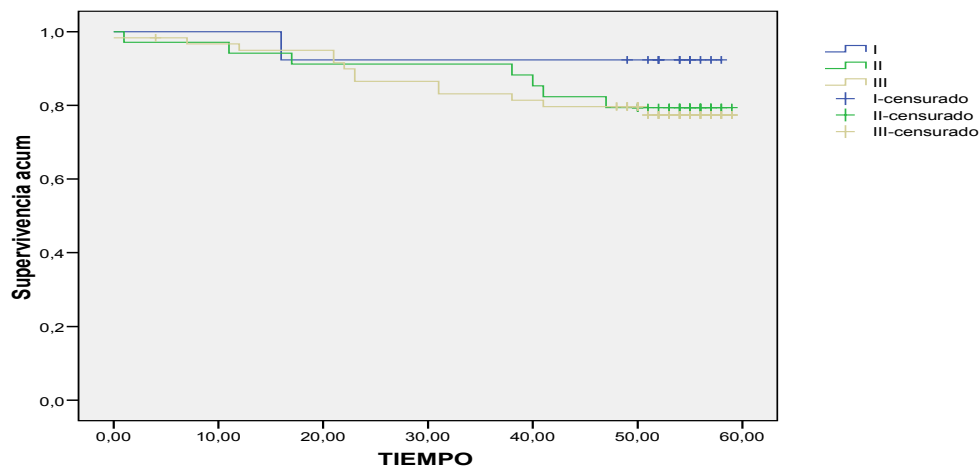


Figura 27. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable *grado histológico*. Mediana no alcanzada.

Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p < 0,526$).

RE

En la Tabla 52 y Figura 28 se describe la influencia del RE en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (89,0%) se alcanzó para el grupo que presentaba RE positivo.

Tabla 52. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del RE.

RE	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	45	14	31	68,9%
si	82	9	73	89,0%
Global	127	23	104	81,9%

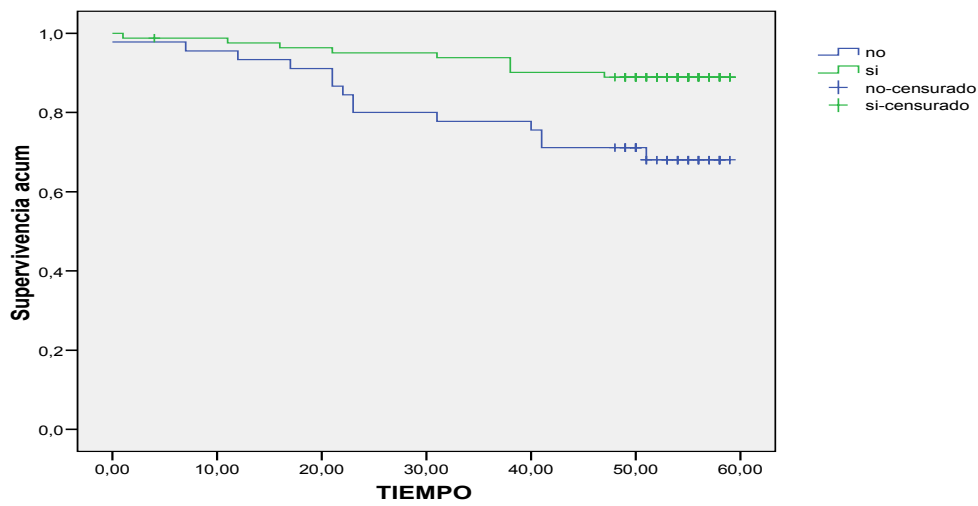


Figura 28. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable RE. Mediana no alcanzada.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, p=0,005)

RP

En la Tabla 53 y Figura 29 se describe la influencia del RP en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (88,1%) se alcanzó para el grupo que presentaba RP positivo.

Tabla 53. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del RP.

RP	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	43	13	30	69,8%
si	84	10	74	88,1%
Global	127	23	104	81,9%

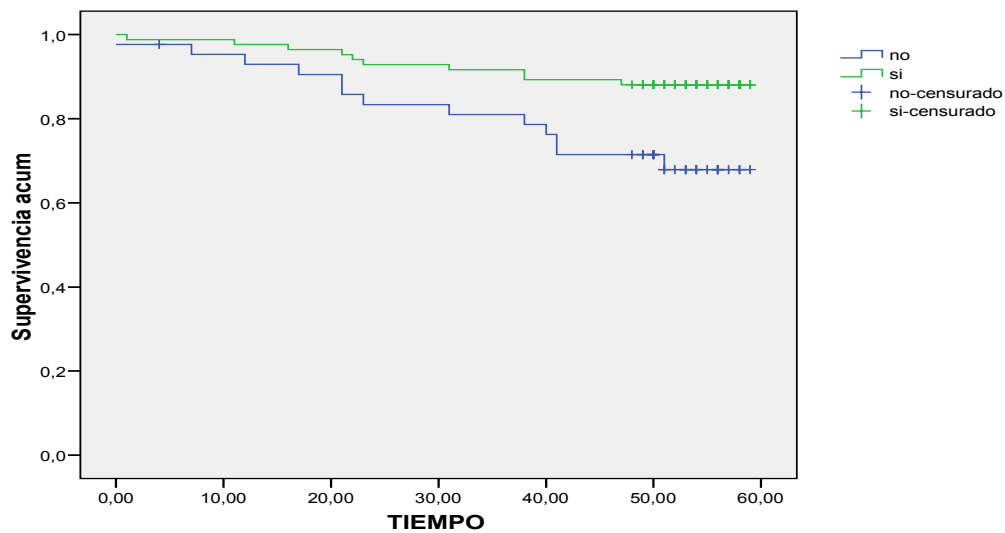


Figura 29. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable RP. Mediana no alcanzada.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p=0,008$).

HER2

En la Tabla 54 y Figura 30 se describe la influencia de la expresión del receptor HER2 en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (83,3%) se alcanzó para el grupo que no expresaba HER2.

Tabla 54. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del HER2.

HER2	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	90	15	75	83,3%
si	36	8	28	77,8%
Global	126	23	103	81,7%

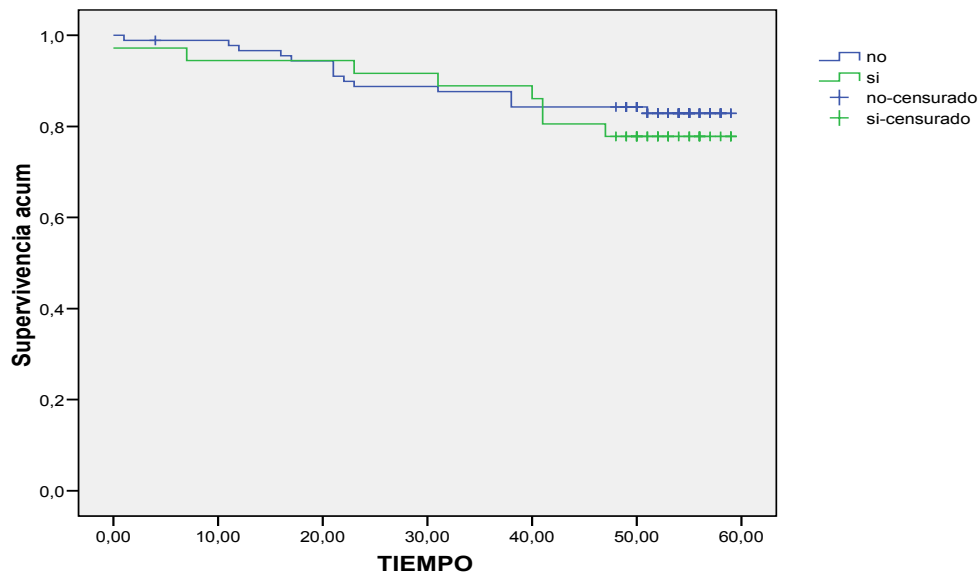


Figura 30. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable *HER2*. Mediana no alcanzada.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p=0,519$).

P53

En la Tabla 55 y Figura 31 se describe la influencia de la expresión de p53 en la tasa de supervivencia global a los cinco años. El mayor valor de supervivencia (81,5%) se alcanzó en los pacientes que no expresaban dicho oncogén.

Tabla 55. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del P53.

P53	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	65	12	53	81,5%
si	58	11	47	81,0%
Global	123	23	100	81,3%

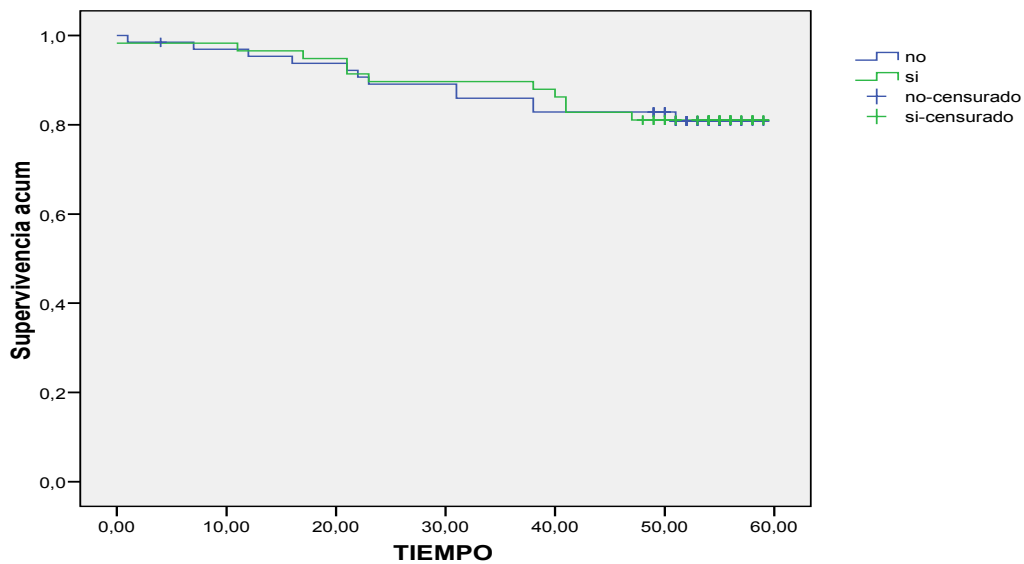


Figura 31. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la variable P53. Mediana no alcanzada.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (test de Log-Rank, $p=0,997$).

Ki67

En la Tabla 56 se describe la influencia del antígeno Ki67 en la tasa supervivencia global a los cinco años. Sólo hubo dos pacientes con Ki67 igual a no, y ningún evento por lo que no se pudieron comparar los grupos.

Tabla 56. Tasa de supervivencia a los cinco años en función del *Ki67*.

Ki67	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
no	2	0	2	100,0%
si	122	23	99	81,1%
Global	124	23	101	81,5%

5.3.6. EVALUAR LA SEGURIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA EMPLEADA EN FUNCIÓN DE LA ADECUACIÓN AL PAI Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

Se registraron un total de 199 RA en 61 pacientes (46,56%), de las cuales el 21,4% correspondieron a reacciones cardiovasculares; y un total de 59 ingresos por toxicidad a la quimioterapia en 34 pacientes.

En la Figura 32 se recoge el porcentaje de pacientes que presentaron algún tipo de RA según la clasificación CTCAE v3.0.

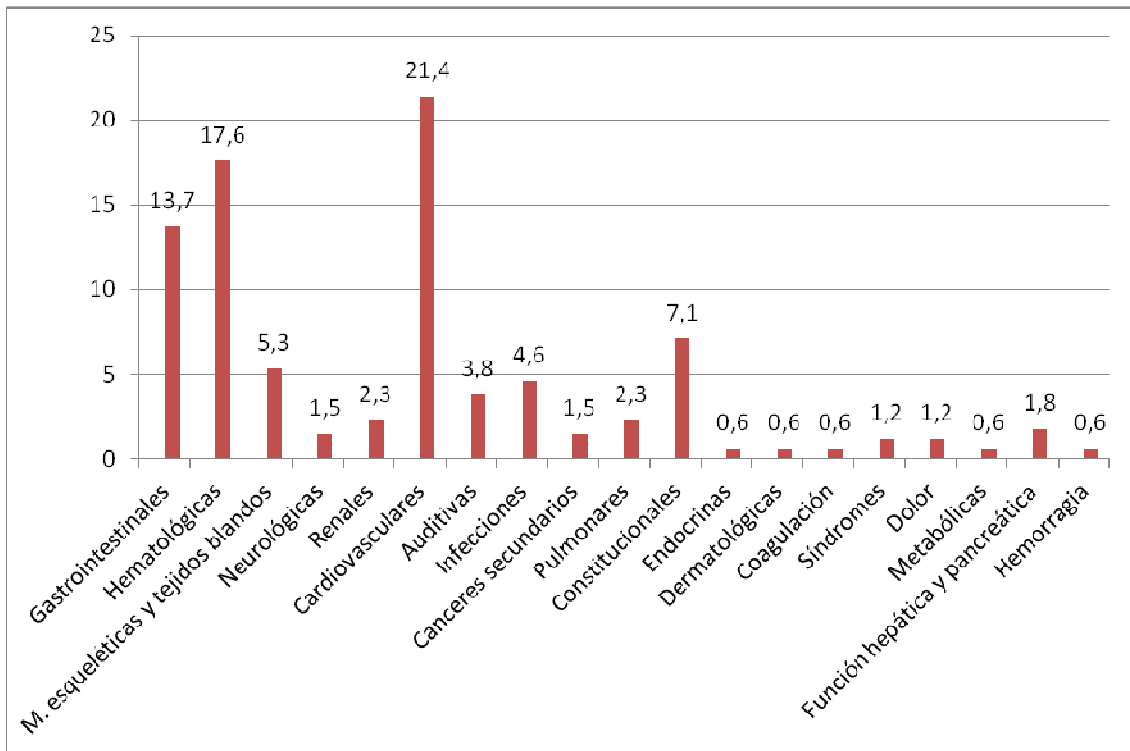


Figura 32. Porcentaje de pacientes con RA según la clasificación CTCAE v3.0.

De las 199 RA notificadas sólo en 5 se especificó el grado de gravedad.

Los fármacos causantes de las RA notificadas fueron: epirubicina (en 49 pacientes), ciclofosfamida (en 28 pacientes), paclitaxel (en 9 pacientes), trastuzumab (en 8 pacientes), vinorelbina (en 3 pacientes), capecitabina (en 2 pacientes), docetaxel

(en 5 pacientes), doxorubicina (en 3 pacientes), gemcitabina (en 1 paciente) y 5-Fluorouracilo (en 2 pacientes).

Un mismo fármaco en un mismo paciente fue causante de más de una reacción adversa, por lo que la distribución de los fármacos causantes de la toxicidad fue (Tabla 57):

Tabla 57. Distribución de los fármacos causantes de la toxicidad.

FÁRMACO	n	%
EPIRUBICINA	142	39,7
CICLOFOSFAMIDA	88	24,6
PACLITAXEL	40	11,2
TRASTUZUMAB	29	8,1
VINORELBINA	16	4,5
CAPECITABINA	12	3,4
DOCETAXEL	10	2,8
DOXORUBICINA	9	2,5
GEMCITABINA	8	2,2
5-FU	4	1,1
TOTAL	358	100,0

En el análisis de la toxicidad en función de la adecuación, de los 61 pacientes que tuvieron algún tipo de RA, el 11,5% se adecuaba al PAI mientras que el 88,5% no lo hacía, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 58). En función de la adecuación a los protocolos de la SEGO el 6,6% de los pacientes con algún tipo de RA se adecuaban y el 93,4% no lo hacían, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 59).

Tabla 58. Toxicidad en función de la adecuación al PAI.

TOXICIDAD		ADECUACIÓN AL PAI		Total
		no	si	
NO	Recuento	61	9	70
	% de TOXICIDAD	87,1%	12,9%	100,0%
SI	Recuento	54	7	61
	% de TOXICIDAD	88,5%	11,5%	100,0%
Total	Recuento	115	16	131
	% de TOXICIDAD	87,8%	12,2%	100,0%

P=1

Tabla 59. Toxicidad en función de la adecuación a los protocolos de la SEGO.

TOXICIDAD		ADECUACIÓN A LA SEGO		Total
		no	si	
NO	Recuento	65	5	70
	% de TOXICIDAD	92,9%	7,1%	100,0%
SI	Recuento	57	4	61
	% de TOXICIDAD	93,4%	6,6%	100,0%
Total	Recuento	122	9	131
	% de TOXICIDAD	93,1%	6,9%	100,0%

P=1

La media de RA registradas por paciente en aquellos que se adecuaban al PAI fue de 4,57 (1-8) y la media en los pacientes que no sea adecuaban fue de 3,09 (1-10), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,232$). La media de RA registradas por paciente en aquellos que se adecuaban a los protocolos de la SEGO

fue de 7,5 (6-10) y la media en pacientes que no se adecuaban fue de 2,96 (1-10), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) (Figura 33).

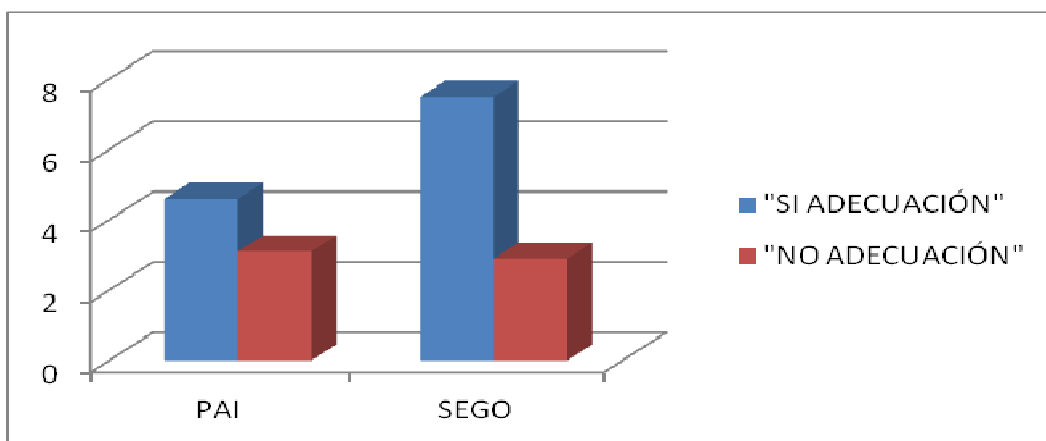


Figura 33. Media de RA a la quimioterapia en función de la adecuación al PAI y a la SEGO.

La media de ingresos por toxicidad a la quimioterapia registradas por paciente, respecto al total de pacientes con toxicidad, en aquellos que se adecuaban al PAI fue de 1 y la media de ingresos por toxicidad en los pacientes que no sea adecuaban fue de 0,94, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,748$). La media de ingresos por toxicidad registradas por paciente en aquellos que se adecuaban a los protocolos de la SEGO fue de 3 y la media en pacientes que no se adecuaban fue de 0,81, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,010$) (Figura 34).

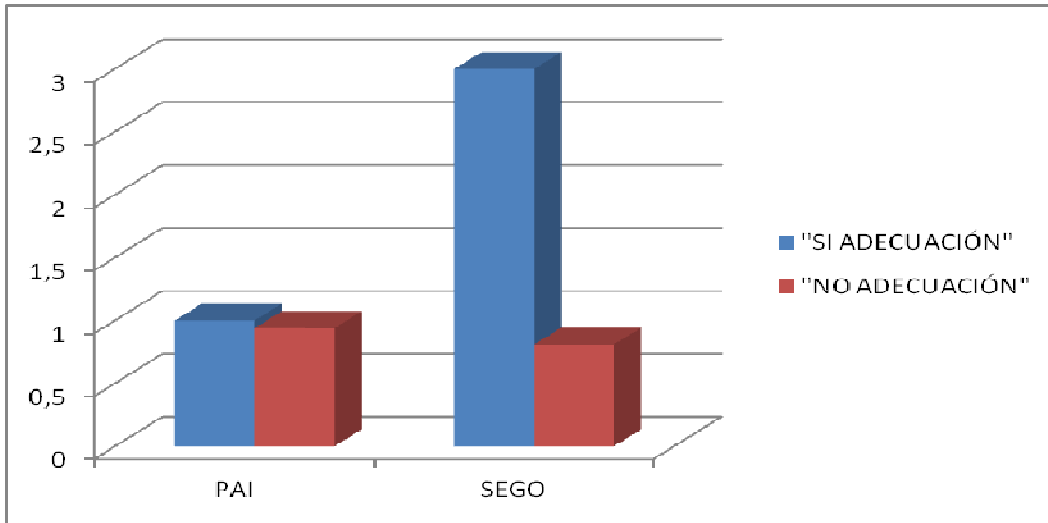


Figura 34. Media de ingresos por toxicidad a la quimioterapia en función de la adecuación al PAI y a la SEGO.

5.3.7. REALIZAR UNA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA QUIMIOTERAPIA EMPLEADA SEGÚN LA ADECUACIÓN AL PAI Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

En los casos de adecuación global al PAI y a los protocolos de la SEGO, y en la adecuación en los subgrupos de neoadyuvancia y adyuvancia para ambos protocolos, la mediana del coste por paciente fue superior para los grupos de “sí adecuación”. Tan sólo en el subgrupo de adecuación en metástasis para ambos protocolos, la mediana del coste por paciente fue superior en el grupo en el grupo “no adecuación”.

La mediana del coste por paciente en función de la adecuación global al PAI, fue de 2.236,18 € en el grupo de “sí adecuación” y de 2.113,16 € en el grupo de “no adecuación”.

En el análisis por subgrupos de adecuación al PAI, en neoadyuvancia, la mediana del coste por paciente fue de 4.721,63 € en el grupo de “sí adecuación” y de 4.533,55 € en el grupo de “no adecuación”. En adyuvancia, la mediana del coste fue de 4.108,85 € en el grupo de “sí adecuación” y de 2.041,92 € en el grupo de “no adecuación”. En metástasis, la mediana del coste fue de 2.736 € en el grupo de “sí adecuación” y de 8.755,12 € en el grupo de “no adecuación”.

La mediana del coste por paciente en función de la adecuación global a los protocolos de la SEGO fue de 2.501,68 € en el grupo de “sí adecuación” y de 2.079,57 € en el grupo de “no adecuación”.

En el análisis por subgrupos de adecuación a los protocolos de la SEGO, en neoadyuvancia, la mediana del coste por paciente fue de 4.721,63 € en el grupo de “sí adecuación” y de 4.533,54 € en el grupo de “no adecuación”. En adyuvancia, la mediana del coste fue de 3.761,68 € en el grupo de “sí adecuación” y de 2.045,98 € en el grupo de “no adecuación”. En metástasis, la mediana del coste fue de 3.278,32 € en el grupo de “sí adecuación” y de 8.398,29 € en el grupo de “no adecuación”.

6. DISCUSIÓN

Posteriormente al análisis de los datos y a la obtención de los resultados del trabajo de la tesis doctoral, se publicó una nueva edición del PAI. El contenido del mismo queda también incluido en los apartados pertinentes de la discusión.

6.1. DISCUSIÓN POR OBJETIVOS

6.1.1. ANALIZAR EL GRADO DE ADECUACIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES DE QUIMIOTERAPIA AL PAI DE CÁNCER DE MAMA Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

La adecuación de las prescripciones de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en este estudio, tanto al PAI como a los protocolos de la SEGO, es baja; aunque existen diferencias significativas en el análisis por subgrupos. Así, el grado de adecuación de la quimioterapia neoadyuvante al PAI es alto (65,5%), debido a que el esquema más empleado en neoadyuvancia es FEC, y el PAI postula este esquema como quimioterapia preoperatoria, siendo poco restrictivo en las características del paciente. También se registra un grado de adecuación aceptable (53,5%) a los protocolos de la SEGO de la quimioterapia empleada para la enfermedad metastásica, debido a que, como en el PAI, estos protocolos no estratifican las opciones de quimioterapia en función de líneas de tratamiento. Además, al contrario que en el PAI, los protocolos de la SEGO postulan el empleo de carboplatino para este estadio de la enfermedad, quimioterápico empleado con frecuencia en los pacientes con enfermedad metastásica de este estudio.

Es escasa la bibliografía sobre estudios de adecuación a GPC que refieran un grado de adecuación global bajo. En este sentido, aunque sólo centrado en el trastuzumab, el estudio de Poncet *et al.*¹⁴² evalúa la adherencia de la prescripción del anticuerpo monoclonal a dos GPC francesas (*French Postlicensing Guidelines* y *Regional Clinical Guidelines "Convergence"*, ambas publicadas en 2.001), en 131 pacientes con cáncer de mama metastásico y que reciben tratamiento en cuatro hospitales franceses entre los años 1.999 y 2.003. Se concluye que existe una baja adecuación (31,3%) a la GPC nacional, sin embargo la adecuación a la GPC regional es mucho mayor (83,2%), siendo la principal razón de esta diferencia el tipo de fármacos autorizados para la combinación con trastuzumab en cada GPC. Al contrario

que en este estudio, donde apenas hubo diferencias entre la adecuación global entre el PAI (de ámbito regional) y los protocolos de la SEGO (de ámbito nacional).

Otros estudios¹⁴³⁻¹⁴⁷ que evalúan la adherencia de la terapia sistémica, incluyendo la quimioterapia, en el cáncer de mama a las recomendaciones postuladas en GPC, tanto nacionales como internacionales, refieren un grado de adecuación mayor que este estudio.

En este sentido, en el reciente estudio de Van de Water *et al.*¹⁴³ se analiza la adherencia a la GPC holandesa *Breast Cancer Treatment* (implementada en 2.002 y actualizada periódicamente) en función de la edad al diagnóstico en mujeres con cáncer de mama temprano diagnosticadas en los Países Bajos entre los años 2.005 y 2.008. El grado de adecuación a las recomendaciones relacionadas con la quimioterapia es del 99,6% en las pacientes con una edad igual o mayor a 75 años y del 73,9% en el grupo de pacientes con una edad menor a 65 años. En este estudio se afirma que no hay recomendaciones de quimioterapia específicas en dicha GPC para pacientes de 70 años o mayores y se asegura que la adherencia del tratamiento a las GPC está influenciada por la edad al diagnóstico.

McCarthy *et al.*¹⁴⁴ evalúan la adecuación a algunos estándares (*Cancer Standards Peer Review*, elaborados entre 2.000-2.001), incluyendo los relativos a la quimioterapia, en cáncer de mama, colorrectal y de pulmón, en Inglaterra en el periodo de 1.996 a 2.001. Refieren una adecuación del 61% de los 39 estándares evaluados para el cáncer de mama, un 53% de los 35 estándares evaluados para el cáncer colorectal y un 50% de los 36 estándares evaluados para el cáncer de pulmón.

En el estudio de Yun *et al.*¹⁴⁵ se analizan las tendencias de prescripción y el impacto de la adecuación a las recomendaciones descritas en consensos internacionales (*International Breast Cancer Study Group* y *U.S. National Institutes of Health*, publicados en 1.995 y 2.001, respectivamente) de pacientes con cáncer de mama tratadas en cuatro hospitales de Corea de 1.993 a 2.004. Refieren una adecuación a las recomendaciones de terapia sistémica del 83,8%.

Wockel *et al.*¹⁴⁶ evalúan la adecuación del tratamiento quirúrgico y sistémico a la *German national Step 3 guideline*, publicada en 2.001, de pacientes con cáncer de mama tratadas en el Hospital Universitario de Ulm (Alemania) de 1.992 a 2.005. El

70,2% de todos los pacientes incluidos en el estudio reciben terapia sistémica adyuvante y tratamiento quirúrgico conforme a lo postulado en dicha GPC.

En el estudio retrospectivo de Landercasper *et al.*¹⁴⁷ se analiza la adecuación con la *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer*, publicada en 2.004, de 200 pacientes con cáncer de mama en La Crosse (Wisconsin) en 2.005. La adecuación con las recomendaciones postuladas en la GPC, con respecto a la terapia sistémica adyuvante, es del 63%.

A nivel autonómico, en el estudio de Criado¹³¹ se analiza la adecuación de la prescripción de quimioterapia al PAI de cáncer de pulmón, publicado en 2.006, en pacientes tratados en 2.007 en el mismo hospital de tercer nivel que los pacientes de este estudio. Refiere un 71,6% de adecuación global al PAI.

Otro ejemplo de estudio de adecuación a nivel autonómico, es el de García¹³² que, aunque no analiza la adecuación de la prescripción en patologías oncológicas como en los estudios anteriores, cuantifica el grado de adecuación de la prescripción al alta de las recomendaciones recogidas en el PAI de EPOC, publicado en 2.005, y GPC reconocidas (SEPAR, NICE y GOLD), en pacientes hospitalizados diagnosticados de EPOC en el mismo hospital de tercer nivel en 2.006. Concluye que la adecuación al PAI y a SEPAR es del 78%, 58% a NICE y 82% a GOLD.

Del mismo modo, Aznarte¹³³ cuantifica el grado de adecuación de las prescripciones emitidas a los pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST a las recomendaciones establecidas en el PAI referido a esta patología, publicado en 2.002, en el mismo hospital de tercer nivel durante el periodo de estudio (2.005-2.007). El valor medio calculado para el grado de adecuación total a las recomendaciones emitidas es del 63,6%.

6.1.2. ANALIZAR LAS CAUSAS DE NO ADECUACIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES A LAS RECOMENDACIONES ESTABLECIDAS

La principal causa de no adecuación a ambos protocolos es la relacionada con el esquema quimioterápico empleado. Principalmente se debe a la elección de antraciclina en la pauta de la quimioterapia en adyuvancia. La mayoría de pacientes que reciben antraciclina en adyuvancia, lo hacen con esquemas que contienen epirubicina en lugar de doxorubicina. Sin embargo, la segunda y tercera edición del PAI y los protocolos de la SEGO, así como las últimas GPC publicadas en 2010 por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)^{112,123}, recomiendan esquemas con doxorubicina vs. epirubicina. A nivel internacional, en la guía *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer (v2.2012)*⁵⁹ se proponen como esquemas de primera elección combinaciones con doxorubicina, aunque como otras opciones de tratamiento también se postulan regímenes que contienen epirubicina. Algunos autores concluyen que no hay evidencia suficientemente robusta para recomendar esquemas basados en un tipo u otro de antraciclina¹⁴⁸ y por tanto, no se puede favorecer la indicación de epirubicina o doxorubicina cuando se administran en dosis equimolares¹⁴⁹. Otros autores postulan que epirubicina es menos cardiopática que doxorubicina, ya que la dosis acumulativa máxima es mayor para epirubicina (900 mg/m² vs. 450 mg/m²)¹⁵⁰, si bien no hay diferencias entre ambas en términos de tasa de respuesta y supervivencia^{148,150}. Por otro lado, el coste de doxorubicina es inferior al de epirubicina, en este sentido, la tercera edición del PAI¹⁵¹, publicada en 2011, recomienda regímenes que contienen doxorubicina, pues considera este quimioterápico la antraciclina más costo-efectiva.

Asimismo, la elección de antraciclina también es responsable del 50% de las discrepancias en neoadyuvancia, tanto en el PAI como en los protocolos de la SEGO, puesto que todas las prescripciones para neoadyuvancia son de regímenes quimioterápicos que contienen epirubicina. Ambos protocolos proponen esquemas con epirubicina en neoadyuvancia pero no postulan el empleo de esquemas como E+Px, EC o EC+PX, esquema prescrito en un alto porcentaje en este estudio y que es la mayor causa de no adecuación en neoadyuvancia en ambos protocolos.

La elección de taxanos también es responsable de que muchos de los esquemas empleados para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante no se adecuen a los protocolos de estudio. Como se ha mencionado, la mayoría de esquemas basados

en la combinación antraciclinas+taxanos en adyuvancia se engloban en el grupo de “no adecuación” por la elección de antraciclinas. Pero si se analiza la elección del taxano se observa que la mayoría de pacientes tratados con taxano en adyuvancia lo hacen con esquemas que contienen paclitaxel en lugar de docetaxel. En este sentido, la segunda edición del PAI recomienda esquemas para adyuvancia que contienen cualquiera de los dos quimioterápicos, pero la SEGO propone esquemas con docetaxel. Si bien, la nueva edición del PAI recomienda regímenes con paclitaxel, salvo contraindicación.

Araque *et al.*¹⁵² examinan la evidencia de la efectividad clínica y el coste-efectividad para el tratamiento adyuvante con taxanos en mujeres con cáncer de mama temprano basándose en tres metanálisis, una revisión sistemática, cinco GPC (*NICE, NCCN, CCO, ESMO y BC Cancer Agency*) y dieciséis ensayos clínicos aleatorizados. Se indica que las recomendaciones de un taxano u otro, en muchos casos están basadas en la existencia de evidencias con los regímenes considerados estándares en sus países, independientemente de que hayan demostrado su validez con otras asociaciones. Resaltan que en la mayoría de las revisiones y guías recomiendan esquemas con taxanos, sin especificar un taxano u otro. En las guías consultadas se recomienda un variado número de esquemas utilizando docetaxel o paclitaxel, a excepción la guía publicada por el NICE en 2.006 y 2.009 en las que se recomienda docetaxel y no paclitaxel, ya que sólo con el primero se puede demostrar, mediante una revisión sistemática, que su comparador FAC es equivalente al régimen usado como estándar en Reino Unido (FEC), asumiendo de esta manera que TAC es mejor que FEC.

Esta recomendación se basa en el estudio *BCIRG 001* en el que TAC demuestra beneficio en SG y SLP frente a FAC. Sin embargo, destaca la alta tasa de RA de grado 3 y 4, en particular, la neutropenia febril. La opinión de expertos es que las RA disminuirían si se utilizara FEC seguido de docetaxel (FEC+D), pero este esquema no está autorizado en Reino Unido. Los esquemas estándares en Reino Unido son FEC y epirubicina seguido de CMF (E+CMF). Se asume la equivalencia entre FAC y FEC basándose en una revisión sistemática en la que FEC75 es equivalente a FAC60 en eficacia y toxicidad, por lo que teniendo en cuenta el estudio de *BCIRG 001*, (TAC mejor que FAC), el Comité acepta que TAC es probablemente mejor que FEC¹⁵².

Nuevamente en la elección de taxanos para los esquemas de neoadyuvancia, en este estudio se observa que se prescribe paclitaxel. La segunda edición del PAI vuelve a recomendar esquemas tanto con paclitaxel como con docetaxel, pero los protocolos de la SEGO recomiendan esquemas con docetaxel. De ahí que la adecuación en neoadyuvancia al PAI sea elevada, mientras que la adecuación a la SEGO toma valores bajos (65,5% vs. 37,9%). En este sentido, la tercera edición del PAI, recomienda regímenes de combinaciones de antraciclinas con taxanos, sin especificar el tipo de taxano.

Además hay que señalar que el precio de paclitaxel es 20 veces inferior al de docetaxel. Por todo ello la elección de un taxano u otro es controvertida.

Otras causas de no adecuación relacionadas con el esquema quimioterápico empleado son las prescripciones de combinaciones de citostáticos que no están avaladas por los protocolos de estudio. Así, el esquema vinorelbina+capecitabina, empleado en este estudio para el tratamiento metastásico de la enfermedad, no está recogido en el PAI ni en los protocolos de la SEGO. En estos protocolos tan sólo se avala el uso de los dos antineoplásicos en monoterapia, al igual que en la tercera edición del PAI, en las GPC de la SEOM, y en la NCCN. El uso del esquema vinorelbina+capecitabina está avalado por diversos ensayos fase II¹⁵³⁻¹⁵⁷ que estudian la combinación en primera línea de cáncer de mama metastásico. Todos concluyen que este esquema es eficaz y bien tolerado.

Asimismo, al 11,1% de los pacientes que reciben quimioterapia en segunda línea metastásica, se les administra este esquema. Hay varios ensayos fase II^{153,158-162} que postulan su uso como quimioterapia en segunda línea en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratados con antraciclinas y taxanos. Todos refieren que el doblete es seguro y eficaz comparado con otros regímenes usados en los pacientes ampliamente pretratados y/o con resistencias a otros quimoterápicos.

Por otro lado, otro esquema empleado en la enfermedad metastásica, como docetaxel+vinorelbina, no está postulado en ambos protocolos. Nuevamente, esta combinación tampoco está contemplada en la tercera edición del PAI, los protocolos de la SEOM y la NCCN. Sin embargo, son varios los ensayos fase II que avalan el uso de docetaxel+vinorelbina en primera o segunda línea de cáncer de mama metastásico en pacientes previamente tratados con antraciclinas o antraciclinas y/o agentes

alquilantes¹⁶³⁻¹⁶⁸. Todos refieren que la combinación es eficaz y presenta una toxicidad manejable en este tipo de pacientes. Asimismo, se ha localizado bibliografía¹⁶⁹⁻¹⁷¹ que evalúa el beneficio de añadir trastuzumab a la combinación anterior en pacientes HER2 positivo, en este caso, algunos autores afirman que la combinación proporciona excelentes datos de supervivencia^{169,171}, mientras que otros refieren que este régimen no ofrece tan obvias ventajas sobre otros regímenes que contienen trastuzumab, que además presentan menos mielosupresión¹⁷⁰.

Sin embargo, para el esquema paclitaxel+vinorelbina+capecitabina, que representa el 11,1% de las prescripciones en segunda línea metastásica, y que no está postulado en el PAI ni en los protocolos SEGO, no se ha localizado bibliografía que respalde su uso.

En este sentido, el esquema doxorubicina liposomal pegilada en combinación con carboplatino no está avalado por ninguno de los protocolos, aunque sí se respalda el empleo de doxorubicina liposomal pegilada como agente monoterápico, al igual que en los protocolos de la SEOM y en la NCCN. No se ha localizado bibliografía que avale el uso de doxorubicina liposomal pegilada en combinación con carboplatino (esquema empleado en un 3,8% en este estudio) en pacientes con cáncer de mama metastásico. La elección de este esquema puede ser debida a la evidencia científica disponible que avala el uso de este esquema con resultados positivos en otros tumores ginecológicos.

La segunda causa más frecuente de no adecuación para ambos protocolos es la relacionada con la indicación.

Ninguno de estos dos protocolos avala el uso de bevacizumab en el tratamiento metastásico, sin embargo, en este estudio el 7% del total de los tratamientos empleados para la enfermedad metastásica es bevacizumab en combinación con paclitaxel. Esta indicación para bevacizumab se aprueba en agosto de 2.007, posteriormente a la publicación del PAI y protocolos de la SEGO, esto puede ser un motivo por el cual no hay adecuación en este punto.

La prescripción de bevacizumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico permanece polémico. Aunque su empleo es postulado en la última guía de cáncer metastásico de la SEOM, no se recoge en la tercera edición del PAI. A nivel

internacional, la NCCN postula el empleo de bevacizumab en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico. Si bien, señala que la adición de bevacizumab a algunos quimioterápicos en primera o segunda línea, mejora modestamente la SLP y la tasa de respuesta, pero no mejora la SG. En esta línea, el NICE en su guía *Breast cancer-bevacizumab (in combination with a taxane): guidance* (febrero 2.011)^{172, 173} tampoco recomienda el empleo de bevacizumab en combinación con taxano para primera línea del tratamiento de cáncer de mama metastásico.

El *ECOG-2100*¹⁷⁴, un estudio abierto aleatorizado en fase III, demuestra que la adición del bevacizumab al paclitaxel prolonga de forma significativa la mediana de la SLP comparada con paclitaxel en monoterapia como terapia inicial para pacientes con cáncer de mama metastásico (11,3 vs. 5,8 meses, $p < 0,001$). Sin embargo, la adición de bevacizumab no mejora la tasa de SG (26,7 vs. 25,2 meses, sin diferencias estadísticamente significativas). De forma importante, las pacientes tratadas en el grupo que contiene bevacizumab tienen tasas significativamente superiores de hipertensión grave, proteinuria, isquemia cerebrovascular e infección.

El ensayo *AVADO*¹⁷⁵ aleatoriamente asigna a 736 pacientes a recibir docetaxel en adición a placebo o a bevacizumab, con una dosis de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg cada 3 semanas como tratamiento inicial para pacientes con cáncer de mama metastásico. La combinación de bevacizumab 15 mg/kg con docetaxel mejora de forma modesta la mediana de la SLP comparada con placebo (10,1 vs. 8,1 meses con diferencias significativas) pero no mejora la SG (30,2 vs. 31,9 meses, sin diferencias estadísticamente significativas). De nuevo, se observa más toxicidad en los grupos con bevacizumab con tasas significativamente superiores de sangrado e hipertensión cuando son comparadas con las de los grupos placebo.

En el ensayo *RIBBON-1*¹⁷⁶ 1.237 pacientes con características similares, son aleatorizadas a recibir bevacizumab 15 mg/kg cada tres semanas o placebo, ambos asociados a antraciclinas/taxanos o capecitabina. En los tratados con bevacizumab y antraciclinas/taxanos o capecitabina la SLP es superior que en los grupos respectivos tratados con placebo, pero nuevamente la diferencia es escasa (1,2 y 2,9 meses respectivamente, $p < 0,001$). No se observan diferencias significativas en la mortalidad total y las tasas de respuesta tumoral fueron en la mayor parte parciales. Los eventos

adversos que se relacionan con el bevacizumab son similares a los observados en los ensayos clínicos previos al bevacizumab.

El empleo en segunda línea de esta combinación, está avalada por el ensayo fase III *RIBBON-2*¹⁷⁷. Este ensayo compara la eficacia y seguridad de bevacizumab combinado con regímenes estándar de quimioterapia (incluyendo paclitaxel o docetaxel) vs. quimioterapia en monoterapia como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo. La combinación de bevacizumab mejora la SLP, sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas en SG.

En este sentido, en diciembre de 2.010 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha iniciado una revisión del uso de bevacizumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, porque los datos de un nuevo estudio sugieren que cuando se usa en combinación con docetaxel, puede tener un impacto negativo sobre la SG. El estudio es presentado a la Agencia para apoyar una solicitud para ampliar la indicación de bevacizumab para el cáncer de mama incluyendo el tratamiento combinado con capecitabina. La terapia de combinación de bevacizumab y docetaxel para el cáncer de mama metastásico se aprueba en septiembre de 2.009, en base a datos que muestran un aumento pequeño pero significativo en la SLP y sin efecto negativo en la SG. Los nuevos datos presentados a la Agencia añaden incertidumbre sobre el efecto sobre la SG, por lo que no puede excluirse un efecto perjudicial sobre la SG. Los nuevos datos también cuestionan la magnitud del efecto sobre la SLP, que parece ser más pequeño que los previamente observados. Por lo que el CHMP llega a la conclusión de que los beneficios de bevacizumab en combinación con docetaxel no son mayores que sus riesgos, y esta combinación ya no debe ser utilizada en el tratamiento del cáncer de mama¹⁷⁸.

En noviembre de 2.011, con base en los hallazgos uniformes de que el bevacizumab mejora solo ligeramente la SLP pero no la SG, y dado el considerable perfil tóxico del bevacizumab, la FDA (*Food and Drug Administration*) y *Health Canada* revocan la aprobación del anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer de mama metastásico^{179,180}.

El 13,8% de los tratamientos de quimioterapia adyuvante contienen trastuzumab, cuya fecha de aprobación para su uso en estadios tempranos en el cáncer de mama (julio 2.006) es posterior a la publicación de los protocolos, por ello, se considera que se adecua su uso cuando se emplea en metástasis y no en adyuvancia. En este caso, las directrices recogidas, tanto en el PAI como en los protocolos de la SEGO, para el uso de trastuzumab en cáncer metastásico, coinciden con las postuladas en NCCN y SEOM. Sin embargo algunos esquemas utilizados en esta indicación en este estudio, como trastuzumab+vinorelbina+gemcitabina o trastuzumab+carboplatino+gemcitabina, no se encuentran contempladas en ninguna de las guías mencionadas, siendo avalados por ensayos clínicos en fase II no aleatorizados¹⁸¹⁻¹⁸³.

A partir de 2.005, se han ido publicando los resultados de los ensayos clínicos que evalúan la función de trastuzumab, como terapia adyuvante para pacientes con cáncer con sobreexpresión de HER2. Se ha demostrado que el anticuerpo monoclonal muestra un enorme beneficio clínico en esta etapa de la enfermedad, con reducción del riesgo de recaída y muerte cercanas al 40-50%^{120-122,184}.

La tercera edición del PAI postula, a diferencia de la anterior edición, recomendaciones sobre el empleo de trastuzumab en adyuvancia: para todas las pacientes con tumor >1cm y HER2 positivo, no se recomienda para pacientes con tumores <1cm o en edad avanzada y no recomienda la administración junto a antraciclinas debido a la toxicidad cardíaca.

En cáncer de mama metastásico, el nuevo PAI postula el empleo de trastuzumab para pacientes con tumores HER2 positivo, en la combinación trastuzumab+taxano (paclitaxel, salvo contraindicación). En caso de contraindicación a taxanos, se propone la asociación trastuzumab+vinorelbina o capecitabina.

Además, la tercera edición del PAI avala el empleo de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab seguido de adyuvancia con trastuzumab.

El 25,5% de los tratamientos de quimioterapia para metástasis contienen gemcitabina. En ambos protocolos no se contempla su uso, al contrario que en la guía NCCN donde se recomienda gemcitabina en monoterapia o en combinación con

paclitaxel en el tratamiento del cáncer localmente avanzado o metastásico. A nivel regional, la tercera edición del PAI postula el empleo de la combinación gemcitabina+paclitaxel o gemcitabina en monoterapia, en caso de contraindicación, en cáncer de mama metastásico en pacientes con tumores HER2 negativos tratadas previamente con antraciclinas (o con contraindicación de las mismas). En este sentido, la GPC elaborada por la SEOM indica que las combinaciones de taxanos con gemcitabina o capecitabina son superiores en eficacia que los taxanos en monoterapia, y que la combinación con gemcitabina es aparente menos tóxica. El estudio *JHQG*¹⁸⁵ refiere que la SG es tres meses mayor para el brazo de gemcitabina+paclitaxel (18,5 meses) que para el brazo de paclitaxel en monoterapia (15,8 meses) con diferencias estadísticamente significativas; mejorando también la respuesta tumoral y el tiempo hasta progresión. La fecha de este estudio (2.006) es posterior a la publicación de los protocolos de estudio, por ello no se recoge en la segunda edición del PAI, aunque en la tercera edición no se explicita bibliografía que avale su uso.

Por otro lado, el esquema gemcitabina+carboplatino, prescrito en parte de la población de este estudio en primera línea de cáncer de mama metastásico, es ampliamente utilizado en cáncer de ovario y de pulmón, pero también está siendo utilizado en cáncer de mama¹⁸⁶. El empleo de dicho esquema en primera línea está avalado por ensayos fase II^{182,183,186-189} que concluyen que la combinación de ambos citostáticos es una buena alternativa para el tratamiento de la enfermedad metastásica en pacientes que han sido anteriormente tratados con antraciclinas y taxanos. Si bien, los estudios refieren más RA hematológicas de grado 3 y 4 que otras combinaciones estándar.

Con respecto a éste último esquema, el estudio de Nasr *et al.*¹⁹⁰ determina la seguridad y eficacia de la combinación de ambos quimioterápicos en segunda línea de cáncer metastásico, al igual que los ensayos fase II para el mismo esquema en primera línea, refieren que la asociación de gemcitabina+carboplatino es una combinación eficaz a pesar de la significativa, pero manejable, toxicidad hematológica.

En este estudio también se emplea gemcitabina en monoterapia (3,8%) en primera línea metastásica. Varios ensayos fase II^{191,192} sugieren que la gemcitabina es activa y bien tolerada en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico que previamente han recibido antraciclinas y taxanos, otros estudios¹⁹³

aseguran que los dobletes basados en gemcitabina son más beneficiosos que la gemcitabina en monoterapia. Además, en todos ellos, la gemcitabina en monoterapia se utiliza en pacientes que han sido pretratados con una mediana de 2 a 4 líneas de tratamiento. En este estudio, la elección de este tratamiento podría estar condicionada por la edad de los pacientes. En todos los casos se trata de pacientes ancianos, justificándose el uso de gemcitabina en monoterapia para evitar mayor número y gravedad de RA que con otros tratamientos más agresivos, aunque más eficaces, como la combinación de gemcitabina y paclitaxel. Así, estudios que evalúan la seguridad de gemcitabina en monoterapia^{193,194} refieren la aparición de RA reversibles y manejables.

Otra de las combinaciones con gemcitabina prescritos en este estudio, es el esquema gemcitabina+vinorelbina. Este esquema es comparado frente a vinorelbina en monoterapia en un ensayo fase III¹⁹⁵, en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratados con antraciclinas y taxanos por el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICACAM). Refieren que la combinación gemcitabina+vinorelbina mejora la SLP en comparación con vinorelbina en monoterapia, sin embargo no existen diferencias en cuanto a SG. Añaden que, aunque la toxicidad es manejable, los pacientes tratados con la combinación de quimioterapia tienen más RA hematológicas. Por otro lado, otro ensayo fase III¹⁹⁶ que compara el doblete gemcitabina+vinorelbina vs. capecitabina en monoterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico que han sido anteriormente tratadas con antraciclinas y taxanos, no demuestra superioridad del doblete vs. capecitabina en monoterapia, en términos de SLP.

El 9,2% de los tratamientos de quimioterapia para metástasis contienen carboplatino. No se recoge su uso en el PAI y tampoco es contemplado en la última edición. Sin embargo, los protocolos de la SEGO si avalan su uso, aunque sólo combinado con trastuzumab y paclitaxel, en pacientes HER2 positivo en los que progresa la enfermedad o que no tienen una adecuada respuesta patológica. También la SEOM defiende su uso para dicha indicación en combinación con trastuzumab. A nivel internacional, la NCCN propone el empleo de la combinación de taxano+carboplatino+trastuzumab.

En este estudio, un paciente recibe carboplatino en monoterapia en cuarta línea metastásica. Respecto a este esquema, a pesar de disponer de estudios que

avalan el uso de carboplatino combinado con otras moléculas, no se ha localizado bibliografía que defienda su uso en monoterapia. En este caso, la justificación del empleo de este agente en monoterapia, se debe a que el paciente es pretratado con varias líneas de tratamiento. Además, con el empleo de un solo agente quimioterápico, se pretende evitar mayor número y gravedad de RA que con otras combinaciones de antineoplásicos.

Es sorprendente en este estudio, la prescripción de esquemas como capecitabina+trastuzumab, gemcitabina+paclitaxel, trastuzumab+vinorelbina como tratamiento en adyuvancia, por estar indicados tan sólo en la enfermedad avanzada o metastásica. En todos los casos se decide emplear estos esquemas en base a criterios clínico-patológicos de los pacientes, no basados en documentos consenso de sociedades científicas, pues los pacientes presentaban un estadio tumoral IIIA o IIIB junto con otros factores de mal pronóstico. En ningún caso se recibe quimioterapia adyuvante previa con otro régimen de citotóxicos. En el caso del esquema no autorizado trastuzumab+vinorelbina, su uso en adyuvancia está descrito en un ensayo fase II¹⁹⁷.

Otra causa de no adecuación relacionada con la indicación, es la relacionada con la prescripción del anticanceroso oral temozolomida, cuyo empleo no viene postulado en ninguno de los protocolos. Tampoco está contemplado su uso en la nueva edición del PAI, los protocolos de la SEOM y la NCCN. El 3,8% de los pacientes reciben temozolomida en primera línea metastásica. No es común el empleo de este citostático en cáncer de mama, pues tan sólo está indicado en glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico¹⁹⁸. Esta elección parece razonable, pues estos pacientes presentan metástasis cerebrales y existen estudios fase II que afirman que el empleo de temozolomida en monoterapia en pacientes con tumores sólidos (incluido cáncer de mama) con metástasis cerebrales es activo y bien tolerado, siendo una buena opción de tratamiento¹⁹⁹⁻²⁰³. Sin embargo, otros ensayos fase II como el de *National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG)*²⁰⁴ no documentan ninguna respuesta a este citostático en mujeres altamente pretratadas con cáncer de mama con metástasis cerebrales.

Del mismo modo, el esquema empleado en tercera línea capecitabina+lapatinib, no se postula en ninguno de los protocolos de estudio. En ambos protocolos se respalda el empleo de capecitabina en monoterapia para cáncer

de mama metastásico, y además el PAI, también recomienda la combinación docetaxel+capecitabina. Ninguno de los dos protocolos avala el empleo de lapatinib en monoterapia o con otro agente quimioterápico. Tampoco la nueva edición del PAI postula su uso, sin embargo a nivel nacional, los protocolos de la SEOM para cáncer de mama metastásico refieren que la combinación de capecitabina+lapatinib es más recomendable que capecitabina en monoterapia, en pacientes HER2 positivo con progreso de la enfermedad tras haber sido tratados con trastuzumab. En este sentido, a nivel internacional, la NCCN contempla este esquema y además, la combinación de lapatinib+trastuzumab. En un ensayo fase III²⁰⁵ en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo que han evolucionado después del tratamiento con regímenes que incluían una antraciclina, un taxano y trastuzumab, fueron aleatorizadas para recibir capecitabina+lapatinib o capecitabina en monoterapia. La asociación capecitabina+lapatinib es superior a capecitabina en monoterapia. La mediana SLP fue de 8,4 meses en el grupo de terapia de combinación, en comparación con 4,4 meses en el grupo de monoterapia.

Hay que señalar la frecuente discrepancia relacionada con las características del paciente en tratamiento neoadyuvante en cuanto a la adecuación a los protocolos de la SEGO (44,4%). La razón fundamental es que a diferencia del PAI, donde se proponen esquemas como quimioterapia neoadyuvante independientemente del estado pre o postmenopáusico de la mujer, los protocolos de la SEGO son más selectivos y proponen esquemas FEC o E+Dx en mujeres postmenopáusicas y E+Dx en premenopáusicas. No se ha localizado bibliografía que avale el empleo de FEC en neoadyuvancia en función del estado menopáusico.

Por otro lado, la frecuencia de administración de los ciclos y número de ciclos se ajusta a lo descrito en ambos protocolos, pues tan sólo se identifican discrepancias relacionadas con el número de ciclos administrados en un 0,7% de los tratamientos que no se ajustan a las recomendaciones postuladas en el PAI.

6.1.3. COMPARAR LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LA ADECUACIÓN AL PAI Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

Los pacientes incluidos en este estudio presentan características similares en supervivencia a las descritas previamente en otros estudios^{2,4,206}. Así, la tasa de SG a los cinco años (80,4%) es comparable a la descrita en el estudio de Ferlay *et al.*² que estima una tasa de SG para cáncer de mama a los cinco años del 79% en Europa en 2.008. Estos datos también son comparables a los establecidos por Pollán *et al.*⁴ que analizan la situación epidemiológica del cáncer de mama en España y refieren una supervivencia a los cinco años del 83% en el periodo 2.000-2.002, significativamente más alta que la media europea. A nivel autonómico, el reciente estudio de Ocón *et al.*²⁰⁶ que describe la supervivencia de mujeres diagnosticadas en tres hospitales públicos de Granada y Almería entre 1.996-1.998 señalan una SG a los cinco años del 83,9% y a los 10 años del 71,3%. El II Plan Integral de Oncología de Andalucía 2.007-2.012 refiere que la mortalidad por cáncer de mama en Andalucía es menor que la media europea (21,2 frente a 28,28, tasa ajustada por 100.000 habitantes, datos de 2006)⁵. Sin duda, los programas de detección precoz del cáncer de mama, junto con los avances terapéuticos, han contribuido a disminuir la mortalidad por este tumor en España⁴.

Actualmente, son pocos los estudios que evalúan el impacto de la adherencia de las terapias sistémicas anticancerosas a GPC o a protocolos consensuados sobre resultados clínicos.

En este estudio la adecuación a ambos protocolos no parece estar directamente relacionada con un aumento de supervivencia. McCarthy *et al.*¹⁴⁴ analizan si la adecuación a *Standards Peer Review*, incluyendo los estándares relativos a la quimioterapia, está relacionada con la supervivencia en cáncer de mama, colorrectal y de pulmón. Confirman que no hay una asociación estadísticamente significativa entre la adecuación a los estándares de quimioterapia y la supervivencia al año y a los cinco años para ninguno de los tres tumores. Sin embargo, no se analizan las causas de la no asociación entre adecuación y supervivencia.

En este sentido, el estudio de Van de Water *et al.*¹⁴³ evalúa la supervivencia en función de la adecuación a la GPC holandesa *Breast Cancer Treatment* en mujeres con cáncer de mama temprano. Concluye que la adherencia a dicha GPC no está

asociada con la SG para los dos grupos de edad estudiados (menos de 65 años y 75 o más años). Señalan que factores como la fragilidad, características tumorales y presencia de co-morbilidad presentes en este grupo de edad, pueden influir negativamente en la relación entre adecuación y supervivencia.

Sin embargo, en otros estudios como el de Yun *et al.*¹⁴⁵, se observa una relación adecuación-supervivencia positiva. Refieren que la adecuación a los consensos internacionales *International Breast Cancer Study Group* y *U.S. National Institutes of Health* en pacientes con cáncer de mama, en cuanto a la radioterapia, hormonoterapia y terapia sistémica (incluyendo la combinación de hormono y quimioterapia) se asocia con una mayor supervivencia en las pacientes. No se discuten las causas de asociación positiva entre adecuación y supervivencia.

Del mismo modo, Hébert-Croteau *et al.*²⁰⁷ estudian la adecuación de la terapia sistémica a las recomendaciones consensuadas en la conferencia de Saint Gallen de 1.992, en 1.541 mujeres con cáncer de mama nódulo-negativo, en Québec en la década de los noventa. Los autores de este estudio refieren nuevamente una relación positiva entre adecuación e incremento de la supervivencia, por lo que aseguran que la incorporación de las recomendaciones de dicho consenso a la práctica clínica habitual es una estrategia efectiva para el control de la enfermedad. De nuevo no se discuten las causas de dicha asociación. Aunque el periodo de estudio es bastante anterior al de este estudio, es interesante pues, estudian la repercusión de las recomendaciones de la conferencia de Saint Gallen, en las que también están basadas, aunque en otra edición posterior (Saint Gallen 2.005), parte de las directrices recogidas en los protocolos de la SEGO.

Wockel *et al.*¹⁴⁶ refieren que la conformidad a la guía nacional *German national Step 3 guideline*, en cuanto a tratamiento quirúrgico y sistémico, va ligada a un aumento significativo de la SLP y SG de las pacientes con cáncer de mama. No se analizan las causas de dicha asociación.

A nivel autonómico, el estudio de Criado¹³¹ concluye que la mediana de supervivencia en los pacientes de cáncer de pulmón que adecuan el tratamiento al PAI es superior a aquellos en los que su tratamiento no se adecua, existiendo una asociación positiva entre la adecuación al PAI y la supervivencia (13 meses vs. 8 meses), rozando la significación estadística.

En este estudio, cuando se analizan los resultados por subgrupos, se observa que en los tratamientos para neoadyuvancia y adyuvancia, la supervivencia es mayor en el grupo de “sí adecuación” para ambos protocolos, aunque sin diferencias significativas. Sin embargo, para el subgrupo de metástasis, la supervivencia es mayor en el grupo de “no adecuación” que en el de “sí adecuación” (rozando la significación estadística en el PAI y con diferencias significativas en los protocolos de la SEGO).

6.1.4. ANALIZAR LOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

En este estudio, la mayoría de prescripciones de quimioterapia son esquemas para el tratamiento adyuvante (61,9%), los esquemas de neoadyuvancia representan la frecuencia más baja (15,34%) y el resto son esquemas para la enfermedad metastásica de la enfermedad (22,75%). Estos resultados son distintos al estudio multicéntrico y transversal, realizado por el Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO)¹⁴¹, que describe el tratamiento de cáncer de mama en España en 2.004, y refiere una proporción de tratamientos administrados a pacientes con enfermedad metastásica mayor que para el resto (49% vs. 46,2% en adyuvancia). Sin embargo, en el grupo de neoadyuvancia, al igual que en este estudio, señala una frecuencia menor (7,9%).

En cuanto a los esquemas empleados en neoadyuvancia, el más frecuente es FEC (69%). La mayoría de los pacientes de este estudio recibe tratamiento basado en antraciclinas y el resto, tratamiento basado en la combinación de taxanos con antraciclinas, siendo la epirubicina la antraciclina de elección. Resultados similares se obtienen en el estudio de GEDEFO, donde el 42% de los pacientes reciben tratamiento basado en antraciclinas del tipo AC, FAC, EC o FEC y el 26,8% tratamiento combinado con taxanos y antraciclinas, siendo también en este caso la epirubicina la antraciclina de elección (53,4%).

Por otro lado, en este estudio ningún paciente recibe taxanos en monoterapia en neoadyuvancia y el paclitaxel es el taxano de elección en todas las prescripciones. Al contrario que en el estudio de GEDEFO, donde algunos pacientes reciben taxanos en monoterapia (18%) y el docetaxel resulta ser el taxano de elección para los tratamientos en neoadyuvancia (72,7%).

En cuanto a los esquemas empleados en adyuvancia, en este estudio, generalmente hay una clara tendencia a prescribir regímenes con antraciclinas con o sin taxanos, en función de si hay o no afectación ganglionar. Concretamente, los esquemas más prescritos son EC y EC+Px, siendo la epirubicina y el paclitaxel, la antraciclina y el taxano de elección, respectivamente. De manera similar, en el estudio de GEDEFO el 51,4% recibe al menos una antraciclina en esquemas del tipo AC,

FAC, EC o FEC y el 21,5% de las pacientes recibe algún taxano (un 49,4% en combinación con antraciclinas, un 44,9% en monoterapia y un 5,7% en combinación con otros citostáticos). Asimismo, dicho estudio refiere que el paclitaxel es el taxano más administrado (53,0%) y la epirubicina es la antraciclina de elección en el 59,0% de los casos.

Sin embargo, en este estudio la prescripción de CMF sólo representa el 0,9% de las prescripciones de quimioterapia en adyuvancia, a diferencia del trabajo de GEDEF0, donde el 21,2% de los pacientes recibe CMF en adyuvancia. Además, el análisis por grupos de edad revela que el uso de CMF se incrementa con la edad, llegando a representar hasta el 59% de los tratamientos en pacientes mayores de 75 años. Los resultados de diferentes estudios (metanálisis del EBCTCG²⁰⁸ y el ensayo NSABP B-15²⁰⁹) que comparan regímenes con CMF con regímenes que contienen antraciclinas, muestran superioridad en cuanto a supervivencia para los regímenes con antraciclinas.

Hay que señalar, aunque en pocos casos, el empleo en monoterapia de docetaxel y paclitaxel como terapia adyuvante (1,7 % de las prescripciones de adyuvancia para ambos). Al contrario que el estudio de GEDEF0 que refiere que el 44,9% de las pacientes que reciben algún taxano en adyuvancia lo hacen en monoterapia.

En este estudio la prescripción de FEC en adyuvancia es muy baja (0,9%), a diferencia que el estudio de GEDEF0, donde este esquema es la prescripción más frecuente en el grupo de pacientes que recibieron esquemas basados en antraciclinas. La baja prescripción de este esquema en adyuvancia es debida a que en el centro donde se realiza este estudio, a pesar de la eficacia del esquema en dicha indicación, hay una clara tendencia a reservar esta combinación para el tratamiento neoadyuvante de la enfermedad.

En este estudio, la prescripción de TAC en adyuvancia también es muy baja (0,9%), al igual que en el estudio de GEDEF0, que no describe ningún tratamiento adyuvante con este tipo de combinación de antraciclinas. La baja prescripción de este esquema en adyuvancia es debida a que en el centro donde se realiza este estudio, hay una tendencia a la prescripción de esquemas como EC+PX para el tratamiento de

pacientes con afectación ganglionar y que por tanto, son candidatos a recibir un esquema basado en antraciclinas con taxanos en esta indicación.

Por otro lado, se han analizado los esquemas quimioterapéuticos en función de la línea de tratamiento. En este estudio se emplean esquemas hasta la cuarta línea de tratamiento metastásico. Si bien, en el estudio de GEDEFO hay pacientes que reciben esquemas en quinta línea o posteriores.

En la población de estudio, los esquemas más prescritos en primera línea metastásica son capecitabina en monoterapia y E+Dx. Otros esquemas prescritos son Dx+TRAST, Dx+VIN, E+Px, GEM+Px, GEM+VINO, TRAST, VIN, CARBO+GEM, DLP+CARBO, GEM, GEM+TRAST+VIN, TMZ y VIN+CAPEC. En el estudio de GEDEFO el 30,7% de las pacientes con tratamiento en primera línea metastásica recibe trastuzumab (en combinación con paclitaxel, en monoterapia, en combinación con vinorelbina o en combinación con docetaxel), el 22% taxanos en monoterapia, el 17% taxanos en tratamiento combinado (con antraciclinas, con capecitabina, con gemcitabina, con vinorelbina y con carboplatino) y el 7,8% antraciclinas en protocolos tipo AC, FAC, EC, y FEC.

En cuanto a los esquemas empleados en segunda línea metastásica, hay menos variedad que en primera línea. Los esquemas más prescritos son docetaxel en monoterapia y gemcitabina+vinorelbina. En este caso, no se puede realizar una comparación directa entre líneas puesto que el estudio de GEDEFO no analiza las prescripciones a partir de segunda línea metastásica.

El 4,6% de la población recibe quimioterapia en tercera línea metastásica en este estudio. El esquema empleado con más frecuencia es bevacizumab+paclitaxel (33,3%).

El 1,5% de la población recibe quimioterapia en cuarta línea metastásica. A uno de ellos se le administró carboplatino en monoterapia, y a otro, docetaxel+trastuzumab.

6.1.5. ESTUDIAR LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

De los resultados obtenidos en este estudio se puede resumir que la tasa de supervivencia adquiere valores más desfavorables para determinados grupos de edad (≤ 35 , 66-75 y >75 años), tamaño de tumor >2 cm, afectación ganglionar positiva, determinados tipos histopatológicos (inflamatorio, carcinomas indiferenciados o infiltrantes de patrón mixto), grado histológico III, expresión de HER2 y P53, y la no expresión de RE y RP. Hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de supervivencia determinados para los distintos grupos de edad, distintos tamaños tumorales, según el tipo histopatológico y la expresión o no de RE y RP.

El riesgo de muerte por cáncer de mama es mayor en los dos extremos de la vida. Así, en el subgrupo de >75 años la tasa de supervivencia es del 0%, en el subgrupo de 66-75 años es del 63,2% y en el subgrupo de ≤ 35 años es del 66,7%; al contrario que en grupos de edad media donde las tasas de supervivencia son notablemente superiores.

El consenso de expertos en la conferencia de Saint Gallen²¹⁰ concluye que la edad menor de 35 años es por sí misma un factor de mal pronóstico. Así, en el estudio prospectivo del *International Breast Cancer Study Group*⁶² de 314 pacientes menores de 35 años; o en el retrospectivo de Peng *et al.*⁶¹ donde se compara el pronóstico de 551 mujeres jóvenes (≤ 35 años) con 551 mujeres con una edad comprendida entre 36-50 años; tanto la SLP como la SG, son significativamente menores en pacientes jóvenes (mediana de SLP 23,2 vs. 28,4 meses; y tasa de SG 79,5% vs. 85,6%).

En otros estudios prospectivos, como el de Kheirleisid *et al.*²¹¹, donde se compara la SG de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama con una edad por debajo de 40 años con una cohorte de pacientes de mayor edad en un hospital irlandés, no se obtienen diferencias significativas entre ambos grupos.

En el caso de pacientes ancianas, el riesgo de morir por cáncer de mama aumenta con la edad, de manera significativa después de 80 años de edad⁶⁴. Las características biológicas de los tumores de mama en ancianas sugieren que podrían beneficiarse de terapia adyuvante, particularmente de la terapia endocrina, pero la realidad es que este grupo de población es todavía infratratado, derivando en una peor

supervivencia²¹². La percepción de algunos médicos, es que estos pacientes son demasiado frágiles para recibir quimio o radioterapia, o para formar parte de ensayos clínicos, y son más susceptibles de desarrollar RA al tratamiento y a incrementar la morbi-mortalidad, por lo que se necesitan más estudios concretos sobre este grupo de población para poder establecer unas recomendaciones basadas en la evidencia^{64,213,214}. Otros estudios aportan resultados que apuntan en otra dirección y refieren que el empleo de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado, RE negativo y una edad a partir de 66 años se asocia con un aumento significativo de la supervivencia⁶³. En mujeres ancianas con tumores tempranos de mama, Syed *et al.*²¹⁵ señalan que la terapia endocrina, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia mejoran significativamente la tasa de recurrencias y la SG.

Junto con la edad, el tamaño del tumor resulta ser uno de los indicadores pronósticos más importantes. En la muestra de este estudio al aumentar el tamaño del tumor la supervivencia decrece.

En la bibliografía el tamaño del tumor se relaciona con el pronóstico de manera directa y significativa, puesto que el incremento del tamaño del tumor primario se asocia con un incremento en la mortalidad por cáncer de mama⁶⁷⁻⁷⁰. Aunque estudios como el de Flores *et al.*²¹⁶, que evalúa los factores pronósticos del cáncer de mama en 432 mujeres en el Hospital General de México, señala que el tamaño del tumor es directamente proporcional a la supervivencia pero sólo en los casos con ganglios linfáticos positivos, por lo que el tamaño del tumor, por sí mismo y de forma aislada, no tiene consecuencias en la supervivencia de las pacientes.

En este estudio las pacientes cuyos tumores presentan RE positivo tienen mejor pronóstico frente a las que no lo expresan con diferencias significativas. Estudios previos muestran las ventajas en términos de supervivencia de las mujeres que presentaban RH positivos⁸²⁻⁸⁵.

Otros estudios como el de Colzani *et al.*²¹⁷, que analiza los factores pronósticos en 12.850 mujeres con cáncer de mama en Stockholm y Gotlan (Suecia) entre 1.990 y 2.006, aseguran que la capacidad pronóstica de los RH es débil y la relación entre la presencia o no del RE y el riesgo de muerte por cáncer de mama requiere aún más investigación. Vazquez *et al.*⁶⁶ estudian la supervivencia de una población de 1.311 pacientes con cáncer de mama en el Centro de diagnóstico Mamario (CENDIMA) en

Montevideo (Uruguay) seguidas durante 19 años y su relación con los factores pronósticos y concluyen que la supervivencia es levemente mejor para los pacientes con RE positivos, si bien estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas.

En este estudio la expresión de RP está relacionada con un pronóstico favorable de la enfermedad con diferencias estadísticamente significativas.

Dunnwald *et al.*²¹⁸ afirman que las pacientes con tumores RE positivo y/o RP positivo tienen menor riesgo de mortalidad que las que presentan RE negativo y/o RP negativo, siendo el subgrupo de pacientes, tanto en tumores de alto grado como de bajo grado, RE y RP negativo las que tienen mayor riesgo de mortalidad.

En la undécima Conferencia de de Saint Gallen²¹⁰ para el tratamiento del cáncer de mama precoz, con respecto al RE, hay consenso en mostrar su resultado en porcentaje de células positivas; el RP se considera importante como marcador pronóstico y menos relevante como factor predictivo de respuesta a tratamiento.

En este estudio, pese a que los pacientes con afectación ganglionar presentan menor supervivencia que los que no, las diferencias no son significativas. La infiltración tumoral ganglionar es un factor pronóstico aislado y la causa más común de muerte en mujeres con cáncer de mama^{69,219,220}. Diversos estudios^{221,222} afirman que los pacientes nódulo-positivos tienen de 4 a 8 veces mayor riesgo de mortalidad que los que no tienen implicación nodular, consolidándose el estatus ganglionar como una importante información complementaria de elevado valor pronóstico^{66,67}.

En este estudio la supervivencia toma valores más desfavorables, con diferencias significativas, para el subgrupo donde se engloban determinados tipos histopatológicos como los carcinomas inflamatorios, carcinomas indiferenciados o infiltrantes de patrón mixto, subgrupos considerados con pronóstico desfavorable en la bibliografía^{66,67,72,73}. Por otro lado, al contrario que lo observado en otros estudios^{66,67,71}, los pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante tienen un peor pronóstico que las diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante, aunque debido al diseño retrospectivo y observacional del estudio no pueden obtenerse conclusiones robustas o definitivas.

Asimismo, la presencia de HER2 también es un factor pronóstico desfavorable, aunque las diferencias observadas no son estadísticamente significativas. Son

numerosos estudios los que consideran la expresión de HER2 como un factor pronóstico independiente y correlacionan la expresión de este marcador con una SG y SLP menor^{67,69,78,79}.

El estudio de Arrechea *et al.*²²³ que analiza las características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas y los patrones de supervivencia y recaída de los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama en 272 pacientes en el Complejo Hospitalario de Navarra, señalan que los carcinomas tipo HER2 presentan características más desfavorables así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída.

Si bien, debido a que este subgrupo de pacientes son candidatas a ser tratadas con nuevas moléculas, como trastuzumab, las mujeres con cáncer de mama con tumores HER2 positivo que reciben este anticuerpo monoclonal mejoran el pronóstico en comparación con las mujeres HER2 negativas²²⁴.

En este estudio las pacientes que expresan p53 tienen peor pronóstico que las que no lo expresan, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. La influencia de la expresión de p53 en el pronóstico es controvertida. Existen trabajos con resultados muy variados, algunos asocian la positividad de p53 a un peor pronóstico⁸⁶⁻⁸⁹, mientras que otros demuestran que no hay asociación significativa entre el estado de p53 y la supervivencia²²⁵⁻²²⁷. Kato *et al.*²²⁸ estudian los factores clínico-patológicos asociados con la supervivencia en pacientes japonesas con cáncer de mama y encuentran influencia de la expresión de p53 en la supervivencia en el análisis univariante aunque no en el multivariante.

A nivel nacional, estudios como el de Pérez *et al.*²²⁹, que analizan el valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en 100 casos de carcinoma de mama en el Hospital Puerta del Mar (Cádiz); o el de Montero *et al.*²³⁰, que estudian a 458 mujeres con cáncer de mama operable en Hospital 12 de Octubre (Madrid); concluyen que la expresión de la proteína p53 se comporta como un factor independiente de mal pronóstico en cáncer de mama.

En este estudio no se pueden comparar los grupos para evaluar la presencia del antígeno Ki67 como factor pronóstico relacionado con la supervivencia del cáncer

de mama, debido a que sólo hay dos pacientes en la muestra que presentan Ki 67 negativo y no existe ningún evento de muerte por cáncer de mama en ese grupo.

En la Conferencia de de Saint Gallen²¹⁰, que está centrada fundamentalmente en el tratamiento sistémico con terapias dirigidas en función de subgrupos definidos por marcadores predictivos, el panel de expertos considera que, además de especificar el tipo de tumor, algunos parámetros patológicos deben estar disponibles, entre ellos el Ki67, el cual se considera importante en la determinación pronóstica y que podía ayudar a la hora de prescribir quimioterapia en pacientes con tumores que expresan receptores hormonales.

La revisión de Yerushalmi *et al.*²³¹ sobre el valor pronóstico y predictivo del Ki67 señala que el marcador parece tener cada vez mayor valor como factor pronóstico en la terapia del cáncer de mama temprano, sin embargo parece no haber evidencia de que el marcador pueda servir como herramienta para identificar pacientes que puedan beneficiarse un tipo de quimioterapia o terapia endocrina específicos.

Hay que señalar, que el tamaño de la muestra y el diseño de este estudio limitan la evaluación de aquellas variables, sobre todo las que se estratifican (edad, grado histológico) por lo que se requieren estudios posteriores con mayor potencia estadística para evaluar estas características.

6.1.6. EVALUAR LA SEGURIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA EMPLEADA EN FUNCIÓN DE LA ADECUACIÓN AL PAI Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

De 131 pacientes que forman la muestra, el 46,56% presentan alguna RA al tratamiento quimioterápico empleado. Este registro es notablemente mayor que en el estudio de Criado¹³¹, que refiere un 24,1% de pacientes con RA en el análisis de seguridad de pacientes con cáncer de pulmón que reciben el tratamiento quimioterápico en el mismo hospital de tercer nivel que los pacientes de este estudio. Si bien, en el estudio de Criado en el 51,1% de las RA notificadas se especifica el grado de gravedad, al contrario que en este estudio, donde tan sólo se señala el grado de gravedad en cinco pacientes. Hay que señalar que la población del estudio de Criado es diferente a la de este estudio, al tratarse de otro tipo de tumor, aunque la metodología empleada para la evaluación de seguridad es similar en ambos.

La suma de las RA causadas por cada fármaco (358) no coincide con el número total de RA notificadas (199), ya que cuando se administra un ciclo de quimioterapia con un esquema que contiene varios citostáticos, los clínicos hacen responsable de la RA a todos los fármacos de ese esquema, pues, aunque son diferentes, son administrados conjuntamente.

El perfil de seguridad de la quimioterapia empleada en este centro es similar al descrito en la bibliografía²³²⁻³³⁷. En este estudio las RA más frecuentes son las RA cardiovasculares (21,45%), hematológicas (17,6%) y gastrointestinales (13,7%).

En cuanto a la distribución de los fármacos que causan la toxicidad, epirubicina y ciclofosfamida, son los responsables del mayor número de RA notificadas, seguidos de paclitaxel. Se ha de señalar que no es un dato revelador, pues los esquemas EC y EC+Px son los más empleados para el tratamiento de la enfermedad, por lo que es lógico que se notifiquen RA en pacientes tratados con estos esquemas.

Aunque en este estudio no se ha evaluado cuantitativamente la relación fármaco-toxicidad, se conoce que los agentes quimioterápicos responsables del alto porcentaje de RA cardiovasculares son las antraciclinas y el trastuzumab, hecho ampliamente descrito en la bibliografía^{232,234}. El trastuzumab generalmente es bien tolerado, con una baja incidencia de RA, siendo el más relevante de ellos la cardiotoxicidad²³⁴.

En el ensayo *HERA*²³⁵, se presenta insuficiencia cardíaca congestiva (CHF NYHA clase III–IV) en 0,6% de las pacientes tratadas con trastuzumab. En el 1,7 y 0,06% de las pacientes se presenta CHF sintomática en los grupos de trastuzumab o de observación, respectivamente. Además, 51 pacientes experimentan una disminución de la FEVI con trastuzumab, que se recupera o estabiliza entre 3 y 6 semanas después del inicio del tratamiento en el 86% de los casos.

En el ensayo *NSABP-B31*^{120,236}, el 3,6% de los pacientes del grupo de trastuzumab tienen episodios cardíacos sintomáticos en comparación con el 0,6% del grupo de control. La incidencia acumulada durante tres años de episodios cardíacos en las pacientes tratados con trastuzumab es de 4,1%, en comparación con 0,8 en las pacientes del grupo de control.

En el ensayo *NCCTG-N9831*²³⁶, la incidencia acumulada a los tres años de episodios cardíacos en el grupo sin trastuzumab es de 0,35%, 3,5% en el grupo de trastuzumab seguido de paclitaxel y 2,5% en el grupo de trastuzumab simultáneo con paclitaxel.

En el ensayo *BCIRG 006*¹²¹, se detectan episodios cardíacos clínicamente sintomáticos en 0,38% de las pacientes del grupo de AC seguido de docetaxel, 1,87% del grupo de AC seguido de docetaxel y trastuzumab y 0,37% del grupo de carboplatino y trastuzumab. También hay una incidencia más alta y estadísticamente significativa de la disminución asintomática continua de la FEVI en el grupo de AC seguido de docetaxel y trastuzumab que en los otros dos grupos.

En el ensayo *FINHER*¹²², ninguna de las pacientes que reciben trastuzumab experimenta episodios cardíacos clínicamente significativos. Además, se preserva la FEVI en todas las mujeres que reciben trastuzumab.

Por otro lado, el uso de quimioterapia con antraciclinas está limitado por la aparición de cardiotoxicidad¹⁴⁹. En cuanto a su toxicidad, Smith *et al.*¹⁴⁸ en un meta análisis de 55 ensayos clínicos randomizados evalúan la cardiotoxicidad de las antraciclinas, la mayoría de los ensayos revisados son en mujeres con cáncer de mama avanzado. Encuentran un riesgo de cardiotoxicidad clínica significativamente mayor en los regímenes que contienen antraciclinas frente a los que no las contienen.

Además el riesgo de cardiotoxicidad clínica es más bajo, con diferencias significativas, con epirubicina que con doxorubicina.

En este sentido, una revisión de la Cochrane¹⁴⁹ analiza la aparición de cardiotoxicidad con el uso de diferentes derivados de antraciclina en pacientes con cáncer. El metanálisis no muestra pruebas de una diferencia significativa en la aparición de insuficiencia cardíaca clínica entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, hay algunos indicios de una tasa inferior de insuficiencia cardíaca clínica en pacientes tratados con epirubicina vs. doxorubicina.

Las RA hematológicas son el segundo tipo de RA más frecuentes en este estudio. Ello puede ser debido a la alta prescripción de paclitaxel, ya que la mielosupresión (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de este citostático²³³.

La toxicidad hematológica en este estudio también puede deberse a la prescripción de taxanos+trastuzumab²³⁴.

Como era de esperar, las RA gastrointestinales son frecuentes en este estudio. Los pacientes en tratamiento quimioterápico presentan como efecto secundario náuseas o vómitos en mayor o menor medida. Esto es así a pesar de la generalización en los últimos años de pautas antieméticas altamente eficaces en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia²³⁸⁻²⁴⁰. Además la mucositis y la diarrea podrían incrementar el porcentaje de RA gastrointestinales en este estudio.

La capacidad emetógena de los citotóxicos es muy variable. En este estudio dicha RA puede deberse a la ciclofosfamida, citostático prescrito con frecuencia en este estudio, que como revela la bibliografía tiene un alto poder emetógeno^{239,240}. Otros citostáticos, cuando son usados en combinación, producen una emesis severa, entre ellos, la doxorubicina y la epirubicina^{239,240}.

Se conoce que la mucositis es otro tipo de RA gastrointestinal frecuente. En este estudio dicha RA puede deberse a la prescripción de capecitabina, doxorubicina y vinorelbina, ya que como revela la bibliografía son citostáticos que presentan mayor frecuencia de esta RA y por otro lado, son citostáticos prescritos con frecuencia en este estudio²⁴¹.

La diarrea es otra complicación frecuente. En este estudio la diarrea podría estar asociada al empleo de ciertos citostáticos como la capecitabina, 5-fluorouracilo, trastuzumab, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, ciclofosfamida y antraciclinas²⁴², todos prescritos con frecuencia en este estudio.

Asimismo, en este estudio se observa un infrarregistro de RA consideradas frecuentes o muy frecuentes para la quimioterapia empleada. Puede ser debido a que son RA de fácil manejo terapéutico o a que no impiden la continuidad del tratamiento y por ello no se notifican en la historia clínica de los pacientes.

Hay que señalar que, aunque en este estudio no se notificaron RA debidas a bevacizumab (hipertensión arterial, proteinuria, eventos tromboembólicos, hemorragia, insuficiencia cardiaca congestiva, perforación gastrointestinal, problemas en la cicatrización y neuropatía periférica), el perfil de seguridad global de este anticuerpo monoclonal es uno de los motivos por el que algunas de las agencias de medicamentos (FDA y *Health Canada*) han decidido revocar la indicación de bevacizumab, en cualquier combinación, para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Como ya se ha mencionado, en noviembre de 2011, la FDA retira la indicación, la cual había sido aprobada bajo un sistema de aprobación acelerada en febrero de 2008. Los estudios presentados después del registro, muestran sólo un pequeño efecto sobre el crecimiento tumoral, sin evidencia de prolongación o mejoría de la calidad de vida de los pacientes, en comparación con la quimioterapia estándar. Todo ello, añadido al perfil de toxicidad negativo de bevacizumab, es considerado insuficiente para mantener la aprobación en esta indicación¹⁷⁹.

Por su parte, el 29 de noviembre de 2011, *Health Canada* informa de la suspensión de la autorización de bevacizumab para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. La agencia especifica que el anticuerpo monoclonal no reduce significativamente el tamaño del tumor ni prolonga el tiempo de supervivencia. Mientras que puede causar riesgos serios y que potencialmente amenacen la vida, como ataques cardiacos, hipertensión arterial severa, hemorragias y perforaciones en partes del cuerpo como nariz, estómago e intestinos¹⁸⁰.

El estudio refleja que la adecuación a ambos protocolos tampoco parece estar directamente relacionada con la reducción de toxicidad inducida por quimioterapia en cáncer de mama, aunque la mayoría de los resultados no son concluyentes debido a

que las diferencias entre los grupos según la adecuación, no son significativas. Por una parte, del total de los pacientes en los que se notifica RA, no hay diferencias significativas entre la proporción de pacientes que se adecua o no, tanto al PAI como a los protocolos de la SEGO. Por otra parte, la media de RA por paciente es mayor en pacientes que se adecuan a los protocolos de la SEGO con diferencias significativas. Nuevamente, la media de ingresos por toxicidad a la quimioterapia por paciente es mayor en pacientes que se adecuan a los protocolos de la SEGO con diferencias significativas.

No se pueden comparar estos resultados con otros estudios similares, pues no se ha localizado bibliografía que evalúe la seguridad de la quimioterapia en función del grado de adherencia a protocolos, consensos o GPC en el campo de la oncología.

6.1.7. REALIZAR UNA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA QUIMIOTERAPIA EMPLEADA SEGÚN LA ADECUACIÓN AL PAI Y A LOS PROTOCOLOS DE LA SEGO

No hay diferencias significativas, en función de la adecuación global a ambos protocolos, en la mediana del coste total por paciente de la quimioterapia intravenosa. Sin embargo, en el subgrupo de quimioterapia empleada en metástasis, al igual que en el estudio de Criado¹³¹, la mediana del coste total por paciente es menor en el grupo de los que se adecuan a ambos protocolos.

Esta diferencia de costes se hace notablemente mayor al comparar el grupo de los pacientes tratados en la progresión de la enfermedad o en metástasis, pues la comercialización de nuevos fármacos, no postulados en estos protocolos, generalmente son para el tratamiento de esta etapa de la enfermedad, lo que hace que el coste de este grupo de pacientes sea mayor al de pacientes con tratamiento adyuvante o neoadyuvante.

Es escasa la bibliografía que evalúa la relación entre adecuación al tratamiento quimioterápico y coste. Existe algún estudio que analiza esta relación centrada en algún fármaco en concreto, no referido a la terapia sistémica o a los esquemas de quimioterapia completos recibidos por el paciente. Así, Poncet *et al.*¹⁴² evalúan los costes del tratamiento con trastuzumab en función de la adecuación a dos GPC francesas (*French Postlicensing Guidelines* y *Regional Clinical guidelines "Convergence"*). El coste total del tratamiento con trastuzumab por paciente al año es de 21.044 €, siendo mayor el coste en el grupo que se adecua a las GPC (25.734 €) que en el grupo que no se adecua (18.988 €).

Para una evaluación completa sería necesario analizar los estudios coste-efectividad de aquellos fármacos que incrementan el coste total del tratamiento de los pacientes diagnosticados con esta patología. Asimismo, también se ha de comprobar si los avances sólo se traducen en mejoras discretas en los resultados, restringidas a algunas indicaciones y combinaciones específicas, presentando en general escaso impacto en la supervivencia de las pacientes, ajustada por calidad de vida²⁴³.

Estudios económicos que analizan el coste-beneficio de bevacizumab en combinación con paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, aseguran que la adición de bevacizumab a la quimioterapia no es coste-efectiva^{244,245}.

En este sentido, el NICE en su guía *Breast cancer-bevacizumab (in combination with a taxane): guidance*¹⁷² evalúa el empleo de bevacizumab en combinación con taxanos en primera línea en cáncer de mama metastásico. En ella no se recomienda el empleo de la combinación, puesto que no ha demostrado un incremento en la SG y aunque, si se ha evidenciado una modesta mejora en la SLE, se desconoce si ésta va acompañada de mejoras en la calidad de vida, en comparación con otros tratamientos quimioterápicos mejor evaluados. Por tanto bevacizumab no muestra suficientes beneficios para considerar su que su uso sea coste-efectivo. Este podría ser el motivo por el que bevacizumab tampoco está postulado en la última edición del PAI.

En el caso de trastuzumab, el análisis farmacoeconómico ha demostrado que es un tratamiento coste-efectivo para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, tanto en cáncer de mama metastásico²⁴⁶ como en el cáncer de mama precoz²⁴⁷⁻²⁴⁹.

El NICE en su guía *Trastuzumab for de adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer*²⁵⁰ analiza también el coste-efectividad del tratamiento del cáncer de mama temprano con trastuzumab. La conclusión es que este anticuerpo monoclonal debe ser ofrecido a todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, cuyo tumor tenga al menos 1 cm de tamaño y no presenten alteraciones cardíacas previas. La evaluación coste-efectividad está basada en datos procedentes del estudio *HERA* utilizando el régimen con trastuzumab cada tres semanas. El modelo económico compara el impacto en la supervivencia al añadir trastuzumab durante un año a la terapia estándar respecto a la terapia estándar sin trastuzumab. Inicialmente, se estima que el coste-efectividad por años de vida ajustados por calidad (AVAC) es de 5.687£. El análisis de sensibilidad encuentra que esta estimación varía entre 2.834 a 8.689£ por año de vida ganado. Tras un análisis más exhaustivo, se estima el coste-efectividad en 3.433£ por año de vida ganado para el régimen semanal con trastuzumab, valor muy inferior al umbral normalmente aceptado para considerar una tecnología como eficiente²⁵¹.

Del mismo modo el NICE en su guía *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*²⁵² analiza el coste-efectividad del tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama metastásico. Se emplean los resultados de supervivencia procedentes de pacientes del ensayo fase III *H0648g*²⁵³. Se estima que el incremento del índice de coste-efectividad por AVAC es de 37.500£ para el tratamiento en combinación con paclitaxel, valor considerado umbral para aceptar una tecnología como eficiente²⁵¹. Estos cálculos incluyen estimaciones de los costes médicos y de atención social directa, incluyendo las pruebas cardiacas y de HER2.

Asimismo, se realiza un análisis comparando el coste-efectividad del tratamiento con trastuzumab en monoterapia frente al tratamiento con vinorelbina. No hay datos de comparación directa disponibles, pero se extrapolan los datos del ensayo *H0649g*²⁵⁴ con trastuzumab en monoterapia y de un ensayo aleatorizado de vinorelbina frente a melfalán. El ratio de coste-efectividad estimado es de 7.500£ por año de vida ganado si se utiliza trastuzumab en lugar de vinorelbina. El coste por AVAC se estima en 19.000£.

Por otro lado, la elección de un taxano u otro es controvertida, pues hay que señalar que el precio de paclitaxel es 20 veces inferior al de docetaxel. En este sentido numerosos estudios aseguran que paclitaxel semanal es más costo-efectivo que docetaxel¹⁵², así la tercera edición del PAI postula que paclitaxel debe ser la opción terapéutica de primera elección.

6.2. DISCUSIÓN GENERAL

De un modo global, este estudio muestra una visión del tratamiento de cáncer de mama en un hospital andaluz de tercer nivel. La adecuación de las prescripciones al PAI y a los protocolos de la SEGO es baja y no parece estar directamente relacionada con una mejora de la efectividad, seguridad y coste.

Puede deberse a dos motivos, en primer lugar, a que la fecha de publicación de ambos protocolos es el 2.005 y por tanto no postulan las nuevas indicaciones de tratamientos quimioterápicos aprobadas con fechas posteriores y que son respaldadas por otras guías de referencia que se actualizan con más frecuencia. Esta razón nos lleva a sugerir como recomendación que el PAI y los protocolos de la SEGO deberían estar en permanente actualización.

El segundo motivo puede deberse a que, tanto las recomendaciones incluidas en el PAI como en los protocolos de la SEGO, podrían no estar basadas en la evidencia clínica de la mayor calidad. Ambos documentos se han evaluado con el instrumento AGREE²⁵⁵ y la calidad metodológica no se considera óptima debido a que en ninguno de los dos protocolos se especifica la estrategia utilizada para la búsqueda de la evidencia. Asimismo, no se explicitan los criterios utilizados para incluir o excluir la evidencia identificada a través de la búsqueda. Tampoco existe una descripción de los métodos utilizados para formular las recomendaciones, ni de cómo se ha llegado a las decisiones finales, no se especifican las áreas de desacuerdo y los métodos para resolverlas. Por último, no se indica si los protocolos han sido revisados externamente antes de su publicación, ni se especifica el procedimiento para su actualización. Todo ello nos lleva a sugerir que habría que garantizar que el PAI y los protocolos de la SEGO estuvieran basados en recomendaciones de la mayor calidad metodológica.

6.3. NUEVA EDICIÓN DEL PAI DE CÁNCER DE MAMA¹⁵¹

Como ya se ha mencionado, recientemente se ha publicado la tercera edición del PAI en 2.011. Al compararlo con el publicado en 2.005, en la última edición, se realiza una revisión y actualización del anterior, incorporando nuevos aspectos relacionados con dimensiones específicas de calidad, tales como la persona, la evidencia científica, el uso adecuado del medicamento, los cuidados de enfermería y la seguridad del paciente.

Se emplea una metodología más explícita y de mayor calidad que en el PAI anterior, ya que con el fin de apoyar y actualizar las recomendaciones que aparecen en el PAI, en el nuevo documento se realiza una búsqueda sistemática en la literatura científica para localizar las GPC relacionadas con el diagnóstico y el manejo del cáncer de mama. Para ello se utilizan las principales bases de datos referenciales: Medline, Embase, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); aquellas instituciones y organismos con GPC o repertorio de Guías: NICE, FDA, *National Guidelines Clearinghouse*, *National Library of Guidelines*; así como el metabuscador Tripdatabase. La búsqueda se realiza hasta el 28 de enero de 2.011.

Por otra parte, la búsqueda se realiza siguiendo el formato PICO (población, intervención, comparación y resultados). El tipo de estudio se limita centrándose en GPC. No hay limitación por idioma ni año de publicación. Las estrategias de búsqueda incluyen términos tanto en formato libre como en lenguaje controlado con los términos MeSH, Emtree, etc. Se realiza, además, búsquedas manuales de referencias cruzadas de las guías incluidas.

En la selección posterior se limita por fecha de publicación incorporando los documentos desde el año 2.005 al 2.011, utilizando sólo la evidencia más reciente y evitando así la utilización de documentos obsoletos. En esta selección se incluyen aquellos estudios relacionados con el manejo y tratamiento del cáncer de mama.

Además se realiza una lectura crítica y una síntesis cualitativa, valorando para ello el diseño y la metodología empleada en las GPC utilizadas, mediante la herramienta AGREE.

7. CONCLUSIONES

1. El grado de adecuación global de las prescripciones de quimioterapia al PAI de cáncer de mama y a los protocolos de la SEGO en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves es bajo (27% y 21,7% respectivamente).
2. Las principales causas de no adecuación a las recomendaciones establecidas están relacionadas con el esquema quimioterápico empleado (aproximadamente el 68%) y con la indicación (entre el 26 y el 31%).
3. La tasa de supervivencia global a los cinco años en función de la adecuación al PAI, es 62,5% en el grupo de “sí adecuación” y 83,3% en el grupo de “no adecuación”, con diferencias estadísticamente significativas. En función de la adecuación a los protocolos de la SEGO, la tasa de supervivencia global es 44,4% en el grupo de “sí adecuación” y 83,5% en el grupo de “no adecuación”, con diferencias estadísticamente significativas. De este modo, la adecuación de las prescripciones de quimioterapia a ambos protocolos parece no estar directamente relacionada con un aumento en la supervivencia.
4. La mayoría de prescripciones de quimioterapia son esquemas para el tratamiento adyuvante (61,9%), los esquemas empleados en metástasis representan el 22,75% y el resto son esquemas de neoadyuvancia (15,34%). En cuanto al tratamiento neoadyuvante, la mayoría de pacientes recibe esquemas basados en antraciclinas o en la combinación antraciclinas+taxanos, siendo el esquema más empleado 5-fluorouracilo+epirubicina+ciclofosfamida. En el tratamiento adyuvante se observa una tendencia a prescribir regímenes de antraciclinas con o sin taxanos, siendo los esquemas más prescritos epirubicina+ciclofosfamida y epirubicina+ciclofosfamida seguido de paclitaxel. La elección de esquemas para la enfermedad metastásica es más variada, siendo los más prescritos en esta etapa de la enfermedad docetaxel+trastuzumab y gemcitabina+vinorelbina.
5. La tasa de supervivencia toma valores más desfavorables para determinados grupos de edad (≤ 35 , 66-75 y > 75 años), tamaño de tumor > 2 cm, afectación ganglionar positiva, determinados tipos histopatológicos (inflamatorio, carcinomas indiferenciados o infiltrantes de patrón mixto), grado histológico III, expresión de HER2 y p53, y la no expresión de los receptores de estrógeno y progesterona. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la tasa

de supervivencia a los cinco años entre los distintos grupos de edad, los distintos tamaños tumorales, según el tipo histopatológico y la expresión o no de los receptores de estrógeno y progesterona.

6. En el análisis de la toxicidad en función de la adecuación a ambos protocolos, no se observan diferencias significativas entre los grupos según la adecuación. Por otra parte, se observan diferencias estadísticamente significativas en la media de reacciones adversas y en la media de ingresos por toxicidad según adecuación a la SEGO, con mayor número de reacciones adversas y de ingresos por toxicidad para el grupo que se adecua. Así pues, la adecuación de las prescripciones al PAI y a la SEGO no parece estar directamente relacionada con una reducción de la toxicidad inducida por quimioterapia en cáncer de mama.
7. No se observan diferencias, en función de la adecuación total a ambos protocolos, en la mediana del coste por paciente de la quimioterapia intravenosa. Sin embargo, en el subgrupo de quimioterapia empleada para el tratamiento de la enfermedad metastásica, la mediana del coste por paciente es muy inferior en el grupo de los que se adecuan a ambos protocolos que en los grupos que no se adecuan.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893-2917.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-781.
3. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V et al. Cancer mortality trends in Spain: 1998-2007. *Ann Oncol* 2010; 21(3):14-20.
4. Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V, Pastor R et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología* 2007; 4(2): 231-248.
5. Expósito J, Escalera de Andrés C, Torró C, Domínguez C, Amo M, Bayo E. II Plan integral de oncología de Andalucía 2007- 2012. [Consultado 02-06-2011]. Disponible en: http://www.csalud.juntaandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_oncologia/plan_oncologia_2007_12.pdf.
6. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder B and Pharoah P. Risk Factors for the Incidence of Breast Cancer: Do They Affect Survival From the Disease?. *J Clin Oncol* 2008; 26:3310-3316.
7. Martín M, González Palacios F, Cortés J, de la Haba J, Schneider J. Prognostic and predictive factors and genetic analysis of early breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2009; 11(10):634-42.
8. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(1): 13-24.
9. Blackwood MA, Weber BL: BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1969-77.
10. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011; 12(1): 68-78.
11. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al.: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343(8899): 692-5.

12. Offit K, Gilewski T, McGuire P, et al.: Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 1996; 347(9016): 1643-5.
13. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al.: Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16(7): 2417-25.
14. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182): 66-71.
15. Ercan C, van Diest PJ, van der Ende B, Hinrichs J, Bult P, Buerger H et al. p53 mutations in classic and pleomorphic invasive lobular carcinoma of the breast. *Cell Oncol* 2012; doi: 10.1007/s13402-012-0071-y.
16. Esteva FJ, Guo H, Zhang S, Santa-Maria C, Stone S, Lanchbury JS et al. PTEN, PIK3CA, p-AKT, and p-p70S6K status: association with trastuzumab response and survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Am J Pathol* 2010; 177(4):1647-56.
17. Figueroa L, Bargallo E, Castorena G, Valanci S. Cáncer de mama familiar, BRCA1 positivo. *Rev Chil Cir* 2009; 61(6): 547-551.
18. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Hewitt SM et al. Differences in Risk Factors for Breast Cancer Molecular Subtypes in a Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3): 439-43.
19. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A et al. Triple-Negative Breast Cancer: Risk Factors to Potential Targets. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 8010-8018.
20. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010; 20:2547-2556.
21. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1294-302.

22. Lof M, Weiderpass E. Impact of diet on breast cancer risk. *Curr Opin Obstet Gyn* 2009; 21(1): 80-85.
23. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: A Prospective Study of Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(10): 2496–502.
24. Iodice S, Barile M, Rutmens Z, Feoce I, Bonanni B, Radice P et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46(12): 2275-2284.
25. 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; 346(26):2025-32.
26. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(4):296-305.
27. Beaber E, Buist D, Barlow W, Malone K, Reed S, and Li C. Relationship Between Use of Different Oral Contraceptive Formulations and Breast Cancer Risk Among Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(3): 1–9.
28. Lööf-Johanson M, Brudin L, Sundquist M, Thorstenson S, Thorstensn S, Rudebeck CE. Breast feeding and prognostic markers in breast cancer. *The Breast* 2011; 20(2): 170-175.
29. Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 6641-7.
30. Leong AS, Zhuang Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. *Pathobiology* 2011; 78(2): 99-114.
31. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening: UK M G Marmot, D G Altman, D A Cameron, J A Dewar, S G Thompson, Maggie Wilcox. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review *Lancet* 2012; 380: 1778–86.

32. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(1): CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub4.
33. Guías de actuación para la realización de la mamografía. Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM). [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: <http://www.sedim.es/index.php?seccion=guiasClinicas>
34. The ACR Breast Imaging reporting and data system (BIRADS ®). American College of Radiology. [Consultado 01/12/12]. Disponible en: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/ro_section.aspx
35. Guías de actuación para la realización de la ecografía mamaria. Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM). [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: http://www.sedim.es/repo/static/public/documentos/documentosSedim/guia_ecografia_mamaria.pdf
36. Baker JA, Soo MA. The evolving role of sonography in evaluating solid breast masses. *Sem Ultrasound CT MR* 2000; 2: 286-96.
37. Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast cancer masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 1995; 76: 626-30.
38. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, et al. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnosis criteria. *Acta Radiol* 2003; 44: 379-86.
39. Heywang-Kobrunner SH, Bick U, et al. International investigation of breast MRI: result of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters of contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologic correlated lesions. *Eur Radiol* 2001; 11:531-46.
40. Kneshaw PJ, Turnbull LW, Drew PJ. Current applications and future directions of MR mammography. *Br J Cancer* 2003; 88:4-10.
41. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Türlimann, Senn HJ et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St

- Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1747.
42. Grases PJ, Tresserra F. Estudio anatomopatológico en patología mamaria. En: Fernández-Cid A y cols. *Mastología 2ª ed.* Barcelona: Masson SA, 2000, p.173-80.D.
43. O'Leary DP, O'Brien O, Relihan N, McCarthy J, Ryan M, Barry J, Kelly LM et al. Rapid on-site evaluation of axillary fine-needle aspiration cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2012; doi: 10.1002/bjs.8738
44. Huber D, Duc C, Schneider N and Fournier D. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in staging clinically node-negative invasive breast cancer. *Gynecol Surgery* 2011; doi: 10.1007/s10397-011-0712-6.
45. Houssami N, Ciatto S, Turner R M, Cody HS, Macaskill P. Preoperative Ultrasound-Guided Needle Biopsy of Axillary Nodes in Invasive Breast Cancer: Meta-Analysis of Its Accuracy and Utility in Staging the Axilla. *Ann Surg* 2011; 254(2): 243-251.
46. Torres Sousa MY, Banegas Illescas ME, Rozas Rodríguez ML, Arias Ortega M, González López LM, Martín García JJ et al. Preoperative staging of axillary lymph nodes in breast cancer: ultrasonographic parameters and ultrasound-guided core needle biopsy. *Radiología* 2011; 53(6): 544-51.
47. Williams RT, Yao K, Stewart AK, Winchester DJ, Turk M, Gorchow A et al Jaskowiak. Needle Versus Excisional Biopsy for Noninvasive and Invasive Breast Cancer: Report from the National Cancer Data Base, 2003–2008. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:3802-3810.
48. Ough M, Velasco J, Hieken TJ. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *Am J Surg* 2011; 201(5): 692-694.
49. Agrawal AK, Jelen M, Rudnicki J, Grzebieniak Z, Zyśko D, Kielan W et al. The importance of preoperative elevated serum levels of CEA and CA15-3 in patients with breast cancer in predicting its histological type. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48(1):26-9.

50. Samy N, Ragab HM, El Maksoud NA, Shaalan M. Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up. *Cancer Biomark* 2010; 6(2): 63-72.
51. Hahn S, Heusner T, Kümmel S, Königer A, Nagarajah J, Müller S et al. Comparison of FDG-PET/CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer. *Acta Radiol* 2011; 52(9): 1009-14.
52. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S et al. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (2): 130-137.
53. Tocchetti CG, Coppola C, Arra C, Maurea N. Early Identification of Left Ventricular Dysfunction Induced by Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2698-2699.
54. Fumagalli D, Andre F, Piccart-Gebhart MJ, Sotiriou C, Desmedt C. Molecular biology in breast cancer: Should molecular classifiers be assessed by conventional tools or by gene expression arrays? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84(1): 58-69.
55. Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol* 2011; 18(4): 255-67.
56. National Cancer Institute: PDQ® Cáncer del seno (mama). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: <09/11/2012>. [Consultado 01/12/12]. Disponible en: <http://cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional>
57. 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.
58. BC cancer Agency. Types of cancer (revised April 2010). [Consultado 01/01/13]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/PPI/TypesofCancer/Breast/default.htm#SignsSymptoms>
59. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM Breast Cancer Version 2.2012)

[Consultado 01-01-2013]. Disponible en:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

60. Nisman B, Maimon O, Allweis T, Kadouri L, Maly B, Hamburger T et al. The Prognostic Significance of LIAISON(R) CA15-3 Assay in Primary Breast Cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(1): 293-9.
61. Peng R, Wang S, Shi Y. Patients 35 years old or younger with operable breast cancer are more at risk for relapse and survival: a retrospective matched case-control study. *Breast* 2011; 20(6): 568-73.
62. Aebi S. Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 1869-74.
63. Scheneider M, Zuckerman IH, Onukwugha E, Pandya N, Seal B et al. Chemotherapy treatment and survival in older women with estrogen receptor-negative metastatic breast cancer: a population-based analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(4): 637-646.
64. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices and survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2038-2045.
65. Holmberg L, Lindgren A, Norden T, Adami HO, Bergstrom R. Age as a determinant of axillary node involvement in invasive breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31: 533-8.
66. Vázquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vázquez A, Alonso R et al. Análisis de sobrevivencia de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1.311 pacientes seguidas durante 230 meses. *Rev Med Uruguay* 2005; 21: 107-121.
67. Soerjomatarm I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:309-330.
68. Chang JC, Hilsenbeck SG: Prognostic and predictive markers. In *Diseases of the Breast*, 3rd ed. Edited by Harris JA, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2004:675-696.

69. Wirapati P, Sotiriou C, Kundel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-kains B et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R65.
70. Blamey RW: The design and clinical use of the Nottingham Prognostic Index in breast cancer. *The Breast* 1996; 5:156-157.
71. Naboholtz J, Tonkn K, Aapro M, Buzdar A. *Breast cancer management: application of evidence to patient care*. London: Dunitz, 2000.
72. Dawood S, Ueno NT, Valero V, Woodward WA, Buchholz TA, Hortobagyi GN, et al. Identifying factors that impact survival among women with inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(4): 870-5.
73. Carpintero R, Noguero R, Sancho B. Cáncer inflamatorio de mama. Factores pronósticos relacionados con la enfermedad. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50(5): 267-72.
74. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002; 41:154-161.
75. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z et al: Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3153-3158.
76. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J et al. Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade To Improve Prognosis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4): 262-272.
77. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dablos DJ, Decker J, Eusebi V et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research* 2010; 12: 207.
78. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785):177-82.

79. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et al. Studies of the HER_2/neu proto-oncogene in human breast cancer and ovarian cancer. *Science* 1989; 244(4905): 707-12.
80. Hurtado G, Sánchez E, Miranda H, Noé J, Corona M, Medina E et al. Factores de pronóstico en cáncer de mama. *Gamo*; 2004; 3(2): 28-38.
81. Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-13.
82. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2011; 19:18-27.
83. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *Lancet* 2004; 364: 858-868.
84. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer* 1996; 73:1545-1551.
85. Bardou VJ, Arpino G, Elledge R, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1973-1979.
86. Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, Jonat W. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 3641-7.
87. Silvestrini R, Benini E, Veroni S, Daidone MG, Tomasic G, Squicciarini P et al. p53 and bcl-2 expression correlates with clinical outcome in a serie of node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1604-10.
88. Gasparini G, Widner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size and peritumoral lymphoc

- vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 11: 454-466.
89. Beenken SW, Grizzle WE, Crowe DR, Conner MG, Weiss HL, Sellers MT et al. Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: coexpression of c-erbB-2 and p53. *Ann Surg* 2001; 233(5): 630-8.
90. Martínez Jáñez N, Guerra Alía EM, Crespo Massieu C, Carrato Mena A. Terapéutica farmacológica de los tumores ginecológicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: BGA Asesores; 2011. p. 221-244.
91. Martínez Messeguer L, Ribeiro González M. Carcinoma In situ de mama. En: Sierra García A, Piñeiro Madrona A, Illana Moreno J editores. *Cirugía de la Mama*. Madrid: Arán Ediciones; 2006; 245-249.
92. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 441-452.
93. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M et al. Carcinoma in situ of the female breast: 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62:197-210.
94. Allis S, Reali A, Mortellaro G, Arcadipane F, Bartoncini S, Ruo Redda MG. Should radiotherapy after primary systemic therapy be administered with the same recommendations made for operable breast cancer patients who receive surgery as first treatment? A critical review. *Tumori* 2012; 98(5): 543-9.
95. Oliveira M, Cortés J, Bellet M, Balmaña J, De Mattos-Arruda L, Gómez P et al. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Ann Oncol* 00: 1-8, 2012. doi:10.1093/annonc/mds592.
96. Fancellu A, Cottu P, Feo CF, Bertulu D, Giuliani G, Mulas S et al. Sentinel node biopsy in early breast cancer: lessons learned from more than 1000 cases at a single institution. *Tumori* 2012; 98(4): 413-20.

97. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery* 2012; 152(3): 389-96.
98. Morris AD, Morris RD, Wilson JF et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:6-12.
99. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer. *CMAJ* 1998; 158:15-21.
100. American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy Radiotherapy: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1539-1569.
101. Espinós J, Reyna C, de la Cruz S, Olier C, Hernández A, Fernández Hidalgo O et al. Tratamiento hormonal del cáncer de mama. *Rev Med Univ Navarra* 2008; 52(1): 40-48.
102. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SM. Treatment of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Curr Med Chem* 2012. [Epub ahead of print].
103. Yang XR, Figueroa JD, Hewitt SM, Falk RT, Pfeiffer RM, Lissowska J et al. Estrogen receptor and progesterone receptor expression in normal terminal duct lobular units surrounding invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137(3): 837-47.
104. Eirmann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with Letrozol: a randomized double-blind multicentre study. *Ann Oncol* 2001; 122:1527-1532.
105. Milla-Santos A, Milla L, Calvo N, et al. Anastrozole as neoadjuvant therapy for patients with hormone-dependent, locally advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2004; 24:1315-1318.
106. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, 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) multicentre double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-5116.
107. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, 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; 106: 2095-3103.
108. Albanell J, Álvarez I, Barnadas A et al. Consenso en el tratamiento hormonal adyuvante del cáncer de mama de pacientes premenopáusicas. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 25-35.
109. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (July 2010). [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/28/23/3784.full>
110. Mamounas EP, Wang J, Bryant J. Patterns of loco-regional failure (LRF) in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NC): results from NSABP B-18. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(1): A-35,S17.
111. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl cancer Inst* 2005; 97: 188-195.
112. Del Barco S, Ciruelos E, Tusquets I, Muñoz M, Sánchez P, Rodríguez A et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2010; 12: 711-718.
113. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
114. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, Shepherd LE, Tu D, Paul N. Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5166-5170.

115. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-5387.
116. Martín M, Lluch A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodríguez-Lescure A et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17(8):1205-1212.
117. Martín M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-2313.
118. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 2; 363(23): 2200-10.
119. 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 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 2(3): 236-44.
120. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3366-73.
121. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martín M, Pawlicki M et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-> T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-> TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(1):52.

122. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5685-92.
123. Álvarez I, de la Haba J, Ruiz A, Bellet M, Calvo L, García L et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2010; 12: 719-723.
124. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2):CD003372. doi: 10.1002/14651858.CD003372.pub3.
125. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Paganí O, Senkus-Konefka E. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (17): 1174-1181.
126. Procesos Asistenciales Integrados [sede web]. Sevilla: Junta de Andalucía. [Consultado 01-12-2012]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/procesos>
127. Acebal MM, Álvarez M, Bayo E, Conde J, Dueñas B, Escalera C et al. Cáncer de Mama. Detección Precoz de Cáncer de Mama: Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Segunda edición 2005. [Consultado 01-01-2013]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/mama/mama_deteccion.pdf
128. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [sede web]. [Consultado 01-12-2012]. Disponible en: <http://www.sego.es/>
129. Protocolos de Ginecología Oncológica y Mastología. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2005. [Consultado 01-01-2013]. Disponible en: <http://www.prosego.com/index.php>
130. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-83.

131. Criado M. Estudio de la población de cáncer de pulmón en un hospital y adecuación de la práctica clínica en el área farmacológica al Proceso Asistencial Integrado [tesis doctoral]. Granada (España): Granada Univ; 2010.
132. Garcia B. Calidad de la prescripción al alta hospitalaria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [tesis doctoral]. Granada (España): Granada Univ.; 2009.
133. Aznarte P. Estudio de utilización de medicamentos en pacientes sometidos a angioplastia transluminal percutánea tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST [tesis doctoral]. Granada (España): Granada Univ.; 2010.
134. Aznarte P, Pérez S, Calleja MA, Zarzuelo A. Prescripción de medicamentos al alta hospitalaria tras infarto de miocardio. *Aten Farm* 2010; 12(5): 295-304.
135. Aznarte P, Pérez S, Calleja MA, Zarzuelo A. Seguimiento de indicadores de calidad de la prescripción tras infarto agudo de miocardio. *Rev Calid Asist* 2012; 27(3): 155-160.
136. Eisinger F, Ronda I, Puig B, Carmelo J, giovannini MH, Bardou VJ et al. Breast cancer guidelines-Physicians' intentions and behaviours. *Int J Cancer* 2007; 120(5): 1136-40.
137. Hospital Universitario Virgen de las Nieves [sede web]. Granada: Servicio Andaluz de Salud. [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: <http://www.hvn.es>
138. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica. 6ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
139. Servicio Andaluz de Salud. Manual de instrucciones del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Andalucía 2008. [Consultado 01/12/2012]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/Listadodeterminado.asp?idp=282>
140. Common Toxicity Criteria Manual, versión 3.0. National Cancer Institute. 2003. [Consultado 01/12/2012]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/ESPANOL>

141. Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). Estudio transversal del tratamiento del cáncer de mama en España. *Farm Hosp* 2008; 32(3): 139-47.
142. Poncet B, Colin C, Bachelot T, Jaisson-Hot I, Derain L, Magaud L et al. A large observational study on adherence to French prescribing guidelines and financial cost of the anti-Her2 antibody trastuzumab. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 369-374.
143. Van de Water W, Bastiannet E, Dekkers OM, de Craen AJM, Westendorp RGJ, Voogd AC et al. Adherence to treatment guidelines and survival in patients with early-stage breast cancer by age at diagnosis. *Br J Surg* 2012; 99: 813-820.
144. McCarthy M, Datta P, Khacchatryan A, Coleman MP, Rachet B. Would compliance with cancer care standards improve survival for breast, colorectal and lung cancers?. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62(7): 650-654.
145. Yun YH, Park SM, Noh DY, Nam SJ, Ahn SH, Park BW et al. Trends in breast cancer treatment in Korea and impact of compliance with consensus recommendations on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(2): 245-53.
146. Wöckel A, Varga D, Atassi Z, Kurzeder C, Wolters R, Wischnewsky M et al. Impact of Guideline Conformity on Breast Cancer Therapy: Results of a 13-Year Retrospective Cohort Study. *Onkologie* 2010; 33(1-2): 21-28.
147. Landercasper J, Dietrich LL, Johnson JM. A breast center review of compliance with National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer guidelines. *Am J Surg* 2006; 192(4): 525-7.
148. Smith L A, Cornelius V R, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2010; 10: 337.
149. Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Dremer LCM. Distintos derivados de antraciclina para la reducción de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update-Software Ltd. [citado 01-09-2011]. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

150. Leonard RCF, Williams S, Tulpule A, Levine AM, Oliveros S et al. Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy: focus on liposomal doxorubicin (Myocet). *The Breast* 2009; 18: 218-224.
151. Acebal MM, Alba E, Bayo E, del Rio S, Dotor M, Dueñas B et al. *Cáncer de mama: Proceso Asistencial Integrado*. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Tercera edición. 2011. [Consultado 01-01-2013]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csaud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/mama/mama_deteccion_3e_nuevo.pdf
152. Araque Arroyo P, Ubago Pérez R, Cancela Díez B, Fernández Feijóo MA, Hernández Magdalena J, Calleja Hernández MA. Controversies in the management of adjuvant breast cancer with taxanes: review of the current literature. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(2): 105-10.
153. Finek J, Holubec L, Souboda T, Sefrhansova L, Paulikova I, Votavova M et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 667-670.
154. Ghosn M, Kattan J, Farhat F, Younes F, Gasmi J. Phase II trial of capecitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Anticancer Research* 2006;26:2451-2456. *Anticancer Res* 2006; 26: 2451-2456.
155. Gampenrieder SP, Bartsch R, Matzneller P, Pluschnig V, Dubsky P, Gnant MX et al. Capecitabine and vinorelbine as an all oral chemotherapy in HER2 negative locally advanced and metastatic breast cancer. *Breast Care* 2010; 5: 158-162.
156. Strada MR, Palumbo R, Bernardo A, Riccardi A, Teragni C, Poggi G et al. Intravenous or Oral Vinorelbine Plus Capecitabine As First-Line Treatment in HER2-Metastatic Breast Cancer: Joint Analysis of 2 Consecutive Prospective Phase II Trials. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(1): 30-9.
157. Nolè F, Crivellari D, Mattioli R, Pinotti G, Foa P, Verri E et al. Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64(4): 673-80.
158. Mao W, Guan X, Tucker S, Li F, He Z, Wang J et al. Second-line combination chemotherapy with vinorelbine and capecitabine in patients with advanced breast

- cancer previously treated with anthracyclines and/or taxanes. *Chemotherapy* 2011; 57(1): 71-6.
159. Jones A, O'Brien M, Sommer H, Nowara E, Welt A, Pienkowski T et al. Phase II study of oral vinorelbine in combination with capecitabine as second line chemotherapy in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(4): 755-63.
160. Hassan M, Osman MM. Combination of oral vinorelbine and capecitabine in the treatment of metastatic breast cancer patients previously exposed to anthracyclines: a pilot study. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010; 3(4): 185-90.
161. Lorusso V, Cineri S, giampaglia M, Ciccarese M, Tinelli A, Chiuri V et al. Intravenous versus oral vinorelbine plus capecitabine as second-line treatment in advanced breast cancer patients. A retrospective comparison of two consecutive phase II studies. *Breast* 2010; 19(3): 214-8.
162. Orphanos G, Alexopoulos A, Malliou S, Loannidis G, Ardavanis A, Kandylis C et al. A phase II trial of the combination of vinorelbine and capecitabine as second-line treatment in metastatic breast cancer previously treated with taxanes and/or anthracyclines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(1): 115-21.
163. Kornek GV, Ulrich-Pur H, Penz M, Haider K, Kwasny W, Depisch D et al. Treatment of advanced breast cancer with vinorelbine and docetaxel with or without human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 621-627.
164. Martí JL, Bueso P, Mayordomo JI, Isla MD, Saenz A, Escudero P et al. Combination chemotherapy with docetaxel plus vinorelbine in metastatic breast cancer patients with prior exposure to anthracyclines. *Ann Oncol* 2001; 12: 1061-1065.
165. Gómez A, Cruz JJ, García A, Arizcun A, Pujol E, Diz P et al. Biweekly docetaxel and vinorelbine in anthracycline resistant metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(2): 127-131.
166. Vici P, Di Lauro L, Sergi D, Foggi P, Viola G, Mottolese M et al. A phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines. *Oncology* 2008; 75(3-4): 175-81.

167. Campone M, Blasinka-Morawiec M, Tekiela A, Koralewski P, Pouget JC, Couville I. Phase II study of vinorelbine (alternating intravenous and oral) in combination with docetaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(5): 937-43.
168. Savio G, Laudani A, Leonardi V, Pepe A, Scianna C, Gebbia V et al. Treatment of metastatic breast cancer with vinorelbine and docetaxel. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(3): 276-80.
169. Livingston RB, Barlow WE, Kash JJ, Albain KS, Gralow JR, Lew DL et al. SWOG S0215: a phase II study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER2 positive, stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 123-131.
170. Infante JR, Yardley DA, Burris HA, Greco FA, Farley CP, Webb C et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(1): 23-28.
171. Kash J, Barlow WE, Albain KS, Gralow JR, Lew D, Flaherty LE et al. Phase II Southwest Oncology Group study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for Her2-positive, stage IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 1033.
172. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Breast cancer-bevacizumab (in combination with a taxane): guidance (February 2011). [Consultado 1/12/12]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA214/Guidance/pdf/English>
173. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Avastin (bevacizumab) is not recommended for the treatment of metastatic breast cancer in new guidance from NICE. [Consultado 1/12/2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/47E/D8/2011027BevacizumabForMetastaticBreastCancerGuidance.pdf>
174. Miller K, Wang M, Gralow J, et al.: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666-76.

175. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al.: Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239-47.
176. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al.: RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1252-60.
177. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4286-93.
178. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de retirada de indicación Avastin en combinación con docetaxel. [Consultado 1/11/12]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/ca/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2010/docs/NI_avastin.pdf
179. Department of Health and Human Services food and Drug Administration (FDA). Proposal to Withdraw Approval for the Breast Cancer Indication for Avastin (Bevacizumab) (November 2011). [Consultado 1/12/12]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf>
180. Health Canada. Avastin (bevacizumab)- Health Canada has Suspended Approval for use in Metastatic Breast Cancer- For Health Professionals. (November 29, 2011). [Consultado 01/12/2012]. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/2011/avastin_7_hpc-cps-eng.php.
181. Morabito A, Longo R, Gattuso D, Carillio G, Massaccesi C, Mariani L et al. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Oncology Reports* 2006; 16: 393-398.

182. Loesch D, Asmar L, McIntyre K, Doane L, Monticelli M, Paul D et al. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(2): 178-186.
183. Yardley DA, Burris HA, Simons L, Spigel DR, Greco FA, Barton JH et al. A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(5): 425-431.
184. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al.: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9555): 29-36.
185. Jones J, Takeda A, Tan SC, Cooper K, Loveman E, Clegg A. Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13 (2):1-7.
186. Nagourney RA, Flam M, Link J, Hager S, Blitzer J, Lyons W et al. Carboplatin plus gemcitabine repeating doublet therapy in recurrent breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(5): 432-435.
187. Maisano R, Zavettieri M, Azzarello D, Raffaele M, Maisano M, Bottari M et al. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline- and taxane- pretreated breast cancer patients: a phase II study. *J Chemother* 2011; 23(1):40-3.
188. Xu B, Jiang Z, Kim SB, Yu S, Feng J, Malzyner A et al. Biweekly gemcitabine-paclitaxel, gemcitabine-carboplatin, or gemcitabine-cisplatin as first-line treatment in metastatic breast cancer after anthracycline failure: a phase II randomized selection trial. *Breast Cancer* 2011; 18(3): 203-12.
189. Chan D, Yeo WL, Tiemsim Cordero M, Wong CI, Chuah B, Soo R et al. Phase II study of gemcitabine and carboplatin in metastatic breast cancers with prior exposure to anthracyclines and taxanes. *Invest New Drugs* 2010; 28(6): 859-65.
190. Nasr FL, Chahine GY, Kattan JG, Farhat FS, Mokaddem WT, Tueni EA et al. Gemcitabine plus carboplatin combination therapy as second-line treatment in patients with relapsed breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(2):117-122.

191. Modi S, Currie VE, Seidman AD, Bach AM, Panageas KS, Theodoulou M et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(1): 55-60.
192. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, Kim YT, Sohn JH, Yang WI et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90(3): 215-21.
193. Kim MK, Kim SB, Ahn JH, Lee SI, Ahn SH, Son BH et al. Gemcitabine single or combination chemotherapy in post anthracycline and taxane salvage treatment of metastatic breast cancer: retrospective analysis of 124 patients. *Cancer Res Treat.* 2006; 38(4): 206-13.
194. Takao S, Tokuda Y, Saeki T, Funai J, Ishii M, Takashima S. Long-term gemcitabine administration in heavily pretreated Japanese patients with metastatic breast cancer: additional safety analysis of a phase II study. *Breast Cancer* 2012; 19(4): 335-42.
195. 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; 8(3): 219-25.
196. Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, Varthalitis I, Malamos N, Georgoulas V et al. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1164-9.
197. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al.: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 809-20.
198. European Medicines Agency (EMA). Temodal: EPAR-Product Information (last update on 26/07/2012). [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf

199. Siena S, Crinò L, Danova M, Del Prete S, Cascinu S, Salvagni S, Schiavetto I, Vitali M, Bajetta E. Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21: 655-661.
200. Addeo R, De Rosa C, Faiola V, Leo L, Cennamo G, Montella L et al. Phase 2 trial temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for nonsmall cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 2008; 113: 2524-31.
201. Christdoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, Samantas E, Bamias A, Papakostas P et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2001; 12: 249-254.
202. Kouvaris JR, Miliadoy A, Kouloulis VE, Kolokouris D, Balafouta MJ, Papacharalampous XN, Vlahos LJ. Phase II study of temozolomide and concomitant whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from solid tumors. *Onkologie* 2007; 30(7): 361-6.
203. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, Mack M, Rodavitch A, Boutros DY, Malkin MG. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2001; 53(3): 259-65.
204. Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, Yelle L, Bordelau L, Matthwes S et al. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol* 2006; 17:952-956.
205. 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.
206. Ocón Hernández O, Fernández Cabrera MF, Pérez Vicente S, Dávila Arias C, Expósito Hernández J, Olea Serrano N. Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 705-715.

207. Hébert-Croteau N, Brisson J, Latreille J et al. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3685-3693.
208. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.
209. Fisher B, Brown AM, Dimotrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two Months of Doxorubicin-Cyclophosphamide With and Without Interval Reinduction Therapy Compared with Six Months of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Positive-Node Breast Cancer Patients with Tamoxifen-Nonresponsive Tumors: Results from NSABP B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483-1496.
210. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-29.
211. Kheirelseid H, Boggs ME, Curran C, Glynn W, Dooley C, Sweeney K et al. Younger age as prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. *BMJ Cancer* 2011; 11: 383.
212. Taylor WC, Muss HB. Adjuvant chemotherapy of breast cancer in the older patient. *Oncology* 2010; 24 (7): 608-13.
213. Casas Fernández A. Tratamiento del cáncer de mama en la mujer anciana. *FMC: Oncología* 2010; 5(15): 9-20.
214. Hancke K, Denking MD, König J, kurzeder C, Wöckel A, Herr D et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 2010; 21: 748-753.
215. Syed BM, Johnston SJ, Wong DWM, Green AR, Winterbottom L, Kennedy H et al. Long-term (37 years) clinical outcome of older women with early operable primary breast cancer managed in a dedicated clinic. *Ann Oncol* 2012; 23(6):1465-71.

216. Flores L, Salazar E, Duarte R, Torres G, Alonso P, Lazcano E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia en cáncer de mama. *Salud Pública Mex* 2008; 50:119-125.
217. Colzani E, Liljegren A, Johansson A, Adolfsson J, Hellborg H, Hall P et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011; 29(30): 4014-4021.
218. Dunnwald LK, Rossing MA, Li C. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 2007; 9(1):1-10.
219. Price JE. The biology of metastatic breast cancer. *Cancer* 1990; 66(6): 1313-1320.
220. Lage A, Rodriguez M, Pascual MR, Díaz JW, Fernández L. Factors associated with prognosis in human breast cancer. I. Predictors for rate of evolution and relapse. *Neoplasma* 1983; 30(4): 475-483.
221. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006; 106:743-750.
222. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001; 91: 1679-1687.
223. Arrechea MA, Vicente F, Ibáñez B, Córdoba A, Santamaría M, Guillén G et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist. Sani Navar* 2011; 34(2): 219-233.
224. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010; 28: 92-98.
225. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. p53 in node-negative breast carcinoma: an immunohistochemical study of epidemiologic risk factor, histologic features and prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 821-830.

226. Pietiläinen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma V-M, Syrjänen K. Expression of p53 protein has no independent prognostic value in breast cancer. *J Pathol* 1995; 177: 225-232.
227. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer* 2000; 88(4): 804-813.
228. Kato T, Kimura T, Miyakawa R, Fujii A, Yamamoto K, Kameoka S et al. Clinicopathologic study associated with long-term survival in Japanese patients with node-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(2): 404-411.
229. Pérez J, Palomo J, Baena JM, Córdoba JA, Alonso E, Escolar A. Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en el cáncer de mama. *Rev Esp Patol* 2002; 35; (3): 315-324.
230. Montero S, Guzman C, Vargas C, Ballestin, H, Cortes-Funes, R. Colomer. Prognostic value of cytosolic p53 protein in breast cancer. *Tumor Biol* 2001; 22:337-344.
231. Yerushalmi R, Wood R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11:174-83.
232. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Epirubicina. Ficha técnica. [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70833&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
233. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Paclitaxel: Ficha técnica. [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73010&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
234. European Medicines Agency (EMA). Herceptin: EPAR-Product Information (last update on 07/05/2012). [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf

235. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(21):3422-8.
236. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Pippen JE Jr, Roe MT, Wood F et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28(21): 3416-21.
237. European Medicines Agency (EMA). Docetaxel Accord: EPAR-Product Information (last update on 11/10/2012). [Consultado 01/01/2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf
238. Di Maio M, Bria E, Banna GL, Puglisi F, Garassino MC, Lorusso D et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and the role of neurokinin 1 inhibitors: from guidelines to clinical practice in solid tumors. *Anticancer Drugs* 2013; 24(2):99-11.
239. Gupta M, Davis M, Legrand S, Walsh D, Lagman R. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer- "The Cleveland Clinic Protocol". *J Support Oncol* 2012. pii: S1544-6794(12)00173-5. doi: 10.1016/j.suponc.2012.10.002.
240. Warr D. Management of highly emetogenic chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(4):371-5.
241. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, Bateman E, Blijlevens N, Fijlstra M. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21(1): 313-26
242. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv med Oncol* 2010; 2(1): 51-63.
243. Conde García M. Estudio de adecuación a la ficha técnica, efectividad, seguridad y coste del rituximab en un hospital de tercer nivel [tesis doctoral]. Granada (España): Granada Univ.; 2009.

244. Montero AJ, Avancha K, Glück S, Lopes G. A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(2): 747-51.
245. Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Pestalozzi BC, Fink D, Brauchli P et al. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation. *Eur J Cancer* 2009; 45(8): 1397-406.
246. Pérez-Ellis C, Goncalves A, Jacquemier J, Marty M, Girre V, Roché H et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressed metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(5): 492-497.
247. Liberato NL, Marchetti M, Barosi G. Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 625-633.
248. Garrison LP, Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Perez E. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of her2-positive breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 489-98.
249. Millar JA, Millward MJ. Cost effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a lifetime model. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 429-42.
250. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Trastuzumab for de adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer (August 2006). [Consultado 01/12/12]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11586/33458/33458.pdf>
251. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?. *Gac Sanit* 2002; 16: 334-343.
252. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer (April 2005). [Consultado 1/12/12]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11445/32313/32313.pdf>
253. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bejamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001, 344:783-792.

254. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2639-2648.
255. The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. [Consultado: 01/12/12]. Disponible en: <http://www.agreecollaboration.org>

