

# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM)

### Con preferencias institucionales

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red Auna y su aplicación seguirá el respectivo Programa Oncológico (ONCOPLUS, ONCOCLÁSICO PRO u ONCOCLÁSICO) contratado por el paciente.

#### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD - AUNA como institución con su logotipo adecuadamente.

Código	Revisión	Fecha de Aprobación
GA.DC.G.02	00	08 – 05 - 18
GA.DC.G.02	01	04 – 06 – 18
GA.DC.G.02	02	11 – 06 – 18
GA.DC.G.02	03	22 – 11 – 18

COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOSALUD - AUNA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ESPECIALIDAD	FUNCIN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Frank Young T.	Cirujano Oncólogo	Director Médico de Oncosalud
Dra. Paola Montenegro B.	Oncólogo Médico	Subdirector Médico de Oncosalud
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncólogo Médico	Director Científico y Académico
Dr. Luis Mas L.	Oncólogo Médico	Miembro del Comité
Dr. Víctor Rojas G.	Cirujano Oncólogo	Miembro del Comité
Dr. Néstor Juárez H.	Cirujano Oncólogo	Miembro del Comité
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncólogo y Auditor	Miembro del Comité

GRUPO ELABORADOR DE LA GUIA PRACTICA CLINICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA (MMCM)		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑO
Dr. Henry Gomez M.	Médico Oncólogo	Colaborador experto
Dra. Silvia Neciosup D.	Médico Oncólogo	Colaborador experto
Dra. Natalia Valdivieso L.	Médico Oncólogo	Colaborador experto
Dr. Fernando Salas S.	Médico Oncólogo	Colaborador experto
Dr. Carlos Castañeda A.	Médico Oncólogo	Colaborador experto
Dr. Carlos Vigil R.	Cirujano Oncólogo de Mamas	Colaborador experto
Dr. Jaime Ponce LT.	Cirujano Oncólogo de Mamas	Colaborador experto
Dr. Martín Falla J.	Cirujano Oncólogo de Mamas	Colaborador experto
Dr. Marco Velarde M.	Cirujano Oncólogo de Mamas	Colaborador experto
Dra. Gabriela Calderón V.	Cirujano Oncólogo de Mamas	Colaborador experto
Dr. Jesús López Argote	Cirujano Oncoplástico	Colaborador experto
Dr. Gustavo Sarria B.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. Christian Rau V.	Radioncológo	Colaborador experto
Dr. David Martínez P.	Radioncológo	Colaborador experto

Dra. Cilia Faria M.	Radiólogo	Colaborador experto
Dr. Jorge L. Guerrero G.	Radiólogo	Colaborador experto
Dra. Pamela Mora A.	Médico Genetista	Colaborador experto
Dr. Manuel Villarán I.	Epidemiólogo	Colaborador experto
Claudio Flores F.	Estadístico	Consultor estadístico
Dra. Karina Aliaga Ll.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Coordinadora Equipo de GPC. Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía
Dra. Mariana Serrano C.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

<b>REVISOR EXTERNO            GUIA DE PRACTICA CLINICA            MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA (MMCM)</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Ariel Fariñas Barrios	Oncólogo-Radioterapeuta Jefe de Docencia en Radioterapia Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Chile	Revisor experto

### Conflictos de interés

Para asegurar las más alta integridad y confianza pública en las actividades que realizó el grupo elaborador, cada uno de sus miembros declararon no tener ningún conflicto de interés en el proceso de elaboración de la guía y en el desarrollo de las recomendaciones.

### Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

### Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Prácticas Clínicas (CPC) y el Grupo Elaborador de las Guías (GEG); inició con la estrategia de búsqueda bibliográfica de guías relacionadas al tópico de estudio, evaluando su calidad a través del instrumento AGREE II; realizando reuniones multidisciplinarias con los expertos aplicando la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valorando el GRADE para brindar la fuerza y dirección de la recomendación. Este proceso dio como resultado una versión preliminar de la guía que fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta la publicación final de la misma. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada. (Ver Flujoograma N° 1)

- **Estrategia de búsqueda bibliográfica:**

1. Se inició la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed - Medline con los términos MESH:

"Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND "2007/07/16"[PDat] : "2017/07/12"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]).

2. Se realizó la búsqueda de Guías de Prácticas Clínicas (GPCs) de Cáncer de Mama en los organismos elaboradores y recopiladores de guías:

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></li> <li>- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a></li> <li>- Cancer Care Ontario (CCO). Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a></li> <li>- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <a href="http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf">http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf</a></li> <li>- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org">https://www.asco.org</a></li> <li>- European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a></li> </ul>	Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a>

En base a la búsqueda realizada según términos MESH así como en organismos elaboradores y recopiladores se encontraron 31 guías y/o consensos sobre cáncer de mama que abarcan diferentes tópicos de la enfermedad, las cuales pasaron una evaluación preliminar donde se valoró: el año de publicación, la descripción de la metodología para la elaboración GPCs y la coincidencia con nuestro tópico de estudio; siendo preseleccionadas 28 GPCs. (Ver Anexo N° 1)

- **Evaluación de la calidad metodológica de las GPCs**

Las 28 GPCs fueron sometidas a una evaluación de calidad utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (1), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del GEG. Se consideró a una GPC adecuada para el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global  $\geq 60\%$  y un puntaje  $\geq 60\%$  en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, 26 GPCs de Cáncer de Mama alcanzaron una calificación satisfactoria de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo (Tabla N° 1); luego, estas recomendaciones fueron discutidas con el grupo de expertos, en reuniones multidisciplinarias. Adicionalmente, la GPC contiene una revisión de los aspectos teóricos de la enfermedad como diagnóstico, seguimiento y pronóstico.

**Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPCs**

N° de GPC	Guías de Práctica Clínicas (GPCs)	Calificación del AGREE
1.	Management of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. (CCO)	84%
2.	Breast Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN)	77.6%
3.	Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. (NICE)	84.6%
4.	Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. (NICE)	85.6%
5.	Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-stage Breast Cancer. (CCO)	87.3%
6.	Breast cancer reconstruction surgery (immediate and delayed) across Ontario: Patient indications and appropriate surgical options. (CCO)	85.8%
7.	Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. (ASCO)	91.9%
8.	Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. (ASCO)	91.9%
9.	Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) –Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. (ASCO)	90.3%
10.	Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. (ASCO)	91.2%

11.	Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor positive breast cancer after endocrine therapy. (NICE)	96.8%
12.	Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (ESMO)	59%
13.	Guías Clínicas AUGE. Cáncer de Mama	84%
14.	Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico	72%
15.	SEOM Clinical Guidelines in Metastatic Breast Cancer 2015. (Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM)	57.6%
16.	Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer. (CCO)	87.5%
17.	Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (ASCO)	92.4%
18.	Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC) (CCO)	88.9%
19.	Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. (ASCO)	91.3%
20.	Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (ASCO)	91.3%
21.	Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. (MINSALUD)	76.3%
22.	Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. (NICE)	83.3%
23.	Treatment of primary breast cancer. (SIGN)	80.4%
24.	Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first line treatment of metastatic hormone receptor- positive breast cancer that overexpressed HER2. (NICE)	84.5%
25.	Vinorelbine in Stage IV Breast Cancer. (CCO)	85%
26.	The Role of Aromatase Inhibitors in the Treatment of Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer. (CCO)	88.9%
27.	The Role of Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-positive Breast Cancer. (CCO)	87.5%
28.	The Role of HER2/neu in Systemic and Radiation Therapy for	87.5%

Women with Breast Cancer. (CCO)	
---------------------------------	--

**- Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia**

El GEG consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas de gran muestra, revisiones sistemáticas y trabajos comunicados en congresos con impacto en la práctica clínica como la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

**- Jerarquización de la evidencia**

El GEG consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

- La National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), desde el año 2009 utiliza el método GRADE (Grading of recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia en tratamiento y procedimientos terapéuticos. Solo difiere de GRADE en dos puntos: integra una revisión de la calidad de los estudios de coste efectividad y no utiliza etiquetas como “resumen global” para la calidad de la evidencia o la fuerza de una recomendación, sino que utiliza la redacción de recomendaciones a fin de reflejar la fuerza de la recomendación (Tabla N° 2).

Finalmente cabe señalar, que NICE presenta la información a través de un resumen de la calidad de la evidencia, el que es elaborado tras la aplicación de la evaluación sistemática de la información, utilizando para ello las herramientas ya mencionadas y la ulterior redacción de recomendaciones (2).

**Tabla N° 2: Sistema de clasificación de evidencia NICE**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.

<b>2 ++</b>	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2 +</b>	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizados con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2 -</b>	Estudios de cohortes, casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
<b>4</b>	Opinión de expertos.

- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N°3) (2).

**Tabla N° 3: Sistema de clasificación de recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

<b>Categoría de Recomendación</b>	<b>Interpretación</b>
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

- Cancer Care Ontario (CCO) utiliza el programa del cuidado basado en evidencia (Program in Evidence - Based Care-PEBC). El objetivo de este programa es mejorar la calidad de los cuidados oncológicos gracias a la aplicación de la mejor evidencia científica a través de una revisión sistemática, adaptación de guías disponibles, fuentes de organizaciones relevantes y un consenso formal. No utilizan de forma rutinaria sistemas de graduación para evaluar la calidad de la evidencia, pero en cambio las características relevantes del estudio (Ejemplo: cegamiento, métodos de randomización, cálculo del tamaño muestral, análisis con intención a tratar, etc) son descritos de forma narrativa para que el lector juzgue la calidad de la evidencia de los estudios incluidos (3).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) desde el año 2009 utiliza el método GRADE (Grading of recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia en tratamiento y procedimientos

terapéuticos. Además, para formular recomendaciones utiliza la fuerza y dirección del sistema GRADE. (Tabla N° 4).

**Tabla N° 4: Sistema de clasificación de evidencia SIGN. Guideline Development Methods.**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

<b>Grado de recomendación</b>	
<b>Nota:</b> El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia, esta no refleja la importancia clínica de la recomendación.	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio randomizado controlado con nivel de evidencia 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo o evidencia con estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida.
B	Evidencia con estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudio con nivel 1++ ó 1+ . .
C	Evidencia con estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.

D	Evidencia con estudios de nivel 3 ó 4, o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
Punto de buena práctica	
	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.

- La Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), desarrolla guías de novo orientadas a la enfermedad, abordando una situación clínica específica, así como orientadas a la aprobación de un fármaco, test diagnóstico o procedimiento. Formula preguntas PICO y luego realiza una revisión sistemática de la literatura médica considerando solo la evidencia relevante en la guía.
  - Guía de Práctica Clínica, MINSALUD - Colombia, es una guía adaptada. Realiza una búsqueda sistemática y un proceso de selección de la evidencia. Evalúa la calidad de la evidencia con la herramienta SIGN, jerarquizando los niveles de evidencia y grados de recomendación según el "Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN" 50 en su versión anterior, también empleados por la guía NICE.
  - El Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), desarrolló la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico utilizando el método GRADE (Grading of recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia. Además ha tenido la colaboración metodológica del Centro Cochrane Iberoamericano para su desarrollo.
- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado (Tabla N° 5) (4), que califica en base a 4 ítems:

**Tabla N° 5: Ítems a evaluar en el ADAPTE**

Ítems de Evaluación		Tipo de Calificación		
		SI	Dudoso	No
1.	El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible			
2.	La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados.			
3.	La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso			

4.	Existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación			
----	---	--	--	--

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: Recomendaciones para Medicina Oncológica, Cirugía Oncológica de Mamas, Cirugía Oncoplástica y Radioterapia. A la semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se planteó soluciones que variaban entre mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

#### - **Recomendaciones de manejo multidisciplinario**

Participaron un total de 15 colaboradores expertos con competencias en el tema de estudio (Médico oncólogo, Cirujano oncólogo de mamas, Cirujano oncoplástico, Radioncólogo, Radiólogo y Genetista), donde un total de 55 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE. (Ver Anexo N°2).

#### ● **Sobre las recomendaciones observadas**

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en el Anexo N° 2. Fueron eliminadas un total de 9 recomendaciones por contener esquemas de tratamiento con drogas aún no comercializadas en el país, es decir sin registro sanitario en DIGEMID y/o contemplar equipos o instrumentos que al momento no se encuentran disponibles en nuestro país.

#### ● **Método para la graduación de las recomendaciones**

El sistema GRADE (5) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos (Tabla N° 6).

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención. Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia. Finalmente, todas las recomendaciones, se formularon en un consenso formal.

**Tabla N° 6: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo.
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de las 26 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (5), mediante la aplicación del método ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

Además se realiza una priorización de la recomendación, según las preferencias institucionales, para esto se utiliza el término “**preferido**”, el cual es colocado inmediatamente debajo del GRADE

- **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés (definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema), consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC de Cáncer de Mama a través de una plataforma web donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de la utilidad de la GPC, así como evaluar la claridad de las recomendaciones haciendo uso de una encuesta simple (Ver Anexo N°3). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realizó luego de considerar la opinión de los grupos de interés, así como el aporte del revisor externo (Ver Anexo N°4). Las herramientas utilizadas fueron un formato impreso colocado en un lugar visible y de fácil acceso dentro de las áreas de consulta externa y hospitalización y la publicación dentro de la

página web institucional. La difusión a los pacientes se realizó a través de paneles y videos promocionales.

La aplicación de las GPCs será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron 2 indicadores básicos para medir la adherencia a las recomendaciones vertidas en la GPC (Ver Anexo N° 5).

#### - **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales para su aplicación**

Dentro de los factores facilitadores contamos con médicos oncólogos que son referentes nacionales e internacionales en el campo de su competencia. La actualización del personal de salud es garantizada a través de la participación continua de nuestros especialistas en congresos internacionales y latinoamericanos donde se toman las decisiones más relevantes en el campo de la oncología aplicada a la práctica clínica.

La toma de decisiones en la atención de salud del paciente se realiza luego de una reunión multidisciplinaria llevando consigo la opinión y preferencia del paciente como eje primordial para la toma de decisiones; por lo que, en la presente guía se hizo partícipe a los pacientes, a través de una encuesta simple para conocer su perspectiva de la aplicación de una GPC para el manejo de las neoplasias (Tabla N° 7).

Oncosalud con el respaldo del Grupo Auna, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en Salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Una barrera organizativa potencial para su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Una de las motivaciones para el desarrollo de las guías es que el paciente se empodere sobre las mejores opciones de manejo disponibles y pueda tomar una decisión más sólida al momento de optar por un tipo de cobertura.

#### - **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría al usuario diana se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud.

#### - **Procedimiento de actualización**

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un panel permanente conformado por los coordinadores logísticos y un colaborador experto de cada área (Ver Anexo N°6), encargados de la monitorización de la GPC en forma regular y de la actualización de búsqueda bibliográfica, así como de los cambios en la práctica clínica basada en evidencia. El GEG acordó en reunión que la actualización de la GPC será anual y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

#### - **Puntos de vista y preferencias de la población diana**

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con

el que debe contar una guía de práctica clínica para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

**Tabla N° 7: Encuesta a pacientes para el uso de GPCs en la atención médica**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPCs para mejorar su atención?<ol style="list-style-type: none"><li>a. Si</li><li>b. No</li><li>c. No sé</li></ol></li><li>2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?<ol style="list-style-type: none"><li>a. Sustento científico para el tratamiento.</li><li>b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento</li><li>c. Los efectos adversos de los tratamientos</li><li>d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.</li></ol></li><li>3. ¿Qué otro tema cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</li></ol>
---

Los resultados de la encuesta son descritos en el Anexo N°7.

#### - **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC fue evaluada por un revisor externo con conocimiento amplio en el tema.

El Dr. Abel Fariñas Barrios, Oncólogo-Radioterapeuta, Jefe de Docencia en Radioterapia del Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez - Chile evaluó la guía a través del instrumento para la revisión externa del experto, basado en un formulario abierto de preguntas y considera en términos globales que la presente Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Mama es una herramienta válida y actualizada que enlaza las recomendaciones de manejo multidisciplinario con una sólida evidencia científica, consideradas por las diferentes entidades desarrolladoras de GPCs. (Ver Anexo N°8)

**Recomendaciones Clave y Nivel de evidencia**  
**Guía de Práctica Clínica: Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (mmcm)**

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación (GRADE)
<b>A. Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0</b>		
<b>i. Carcinoma ductal in situ (CDIs)</b>		
1.	En pacientes con carcinoma ductal in situ, <b>se recomienda</b> cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia) (Recomendación, AUGE) (Recomendación, SIGN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
2.	En pacientes con carcinoma ductal in situ, <b>se recomienda</b> mastectomía con o sin biopsia ganglio centinela como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
3.	En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas, <b>se recomienda</b> Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
4.	En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas (posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo), <b>se recomienda</b> Inhibidor de aromatasas como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. Carcinoma lobulillar in situ (CLIs)</b>		
5.	En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo clásico, <b>no se recomienda</b> escisión quirúrgica. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
6.	En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo pleomórfico o con imagen radiológica no concordante, <b>se recomienda</b> escisión quirúrgica. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>B. Cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)</b>		
<b>i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano</b>		
7.	En pacientes con cáncer de mama temprano, <b>se recomienda</b> mastectomía o cirugía conservadora seguida de radioterapia. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
8.	En pacientes con cáncer de mama temprano y axila clínicamente positiva, <b>se recomienda</b> confirmación patológica con biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía o biopsia core. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
9.	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente	<b>Fuerte a favor</b>

	negativa, <b>se recomienda</b> la biopsia del ganglio centinela para la estadificación ganglionar axilar. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, SIGN)</b>	
10.	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela negativo, <b>no se recomienda</b> disección radical de axila. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
11.	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela positivo solo con micrometástasis, <b>no se recomienda</b> disección radical de axila. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
12.	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa pero con ganglio centinela positivo que no cumplan todos los siguientes criterios: Tumor T1 ó T2, 1 ó 2 ganglios centinelas positivos, no exposición a quimioterapia neoadyuvante, y que tienen planificado cirugía conservadora seguido de radioterapia a toda la mama, <b>se recomienda</b> disección radical de axila grupos I/II. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
13.	En pacientes con cáncer de mama temprano portadoras de la mutación BRCA 1/2, <b>se recomienda</b> mastectomía bilateral y/o la salpingooforectomía bilateral como cirugía de reducción de riesgo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
14.	En pacientes con cáncer de mama temprano, <b>se sugiere</b> cirugía oncoplástica como una opción para prevenir y corregir secuelas del tratamiento quirúrgico. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
15.	En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva, <b>se recomienda</b> uso de expansores, implantes, tejido autólogo o ambos. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
16.	En pacientes con cáncer de mama temprano expuestas a radioterapia, que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, <b>se sugiere</b> el uso de tejido autólogo (preferido), implantes o expansores. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
17.	En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva con tejido autólogo, <b>se recomienda</b> radioterapia antes o después de la cirugía reconstructiva. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
18.	En pacientes con cáncer de mama temprano con tumor periférico que se encuentre >2 cm del pezón, grado histológico 1 ó 2, ganglios negativos, HER2 negativo y ausencia de invasión linfovascular, <b>se sugiere</b> la conservación del complejo areola-pezón. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
19.	En pacientes con cáncer de mama inflamatorio, <b>no se recomienda</b> la reconstrucción inmediata. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte en contra</b>

ii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama temprano		
20.	En pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo ( $\geq$ cT2 y/o $\geq$ cN1), <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante con bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
iii. Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano		
a. Radioterapia en cáncer de mama temprano		
21.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, SIGN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
22.	En pacientes seleccionadas con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora, <b>se recomienda</b> radioterapia parcial a la mama. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
23.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor < 5 cm, ganglios axilares negativos y márgenes negativos, pero $\leq$ 1 mm, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
24.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidos a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con tumor > 2 cm, ganglios axilares negativos, márgenes cercanos, invasión linfovascular y estado premenopáusico, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 2A)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
25.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor $\leq$ 5 cm, RE positivos, sin infiltración linfovascular, ni perineural, ganglios axilares negativos y márgenes $\geq$ 1 mm, <b>no se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
26.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor > 5 cm, ganglios axilares negativos y márgenes positivos, <b>se recomienda</b> radioterapia a parrilla costal con o sin irradiación axilar, infraclavicular, supraclavicular y mamaria interna. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
27.	En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (1 - 3 ganglios), <b>se sugiere</b> radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
28.	En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos ( $\geq$ 4 ganglios), <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

	(Recomendación, SIGN)	
29.	En pacientes con cáncer de mama temprano operadas, <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama a dosis de 46 - 50 Gy en 23 - 25 fracciones o hipofraccionamiento a dosis de 40 - 42.5 Gy en 15 - 16 fracciones y boost adicional (10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones) en ambos casos. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>b. Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano</b>		
<b>- Tratamiento sistémico adyuvante en Cáncer de mama temprano HER2 positivo</b>		
30.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm incluso los T1mi y pN0, <b>se sugiere</b> quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
31.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm incluso los T1mi y pN1mi, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
32.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor de 0.6 a 1 cm, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
33.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operada con tumor $> 1$ cm o cualquier tumor con al menos pN1, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
34.	En pacientes con cáncer de mama con HER2 positivo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
35.	En pacientes con cáncer de mama con HER2 positivo operadas <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
36.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas EC I o II y contraindicación a quimioterapia con antraciclinas, <b>se recomienda</b> Docetaxel/Ciclofosfamida/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
37.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas pT1,N0, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>- Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano HER2 negativo</b>		

38.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm y pN0, <b>no se recomienda</b> quimioterapia adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
39.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$ cm o cualquier tumor con al menos pN1, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
40.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
41.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
42.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
43.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Docetaxel/Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
44.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento adyuvante con Ciclofosfamida/Metotrexate/5-Fluorouracilo como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
45.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento adyuvante con Epirubicina/Ciclofosfamida como una opción de tratamiento de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>- Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo</b>		
46.	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm, pN0, <b>se recomienda</b> terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
47.	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$ cm y pN0 o pN1mi que no cuente con una plataforma genética, <b>se recomienda</b> terapia endocrina adyuvante o quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
48.	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$ cm y pN0 o pN1mi con un score de recurrencia bajo ( $< 18$ ) según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

49.	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 o pN1mi con un score de recurrencia intermedio (18 - 30) según OncotypeDx, se <b>sugiere</b> terapia endocrina adyuvante o quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
50.	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 o pN1mi con un score de recurrencia alto ( $\geq 30$ ) según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
51.	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con compromiso ganglionar $\geq$ pN1, <b>se sugiere</b> quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
52.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
53.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno o Inhibidor de aromatasa por 5 años más supresión ovárica (análogos GnRH o LHRH) o ablación ovárica (quirúrgica) como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
54.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
55.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas que no toleren terapia endocrina, <b>se sugiere</b> supresión ovárica quirúrgica o agonistas LHRH como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
56.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa por 5 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
57.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
58.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano	<b>Fuerte a favor</b>

	receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa por 2 a 3 años y continuar Tamoxifeno hasta completar 5 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	
59.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 2 a 3 años y continuar Inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
60.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 2 a 3 años y continuar Inhibidor de aromatasa por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
61.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Inhibidor de aromatasa por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
62.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Tamoxifeno por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
63.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con rechazo o intolerancia a Inhibidor de aromatasa, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
64.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con rechazo o intolerancia a Inhibidor de aromatasa, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a Favor</b>
<b>C. Cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos EC IIIA)</b>		
<b>i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado</b>		
65.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (> cT3 y/o N>1) expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínico - radiológica parcial o completa, <b>se recomienda</b> mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

66.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sin evidencia clínica o radiológica de compromiso ganglionar previo al tratamiento neoadyuvante o en aquellas pacientes con biopsia negativa de alguna lesión axilar sospechosa, <b>se recomienda</b> realizar biopsia de al menos 2 ganglio centinela posterior al tratamiento neoadyuvante. <b>(Categoría 3, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
67.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y compromiso axilar clínico o radiológico (cN+) previo al tratamiento neoadyuvante, <b>se recomienda</b> disección radical de axila independiente de la respuesta alcanzada post quimioterapia neoadyuvante. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
68.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con biopsia de ganglio centinela positivo posterior a la neoadyuvancia (ypN+), <b>se recomienda</b> disección radical de axila. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado</b>		
<b>a. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo</b>		
69.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (> cT2 y/o $\geq$ cN1) HER2 positivo, <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante basado en el bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
70.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
71.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
72.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
73.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con 5-Fluorouracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida seguido de Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
74.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida seguido de Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

75.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo no candidatos a dosis intensas de Antraciclinas o Docetaxel o adultos mayores con mal estado funcional, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>b. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo</b>		
76.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
77.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
78.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
79.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Epirubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
80.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>c. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo</b>		
81.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo con rechazo o contraindicación a quimioterapia, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Inhibidores de aromatasa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iii. Tratamiento adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado</b>		
<b>a. Radioterapia en cáncer de mama localmente avanzado</b>		
82.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía total con disección radical de axila, <b>se recomienda</b> radioterapia a la pared torácica, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y regiones de riesgo en el lecho axilar a dosis de 50 Gy en 25 fracciones. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

83.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía conservadora con disección radical de axila, <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y regiones de riesgo en el lecho con o sin boost. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
84.	En pacientes con cáncer de mama cT2N0 expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía con pT3 y/o pN+, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>D. Cáncer de mama metastásico o recurrente</b>		
<b>i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente</b>		
85.	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y compromiso axilar clínico o radiológico positivo (cN+), <b>se recomienda</b> mastectomía total o cirugía conservadora y disección radical de axila. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
86.	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y compromiso axilar clínico o radiológico negativo (cN-), <b>se recomienda</b> cirugía con biopsia de ganglio centinela con o sin disección radical de axila. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
87.	En pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía con disección radical de axila y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, <b>se recomienda</b> resección quirúrgica de ser técnicamente posible o terapia sistémica para lograr una respuesta local y luego evaluar la posibilidad de resección. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
88.	En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, <b>se sugiere</b> manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente</b>		
<b>a. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo</b>		
89.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, <b>se recomienda</b> Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
90.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, <b>se recomienda</b> Pertuzumab/Trastuzumab/Paclitaxel semanal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
91.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente	<b>Débil a favor</b>

	HER2 positivo, <b>se sugiere</b> T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
92.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo que requieran una respuesta a corto plazo, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Paclitaxel/Carboplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
93.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
94.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Vinorelbina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
95.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se recomienda</b> Lapatinib/Capecitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
96.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se recomienda</b> T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
97.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Capecitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
98.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se recomienda</b> Trastuzumab/Lapatinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<b>b. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo</b>		
99.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Antraciclinas (Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal o Epirubicina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
100.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> el uso de Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel o <b>Nab-paclitaxel</b> ) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
101.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Capecitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
102.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Gemcitabina como una opción de	<b>Débil a favor</b>

	manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	
103.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> sales de Platinos (Carboplatino o Cisplatino) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
104.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente triple negativo, <b>se recomienda</b> los Inhibidores de microtúbulos (Vinorelbine o Ixabepilone <b>(Preferido)</b> ) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
105.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
106.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Ciclofosfamida/Epirubicina/Fluorouracilo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
107.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Doxorubicina/Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
108.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Ciclofosfamida/Doxorubicina/Fluorouracilo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
109.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Epirubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
110.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluorouracilo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
111.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Capecitabina/Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
112.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Gemcitabina/Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
113.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Gemcitabina/Carboplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>c. Tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo</b>		
114.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama	<b>Fuerte a favor</b>

	metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo, <b>se recomienda</b> ablación o supresión ovárica más terapia endocrina como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, AUGE)</b>	
115.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, que no deseen o no toleren supresión ovárica, <b>se recomienda</b> Tamoxifeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
116.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas o con más de 1 año sin exposición a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> supresión ovárica con Ribociclib/Tamoxifeno o Inhibidor Aromatasa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
117.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
118.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin enfermedad visceral y no expuesta a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Fulvestrant como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
119.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Palbociclib ( <b>Preferido</b> ) o Ribociclib y un Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
120.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
121.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo que han progresado a un Inhibidor de aromatasa, <b>se sugiere</b> Tamoxifeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
122.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>

	Palbociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>	
123.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromataasa, <b>se recomienda</b> Everolimus/Exemestano como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
124.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromataasa, <b>se sugiere</b> Everolimus/Tamoxifeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
125.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, <b>se sugiere</b> progestinas como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
126.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, <b>se sugiere</b> estrógenos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
127.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, <b>se sugiere</b> andrógenos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
128.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no resistentes a la terapia endocrina y que alcancen máxima respuesta, <b>se sugiere</b> continuar con terapia endocrina hasta la progresión como una opción de manejo. <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Punto de buena práctica</b>
<b>d. Tratamiento sistémico en Cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo</b>		
129.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Pertuzumab/Trastuzumab/Inhibidor de aromataasa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
130.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Anastrozol como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
131.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama	<b>Débil a favor</b>

	metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Lapatinib/Letrozol como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO)</b>	
<b>iii. Radioterapia en cáncer de mama metastásico o recurrente</b>		
132.	En pacientes con cáncer de mama operadas no expuestas a radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local o ganglionar aislada (axilar, supraclavicular, infraclavicular o cadena mamaria interna), <b>se recomienda</b> radioterapia posterior a resección quirúrgica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

### Abreviaturas

<b>ACO</b>	Anticonceptivos orales
<b>AGREE (siglas en inglés)</b>	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II
<b>AJCC</b>	American Joint Commission of Cancer
<b>APBI (siglas en inglés)</b>	Irradiación parcial acelerada de la mama
<b>APR</b>	Análisis de Particiones Recursivas
<b>ASCO/CAP</b>	American Society of Clinical Oncology /College of American Pathologists
<b>BH</b>	Barrera hematoencefálica
<b>BCG</b>	Biopsia de ganglio centinela
<b>CMV</b>	Cáncer de mama en varones
<b>CAP</b>	Complejo areola-pezones
<b>CL</b>	Carcinomatosis leptomenígea
<b>CCO (siglas en inglés)</b>	Cancer Care Ontario
<b>CDIs</b>	Carcinoma ductal in situ
<b>CGA</b>	Comprehensive Geriatric Assessment
<b>CLI</b>	Carcinoma lobular invasivo
<b>CLIs</b>	Carcinoma lobular in situ
<b>CM</b>	Cáncer de mama
<b>CMi</b>	Cáncer de mama inflamatorio
<b>CMI</b>	Cadena mamaria interna
<b>CMM</b>	Cáncer de mama metastásico
<b>CMNi</b>	Cáncer de mama no inflamatorio
<b>CMO</b>	Cáncer de mama oculto
<b>CMTN</b>	Cáncer de mama triple negativo
<b>DD</b>	Dosis densa
<b>DES</b>	Dietilestilbestrol
<b>DGA</b>	Dissección ganglionar axilar
<b>DRA</b>	Dissección radical de axila
<b>DVP</b>	Derivación ventriculoperitoneal
<b>EC</b>	Estadio clínico
<b>EER</b>	Eventos esqueléticos relacionados
<b>FDG-PET/CT</b>	Tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxyglucosa 18
<b>FN</b>	Falso negativo
<b>GEG</b>	Grupo elaborador de la guía
<b>GEICAM</b>	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
<b>GnRH</b>	Hormona liberadora de gonadotropina
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica
<b>GPCs</b>	Guía de prácticas clínicas
<b>IA</b>	Inhibidor de aromatasa

<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>IT</b>	Intratecal
<b>IV</b>	Intraventricular
<b>KPSC (siglas en inglés)</b>	Karnosky Performance Status Score
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LHRH</b>	Hormona liberadora de hormona luteinizante
<b>MC</b>	Metástasis cerebral
<b>MRM</b>	Mastectomía radical modificada
<b>NA</b>	No aplica
<b>NCCN (siglas en inglés)</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NICE (siglas en inglés)</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>OE</b>	Organismos elaboradores
<b>ONM</b>	Osteonecrosis mandibular
<b>OR</b>	Organismos recopiladores
<b>OR (siglas en inglés)</b>	Odds ratio
<b>pCR</b>	Respuesta completa patológica
<b>pPR</b>	Respuesta parcial patológica
<b>PS(siglas en inglés)</b>	Performance status
<b>QNA</b>	Quimioterapia neoadyuvante
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RC</b>	Radiocirugía
<b>RC</b>	Remisión completa
<b>RCE</b>	Radiocirugía estereotáctica
<b>RE</b>	Receptor de estrógeno
<b>RH</b>	Receptores hormonales
<b>RIO</b>	Radioterapia intraoperatoria
<b>RLE</b>	Recurrencia libre de enfermedad
<b>RMIE</b>	Reconstrucción de mama inmediata con expansor tisular
<b>RO</b>	Respuesta objetiva
<b>RP</b>	Remisión parcial
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RS (siglas en inglés)</b>	Recurrence score
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>RTEC</b>	Radioterapia estereotáctica corporal
<b>RTOG</b>	Grupo de Oncología y Radioterapia
<b>RT- PCR (siglas en inglés)</b>	Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa
<b>RTH</b>	Radioterapia holocraneal
<b>RTPM</b>	Radioterapia postmastectomía
<b>SERM (siglas en inglés)</b>	Modulador selectivo del receptor de estrógeno
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SIADH (siglas en inglés)</b>	Secreción inapropiada de hormona antidiurética

<b>SLE</b>	Sobrevida libre de enfermedad / Supervivencia libre de eventos
<b>SLP</b>	Sobrevida libre de progresión
<b>SLR</b>	Sobrevida libre de recurrencia
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SO</b>	Supresión ovárica
<b>TNM (siglas en inglés)</b>	Tumor, Node, Metastases
<b>TRO</b>	Tasa de respuesta objetiva
<b>TP</b>	Tiempo a la progresión
<b>UIV</b>	Urografía intravenosa
<b>VOC</b>	Volumen objetivo clínico
<b>VS</b>	versus

**INDICE**

<b>I.</b>	<b>FINALIDAD</b> .....	1
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	1
<b>III.</b>	<b>POBLACION DIANA</b> .....	1
<b>IV.</b>	<b>USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN</b> .....	1
<b>V.</b>	<b>PROCESO A ESTANDARIZAR</b> .....	1
	5.1 Nombre y código CIE 10.....	1
<b>VI.</b>	<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b> .....	1
	6.1 Definición .....	1
	6.2 Etiología .....	2
	6.3 Fisiopatología .....	2
	6.4 Aspectos epidemiológicos .....	3
	6.5 Factores de riesgo .....	3
	6.5.1 Factores no modificables .....	3
	6.5.2 Factores modificables .....	4
	6.5.3 Factores hereditarios.....	6
<b>VII.</b>	<b>CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS</b> .....	7
	7.1 Cuadro clínico.....	7
	7.1.1 Signos y síntomas.....	7
	7.1.2 Interacción cronológica .....	7
	7.2 Diagnóstico .....	8
	7.2.1 Criterios diagnósticos .....	8
	7.2.2 Diagnóstico diferencial .....	8
	7.3 Exámenes auxiliares.....	8
	7.3.1 Procedimientos especiales.....	8
	7.3.2 Patología clínica .....	9
	7.3.3 Imágenes.....	10
	7.3.4 Anatomía patológica.....	13
	7.3.5 Estudios genéticos y moleculares.....	17
	7.4 Estadificación del Cáncer de colon según la 8ª edición - AJCC .....	19
	7.5 Clasificación del Cáncer de mama .....	32
	7.5.1 Clasificación histológica del cáncer de mama .....	32
	7.5.2 Clasificación molecular del cáncer de mama.....	34
	7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive.....	35
	7.6.1 Manejo multidisciplinario del Cáncer de mama.....	35
	A. Principios del tratamiento quirúrgico en cáncer de mama.....	35
	B. Principios del tratamiento de radioterapia en cáncer de mama. ....	36
	C. Principios de tratamiento sistémico en cáncer de mama .....	39
	7.6.2 Tratamiento del Cáncer de mama.....	40
	A. Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0.....	40
	i. Carcinoma ductal in situ (CDIs).....	40
	ii. Carcinoma lobulillar in situ (CLIs).....	42
	B. Cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0) .....	43
	i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano .....	43
	ii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama temprano .....	49

iii.	Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano .....	49
a.	Radioterapia en cáncer de mama temprano .....	49
b.	Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano .....	53
C.	Cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos EC IIIA) .....	68
i.	Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado .....	68
ii.	Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado .....	71
a.	Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo .....	71
b.	Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo .....	73
c.	Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo .....	75
iii.	Tratamiento adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado .....	76
a.	Radioterapia en cáncer de mama localmente avanzado .....	76
D.	Cáncer de mama metastásico o recurrente .....	77
i.	Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente .....	78
ii.	Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente .....	79
a.	Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo .....	79
b.	Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo .....	82
c.	Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 negativo .....	88
d.	Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 positivo .....	94
iii.	Radioterapia en cáncer de mama metastásico o recurrente .....	95
7.6.3	Cáncer de mama en condiciones especiales .....	96
A.	Cáncer de mama con compromiso del sistema nervioso .....	96
i.	Metástasis cerebral .....	96
ii.	Carcinomatosis o metástasis leptomeníngea (CL/ML) .....	99
B.	Cáncer de mama con metástasis ósea .....	106
C.	Cáncer de mama en varones .....	110
D.	Cáncer de mama asociado a la gestación .....	111
E.	Cáncer de mama inflamatorio .....	114
F.	Cáncer de origen desconocido probable primario de mama .....	116
7.6.4	Esquemas de tratamiento sistémico .....	117
7.6.5	Eventos adversos o colaterales del tratamiento .....	125
7.6.6	Signos de alarma .....	136
7.6.7	Criterios de alta y seguimiento .....	136
7.6.8	Pronóstico .....	136
7.7	Complicaciones .....	136
7.8	Criterios de referencia y contra referencia .....	136
7.9	Flujogramas .....	137
Flujograma N°1:	Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud – Auna .....	137
Flujograma N°2:	Tratamiento del carcinoma de mama in situ o EC 0 .....	138
Flujograma N°3:	Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0) .....	139
Flujograma N°4:	Tratamiento sistémico en cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0) .....	140
Flujograma N°5:	Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos IIIA) .....	141

	Flujograma N° 6: Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos IIIA).....	142
	Flujograma N°7: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente.	143
	Flujograma N° 8: Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo .....	144
	Flujograma N°9: Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo .....	145
	Flujograma N°10: Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 negativo .....	146
	Flujograma N°11: Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 positivo .....	147
<b>VIII.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	148
	Anexo N°1: Listado GPC de Cáncer de mama publicadas preseleccionadas .....	149
	Anexo N°2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE .....	151
	Anexo N°3: Encuesta simple a los grupos de interés .....	171
	Anexo N°4: Recomendaciones observadas por el revisor externo .....	172
	Anexo N°5: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones .....	181
	Anexo N°6: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario de Cáncer de mama .....	182
	Anexo N° 7: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPCs .....	183
	Anexo N° 8: Revisión externa de la GPC .....	184
<b>IX.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	193

## I. FINALIDAD

La GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) tiene como finalidad brindar las recomendaciones, en base a la mejor evidencia científica disponible, para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

## II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con cáncer de mama según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del cáncer de mama.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

## III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a las pacientes mujeres adultas con diagnóstico patológico de cáncer de mama, en los estadios temprano, localmente avanzado y metastásico. No se abordará el cáncer de mama de otras histologías diferentes al carcinoma.

## IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico confirmado de cáncer de mama.

El ámbito de aplicación de la GPC será todas las sedes asistenciales del Grupo Auna involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

## V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM)

### 5.1 Nombre y código CIE 10:

Cáncer de mama - Código CIE 10: C50

## VI. CONSIDERACIONES GENERALES

### 6.1 Definición

El cáncer de mama se constituye por el crecimiento y proliferación celular anormal que se origina en el tejido mamario, a nivel de los conductos o lobulillos, denominándose carcinoma ductal y lobulillar respectivamente (1).

### 6.2 Etiología

La etiología de la mayoría de los casos de cáncer de mama es desconocida, sin embargo, se han establecido numerosos factores relacionados con la aparición del cáncer de mama. Estos factores incluyen sexo femenino, edad, historia familiar o hereditaria de cáncer de mama en edad temprana, historia reproductiva, obesidad, consumo de alcohol, uso prolongado de terapia hormonal de reemplazo, previa exposición a radiación en la pared torácica, enfermedad benigna de la mama y el estilo de vida; sin embargo, no está muy claro cuál de estos factores predominan sobre otros para el inicio de la patogénesis del cáncer (2). En conclusión, la etiología del cáncer de mama es multifactorial y varios factores han sido implicados, los cuales pueden actuar de forma independiente o en combinación.

### 6.3 Fisiopatología

El cáncer de mama se presenta con mayor incidencia en la etapa reproductiva, esta observación ha permitido reconocer a las hormonas sexuales producidas por los ovarios o la glándula suprarrenal como factores involucrados en la patogénesis del cáncer de mama (1).

Existen dos tipos de receptores de estrógeno (RE), RE alfa y RE beta. El RE alfa está presente en la mama, los ovarios y el endometrio. El rol del RE beta en la carcinogénesis aún es tema de controversia, en cambio el rol del RE alfa si está bien establecido. Ambos receptores tienen dominio de unión al ADN y están presentes en el núcleo y el citosol.

Cuando el estrógeno ingresa a la célula, se une al RE y este complejo migra hacia el núcleo y permite así la transcripción de proteínas que inducen cambios en la célula. De esta manera, las propiedades proliferativas del estrógeno pueden tener efectos deletéreos en las pacientes que expresan grandes cantidades de estos receptores intracelularmente (3).

El rol de los estrógenos en la progresión del cáncer de mama se basa en 2 hipótesis. El primero, referido a los efectos genotóxicos de los estrógenos a través de la generación de radicales libres y el segundo a los estrógenos que inducen proliferación de las células premalignas y malignas.

Otra proteína relacionada con la fisiopatología, es la proteína HER2 que forma grupos dentro de la membrana celular de las células malignas. Su mecanismo en la carcinogénesis permanece aun desconocido, pero se sabe que su sobreexpresión se asocia a un rápido crecimiento tumoral, menor sobrevida, mayor riesgo de recurrencia postcirugía y pobre pronóstico con los agentes terapéuticos convencionales (4).

En el año 2011, Hanahan y Weinberg y colaboradores brindaron a la Oncología una visión conceptual para facilitar la comprensión de la compleja biología del cáncer a través de los sellos del cáncer que comprenden 8 capacidades biológicas adquiridas: mantenimiento de la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular o apoptosis, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis, la reprogramación del metabolismo energético, evadir la destrucción por el sistema inmune, la activación de la invasión y la metástasis así como 2 características habilitantes: la inestabilidad genética y la inflamación (5).

### 6.4 Aspectos epidemiológicos

En el Perú, según el reporte de Globocan 2012, se registraron 3952 casos nuevos de cáncer de mama, con una incidencia estandarizada del 28.0 catalogada como la segunda causa de mortalidad en las mujeres luego del cáncer de cérvix (6). En cambio en Lima - Metropolitana, de acuerdo al Registro de Cáncer 2010 - 2012, el cáncer de mama representa el 18.3% de todas las neoplasias malignas en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres residentes en Lima. Durante ese periodo la tasa de incidencia estandarizada de cáncer de mama fue de 40.9 casos por 100.000 mujeres (7). (Tabla N°8).

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante el año 2000 - 2002, se diagnosticaron 2081 mujeres con cáncer de mama. La edad media de las mujeres fue de 50.4 años (mediana = 49 años) donde el 50.2% (n = 1044) fueron pacientes premenopáusicas y 49.8% (N = 1037) eran postmenopáusicas. La media de sobrevivida global fue 6.9 años (6.7 - 7.0; IC 95%) en un tiempo de seguimiento de 7.5 años (8).

En la población de afiliados a Oncosalud, según un documento interno, la tasa de incidencia estandarizada del cáncer de mama en las mujeres durante los años 2008 - 2013 fue de 31.5 por 100.000 mujeres. La media de sobrevivida global fue de 12 años (11.6 - 12.3) en un tiempo de seguimiento de 10.6 años.

**Tabla N°8: Datos epidemiológicos del cáncer de mama en el Perú, Lima-Metropolitana y Oncosalud-Auna.**

Perú <sup>a</sup>		Lima-Metropolitana <sup>b</sup>		Oncosalud-Auna <sup>c</sup>	
Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad	Incidencia (2008-2013)	SG* (2000-2005)
28.0	8.5	40.9	10.7	52.7	Tasa a 5 años: 85.9% Tasa a 10 años: 78.2%

<sup>a</sup>Globocan 2012, <sup>b</sup>Lima Metropolitana 2000-2012, <sup>c</sup>Reporte Interno Oncosalud, SG: supervivencia global. La incidencia y la mortalidad son tasas estandarizadas por edad (x 100, 000 habitantes) \* Mediana de seguimiento 10.6 años.

## 6.5 Factores de riesgo

### 6.5.1 Factores no modificables

#### - Sexo

El sexo femenino es el factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer de mama. El riesgo en mujeres para tener cáncer de mama es 1:8 comparado con los hombres que es de 1:1000 (9). La frecuencia en varones es de 1 caso por 200 pacientes mujeres y se asocia a una edad mayor de 50 años, historia familiar de cáncer de mama, patologías que condicionan incremento de los estrógenos séricos y ser portador de mutaciones en el gen BRCA2 (9,10).

#### - Edad

El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad. La probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer de mama desde el nacimiento hasta los 39 años de edad es de 1:202, 1:26 de 40-59 años, y 1:28 de 60-69 años (11).

#### - Factores hormonales endógenos

Menarquia: El inicio tardío de la menarquia es considerado un factor protector. Un estudio evidenció que por cada 2 años de retraso en el inicio de la menarquia, hubo una reducción del 10% en el riesgo de cáncer de mama (12,13).

Primera gestación: Las mujeres que inician la etapa reproductiva a los 35 años tienen un riesgo de cáncer de mama de 1.6 veces más comparado con las mujeres que inician a los 26 a 27 años (13).

Menopausia: La menopausia tardía está asociada con un riesgo alto de cáncer de mama (14).

Gestación: La gestación y la lactancia disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de mama, ya que reducen el número de ciclos menstruales; por tanto las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo del mismo (15).

Los factores mencionados son relevantes para tumores luminales, en contraste con los tumores con fenotipo triple negativo, donde el embarazo temprano asociado a lactancia, y el uso temprano de anticonceptivos orales, podrían incrementar el riesgo de cáncer de mama (14,16).

#### - Enfermedad de la mama

Enfermedad benigna de la mama: La enfermedad benigna de la mama se asocia con un riesgo de cáncer de mama. Las lesiones mamarias benignas sin atipia como la hiperplasia ductal, papilomas intraductales, adenosis esclerosante y fibroadenomas se asocian con un riesgo de cáncer de mama de 1.5 - 2 veces de la población general (17). Las mujeres portadoras de patología benigna con atipia tienen aproximadamente 4,3 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con la población general (18,19).

Carcinoma ductal in situ (CDIs) y lobular in situ (CLIs): La presencia de CDIs brinda un riesgo del 5% de desarrollar cáncer de mama contralateral a los 10 años y en el CLIS, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es del 1% al año (20).

### 6.5.2 Factores modificables

#### - Factores hormonales exógenos

Anticonceptivos orales (ACO): Los estudios epidemiológicos en general no han demostrado una asociación entre el uso de ACO y el riesgo de cáncer de mama.

En tres grandes estudios prospectivos de cohortes, incluyendo el Estudio de Salud de Enfermeras, el estudio Royal College of General Practitioners (RCGP) y el estudio anticonceptivo de la Oxford-Family Planning Association; ni el uso de anticonceptivos a largo plazo ni el uso actual de ACO se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de mama (21–23).

Un estudio de casos y controles basado en la población evaluó a las mujeres de 35 a 64 años de edad (4574 mujeres con cáncer de mama y 4682 controles), de las cuales más del 75% estaban usando o habían usado ACO (24). Los riesgos relativos (RR) del cáncer de mama para el uso actual o anterior de ACO fueron de 1.0 (IC 95%, 0.8-1.2) y 0.9 (IC del 95%, 0.8 - 1.0), respectivamente. El riesgo de cáncer de mama no se asoció con la dosis de estrógeno, la duración del uso, la iniciación a una edad temprana (edad <20 años) ni a la raza.

Un metaanálisis de estudios de cohorte prospectivos (13 estudios, que incluyeron 11.722 casos y más de 850.000 mujeres) informó un aumento no significativo en los usuarios de ACO en comparación con los no usuarios (RR 1.08, IC 95%, 0.99 -1.17) (25)

Los datos sobre el riesgo de cáncer de mama en las pacientes con ACO y antecedentes familiares de cáncer de mama también son conflictivos. En un estudio de casos y controles (24,25), el riesgo no aumentó en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. Por el contrario, una revisión de las mujeres que usaron ACO antes de 1975 (formulaciones de dosis altas) mostraron un aumento en el riesgo de cáncer de mama en aquellos que tenían un familiar de primer grado con cáncer de mama (RR 3,3, IC del 95%, 1.6 - 6.7) (25,26). Sin embargo, el pequeño número de casos de cáncer de mama y las formulaciones de dosis altas utilizadas antes de 1975 limitan la generalización de este informe al uso actual de ACO. Los datos sobre el riesgo de cáncer de mama con el uso de ACO en las mujeres que son portadoras de mutaciones BRCA1 son inconsistentes (25).

Terapia de reemplazo hormonal: El Women's Health Initiative (WHI) evidenció un riesgo relativo de cáncer de mama de 1.26 en las mujeres con terapia de reemplazo hormonal combinada (estrógeno y progesterona) tras 5.2 años de tratamiento comparado con placebo (27,28).

#### **- Exposición a radiación**

La irradiación torácica antes de los 30 años es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. Se ha descrito que en mujeres jóvenes, sobretodo si recibió el tratamiento entre los 15 a 25 años, el riesgo relativo fue de 56.7 veces superior al de la población general (29).

Existe una relación importante entre el cáncer de mama y la exposición a repetidas dosis bajas de radiación, y directamente proporcional a una mayor dosis, menor edad al tiempo de exposición y mayor tiempo transcurrido desde la exposición (29,30).

#### **- Estilos de vida**

Actividad física: Se ha demostrado que la actividad física continua reduce el riesgo de cáncer de mama de una manera dependiente de la frecuencia; una actividad modesta confiere una disminución del 2% en el riesgo y una actividad vigorosa una disminución del riesgo del 5% (31)

Obesidad: La obesidad, específicamente en las mujeres postmenopáusicas, también se ha demostrado que aumenta el riesgo de cáncer de mama de 1.28 para las mujeres con sobrepeso (IMC 25 - 29.9) y obesas (IMC> 30) en comparación con las mujeres con peso adecuado. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se han estudiado como un factor de riesgo para las comorbilidades asociadas con la obesidad incluyendo las enfermedades cardiovasculares y la diabetes esto puede ayudar a explicar la relación entre la obesidad y el cáncer de mama.

Consumo de alcohol El consumo de alcohol de 5.0 a 9.9 g por día, equivalente a 3 a 6 bebidas por semana se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama (32).

### 6.5.3 Factores hereditarios

#### - Historia familiar

Los riesgos relativos varían según el número de familiares afectados y la edad de diagnóstico; se ha descrito que tener una historia familiar de madre o hermana con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años brinda un riesgo relativo ajustado de 1,69 y 1,66 respectivamente. En cambio, las mujeres con madre o hermana diagnosticada a los 50 años tienen un riesgo relativo de 1.37 y 1.52, respectivamente. Si la mujer tiene uno, dos, tres o más parientes afectados de primer grado presenta un riesgo relativo de 1.80, 2.93 y 3.90, respectivamente. Los cánceres de mama familiares comparten varias, pero no todas las características de los cánceres con predisposición genética (hereditarios). Es decir que los cánceres de mama familiar tienen mayor presencia en una familia más que en la población en general y esto se puede deber a variaciones genéticas en genes de baja penetrancia, ambiente compartido o combinaciones de estos factores (herencia multifactorial) (19,33,34).

#### - Historia Hereditaria

Los cánceres de mama por predisposición genética (hereditarios) se caracterizan por presentar variantes patogénicas en línea germinal (mutaciones genéticas) asociadas a una alta probabilidad de desarrollar cáncer, según la penetrancia se pueden clasificar en aquellos de alta penetrancia que incrementan de 5 a 20 veces más el riesgo de cáncer de mama; se consideran a los genes BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN y STK11. Las mujeres con variantes patogénicas en línea germinal de los genes BRCA1 o BRCA2 tienen riesgo de desarrollar cáncer de mama y éste oscila entre 65% y 72% para BRCA1 y de 45% a 69% para BRCA2 como riesgos acumulados hacia los 70 y 80 años respectivamente (35,36). Los genes de moderada penetrancia confieren de 1.5 a 5 veces más el riesgo de cáncer de mama y estos son ATM, CHEK2, y PALB2; el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida va de 20% a 40%. Los genes de baja penetrancia que confieren un riesgo relativo de 0.7 a 1.5 veces más riesgo de cáncer de mama son TOX3, CAMK1D, SNRPB, ANKLE1, CASP8, etc (33,36–38).

Las variantes patogénicas relacionadas con la predisposición genética a cáncer de mama se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante sin diferencia de género (rama materna o rama paterna). Dentro de los síndromes de predisposición genética a cáncer de mama se describen el Síndrome de cáncer de mama ovario hereditario (BRCA 1 / 2), Síndrome de Li-Fraumeni (TP53), Síndrome de Peutz Jeghers (STK11), Síndrome de Cowden (PTEN) y el Cáncer gástrico difuso hereditario (CDH1) (33,39–41).

## VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1. Cuadro clínico

#### 7.1.1. Signos y síntomas

Los signos y síntomas en el cáncer de mama temprano o localmente avanzado, son hallazgos que se evidencian en el examen físico:

#### - Inspección

Con el/la paciente sentado/a descubierto/a hasta la cintura y con las manos en ella, se observará las características de la mama siendo sugestivo de cáncer de mama la presencia de asimetría entre ellas, cambios de coloración en la piel, piel eritematosa, edematosa o con aspecto de “piel de naranja”, ulceraciones, retracciones o bultos focales; orientación de los pezones y alteraciones en la areola, deformaciones o retracciones de éstos, eccemas y secreciones espontáneas serosas o hemáticas. Finalmente se inspeccionan las axilas investigando la presencia de ganglios aumentados de volumen o infecciones superficiales.

### - Palpación

Con el/la paciente sentado/a con las manos en la cintura y si fuera necesario en decúbito dorsal con los brazos elevados y las manos detrás de la cabeza, se palparán ambas mamas completamente de manera radial o por cuadrantes, las regiones axilares, supraclaviculares e infraclaviculares en búsqueda de nódulos, adenomegalias y la evaluación de secreción por el pezón. La hipersensibilidad a la presión debe hacer sospechar en lesiones inflamatorias, en cambio un nódulo irregular, duro, móvil o no móvil, doloroso o no doloroso es característico de cáncer.

Las manifestaciones del cáncer metastásico son inespecíficas y dependen de la localización de las metástasis, y pueden ser tan variadas como dificultad respiratoria, tos, derrame pleural en el caso de metástasis pulmonar; náuseas y vómitos, cefalea, convulsiones en metástasis cerebral; dolor óseo, fracturas espontáneas o no en metástasis ósea; parestias y parestesias cuando hay compromiso medular y pérdida de peso, astenia entre otros.

### 7.1.2 Interacción cronológica

La Historia Natural del cáncer de mama clásicamente atraviesa cinco etapas: 1. «Incepción» (estado o condición que precede a la malignidad). 2. Crecimiento intraepitelial. 3. Invasión inicial con formación de masa tumoral. 4. Difusión regional 5. Difusión sistémica (42).

La primera etapa, donde el cáncer prolifera lentamente dentro del ducto (o, con menos frecuencia, dentro del lobulillo), ensanchando y desplazando el tejido circundante, pero sin invadir ni infiltrar la membrana basal ni las células mioepiteliales. A este tipo de cáncer se le conoce como “carcinoma in situ”.

La segunda etapa, es cuando el cáncer rompe la membrana basal e infiltra los tejidos vecinos. Este cáncer tiene la posibilidad de hacer metástasis o invasión por contigüidad de tejidos extra-mamarios. A este tipo de cáncer se le conoce como “carcinoma infiltrante”. Estudios longitudinales en pacientes con diagnóstico de CDIs, revelan que solo entre el 20 al 50% desarrollan carcinoma de mama infiltrante donde se ubicó el CDIs (43).

El carcinoma infiltrante puede progresar por contigüidad e invadir estructuras vecinas convirtiéndose en un cáncer localmente avanzado y a través de diseminación linfática hacia los ganglios axilares, supraclaviculares, mediastinales e inflamatorios, y por vía hemática hacia otros órganos principalmente hígado, pulmones, huesos, cerebro, etcétera.

### 7.2. Diagnóstico

### 7.2.1. Criterios diagnósticos

La evaluación del cáncer de mama se inicia con la anamnesis, el examen físico, se apoya con estudios de imagen y se confirma con los resultados anatomopatológicos (44).

### 7.2.2. Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales debemos considerar los siguientes:

#### - Patología benigna de la mama

Las hormonas regulan el crecimiento de esta glándula, su maduración y diferenciación tisular por lo que pueden influir en el desarrollo de enfermedades benignas. Ejemplo: Cambios fibroquísticos, Mastalgia o dolor mamario, Tumores benignos como Fibroadenoma, Papiloma intraductal, etcétera.

#### - Patología inflamatoria y/o infecciosa

Mastitis aguda, Mastitis crónica, Absceso mamario, etc.

#### - Patología maligna de la mama de otros sitios primarios

La incidencia de metástasis a la mama varía de 1.7% a 6.6% en series de autopsias, debido a la inclusión o no de pacientes con leucemia o linfoma en los diferentes reportes. Se ha descrito mayormente en linfomas/leucemias y melanomas. Menos frecuentemente en carcinoma de pulmón, ovario, estómago e infrecuentemente en tumores carcinoides, hipernefromas, cáncer hepático, páncreas, cérvix, endometrio y vejiga (45–47).

## 7.3. Exámenes auxiliares

### 7.3.1. Procedimientos especiales

#### - Biopsia

La biopsia permite la confirmación patológica de las lesiones sospechosas.

Se recomienda en todas las lesiones palpables, en lesiones informadas por mamografía como BIRADS 4 o 5 y lesiones sospechosas a criterio del oncólogo.

Los tipos de procedimientos para biopsias son las siguientes:

- Biopsia core obtenida manualmente o bajo guía ecográfica, es la más utilizada, en nódulos y/o distorsiones (48,49).
- Biopsia estereotáxica indicada para microcalcificaciones de alto riesgo o reciente aparición, que se visualizan por medio de ecografía. La sensibilidad para biopsia core por ecografía o estereotáxica es 97% - 99% (50).
- La biopsia excisional con colocación de arpón, en aquellas lesiones que no es posible una biopsia percutánea o lesiones indeterminadas por biopsia core (51,52).

Para la evaluación de adenomegalias axilares se recomienda biopsia por trucut o biopsia por aguja fina.

### 7.3.2 Patología clínica

Dentro de los exámenes de laboratorio debemos considerar un hemograma completo, perfil hepático, perfil renal y el nivel de los marcadores tumorales.

En cáncer de mama, el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno del cáncer (CA 125) y el antígeno del cáncer 15-3 (CA 15-3) son los marcadores séricos más empleados, y pueden ser empleados para monitorizar la enfermedad, determinar el pronóstico y ayudar en el plan de tratamiento, aunque su utilidad permanece discutible. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) realiza una recomendación para el uso de marcadores tumorales en la prevención, tamizaje, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama. Los marcadores tumorales que han mostrado utilidad clínica y han sido recomendados en la práctica incluyen el CA 15-3, CA 27.29, CEA, el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP), el receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER), el activador plasminógeno Uroquinasa (uPA), Inhibidor activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y la evaluación de multiparametros por expresión de genes (53).

#### - Marcador tumoral Antígeno del cáncer (CA) 15-3

El CA 15-3 es una proteína que contiene un carbohidrato llamado mucina (MUC). Este carbohidrato es una glicoproteína transmembrana con dominio extracelular formado por una glicoproteína glicosilada. La variación en la extensión de la glicosilación es lo que distingue sus características entre los diferentes tejidos. En la mama, el contenido del carbohidrato es aproximadamente 50%. Las funciones fisiológicas de MUC1 no están completamente entendidos, pero parece reducir la interacción entre las células y puede inhibir la lisis celular (54).

Los niveles de CA 15-3 pueden ser utilizados para el tamizaje del cáncer de mama, sin embargo, se ha reportado elevado en patología benigna mamaria y hepática. Es más útil para determinar el pronóstico en cáncer de mama y monitorizar la eficacia del tratamiento, se conoce que concentraciones séricas elevadas son más frecuentes en estados de la enfermedad avanzada o cuanto mayor es el tamaño tumoral. Esto sugiere que el CA 15-3 debe ser considerado como un examen complementario para evaluar la recurrencia de cáncer de mama; se ha reportado que el CA 15-3 es un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de mama metastásico (55).

#### - Marcador tumoral Antígeno Carcino-embriionario (CEA)

El CEA pertenece a una familia de glicoproteínas de superficie relacionadas; ampliamente utilizado en la práctica clínica. Este es un marcador de cáncer colorrectal, gastrointestinal, pulmonar y cáncer de mama (56). La elevación continua de CEA en cáncer de mama puede deberse a una falta de respuesta al tratamiento o por recurrencia de la enfermedad. La elevación de CEA puede ser el primer signo de recurrencia después de finalizado el tratamiento, el tiempo estimado desde la elevación del CEA a la recurrencia clínica es de aproximadamente 5 meses (57). Debido a la falta de sensibilidad y especificidad, este marcador no puede ser utilizado para el tamizaje en poblaciones asintomáticas o en poblaciones de alto riesgo de cáncer o cómo utilizado en forma independiente para el diagnóstico del cáncer. Sin embargo, puede ser utilizado como apoyo al diagnóstico, estadiaje clínico, detección de recurrencia en pacientes que han sido sometidos a cirugía y para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes que han recibido quimioterapia o radioterapia (55,58).

### 7.3.3 Imágenes

#### - Mamografía

La mamografía como método diagnóstico está asociada a una alta sensibilidad pero a una baja especificidad comparado con la mamografía de tamizaje. La mamografía es reportada de acuerdo al sistema BI – RADS (59):

- Categoría 1: negativa a malignidad.
- Categoría 2: negativa a malignidad, pero con hallazgos de patología benigna, en estos casos la recomendación es la reanudación de tamizaje de rutina.
- Categoría 3: probable patología benigna, pero que requiere control cada 6 meses con mamografía por 1 a 2 años. Si la lesión se mantiene estable o se resuelve radiológicamente, el/la paciente debe reanudar el tamizaje de rutina. Si la lesión incrementa de tamaño o presenta cambios de características benignas es necesario biopsiar. La excepción a esta norma, se dará si el/la paciente tiene fuerte historia familiar de cáncer de mama, en estos casos ésta lesión deberá ser biopsiada desde el inicio.
- Categoría 4: resultado dudoso de malignidad.
- Categoría 5: alta sospecha de malignidad, en ambos casos es necesario la biopsia para confirmar el diagnóstico. Cuando se procede a la biopsia deberá haber concordancia entre los resultados patológicos y los hallazgos radiológicos, si ésto no ocurriera el estudio radiológico podría ser repetido y/o obtener una nueva muestra de biopsia, además si se requiriera una biopsia excisional también está indicado (60). Pacientes con resultado patológico benigno y con imagen radiológica nueva concordante pasará a controles cada 6 meses con mamografía por 1 a 2 años y posteriormente reanudará screening de rutina.
- Categoría 6: Malignidad comprobada mediante biopsia.

El uso de la mamografía en la prevención primaria, ha demostrado reducir el riesgo de mortalidad relacionada al cáncer de mama en 23%, en mujeres entre 50 a 70 años, y una reducción de un 15% de mortalidad por cáncer de mama entre 40 a 50 años. En mujeres con predisposición genética como las portadoras de variantes patogénicas en genes de alta penetrancia como BCRA, el seguimiento con mamografía debe iniciarse hacia los 30 años de manera anual e intercalarse con resonancia de mamas anuales. En mujeres que recibieron tratamiento de radioterapia a nivel del mediastino por linfoma, debe iniciar los estudios de mamografía 10 años después de terminar la terapia (60,61).

#### - Ecografía

La ecografía es un importante examen complementario para el diagnósticos de cáncer de mama, útil para establecer la diferencia entre quistes llenos de líquido y masas sólidas, además permite identificar y describir características sospechosas de malignidad en ganglios linfáticos (62,63).

#### - Resonancia magnética nuclear (RMN)

La resonancia magnética de mama no se recomienda rutinariamente, pero debe considerarse en los siguientes casos: paciente con antecedente de cáncer de mama familiar o las portadoras de variantes patogénicas en genes de alta penetrancia como BRCA 1 / BRCA 2 y TP53, cánceres lobulares, sospecha de multifocalidad, multicentricidad o compromiso bilateral, metástasis ganglionar axilar con tumor primario

oculto, discrepancias entre los estudios radiológicos convencionales y el examen clínico e implantes mamarios. La RMN puede ser recomendada antes de quimioterapia neoadyuvante o cuando se evalúa la respuesta al tratamiento sistémico (63).

#### - Estudios radiológicos de extensión

Los estudios de extensión de enfermedad habituales en cáncer de mama son radiografía de tórax, ecografía de abdomen y pelvis, en forma opcional los estudios tomográficos de acuerdo a signos y síntomas específicos.

Las tomografías computarizadas de tórax, abdomen y pelvis y gammagrafía ósea, puede ser considerado para los pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos, tumores grandes (por ejemplo  $\geq 5$  cm), biología agresiva y signos clínicos, síntomas o valores de laboratorio que sugieran presencia de metástasis. Los estudios de imágenes de cerebro se deben realizar en caso de sospecha clínica.

La tomografía por emisión de positrones (FDG-PET)/CT se puede utilizar cuando los métodos convencionales no son concluyentes principalmente en estadios clínicos localmente avanzados en los cuales hay que descartar enfermedad metastásica (64,65).

La Guía de Indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen (66) contempla la agrupación de las dosis de radiación para comprender mejor la magnitud de la dosis en las diferentes exploraciones realizadas (Tabla N<sup>o</sup> 9 y N<sup>o</sup> 10).

**Tabla N<sup>o</sup> 9: Clasificación de las dosis efectivas de radiación ionizante procedente de las técnicas habituales de diagnóstico por la imagen.**

Clase	Dosis efectiva característica (mSv)	Ejemplos
0	0	Ecografía , Resonancia magnética
I	< 1	Radiografía de tórax, de extremidades o de pelvis
II	1 - 5	Urografía intravenosa (UIV), Radiografía de la columna lumbar, Medicina nuclear (Ejm: gammagrafía ósea) y TAC de cabeza y cuello
III	5 - 10	TAC de tórax y abdomen, Medicina nuclear (Ejm: Cardiaca)
IV	> 10	Algunas pruebas de Medicina nuclear (Ejm. PET)

Por tanto, en cada estudio de imagen se colocará a la derecha la clase de dosis efectiva característica de la radiación ionizante. Ejemplo: Ecografía de mama (0)

**Tabla N° 10: Guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen.**

Imágen	Indicación	Recomendación (GRADO)
Mamografía (I)	En pacientes asintomáticas como screening del cáncer de mama.	Diversas indicaciones
	En pacientes asintomáticas con antecedentes familiares de cáncer de mama.	Exploración especializada (C)
	Mujeres asintomáticas < 50 años que han recibido o quizá reciban terapia hormonal sustitutiva.	No sistemáticamente indicada (A)
	Sospecha clínica de cáncer de mama.	Indicada (B)
	Masas o nódulos múltiples, mastalgia difusa, dolor a la palpación o retracción del pezón.	No sistemáticamente indicada (C)
	Mastalgia cíclica.	No sistemáticamente indicada (B)
	Carcinoma intracanalicular del pezón.	Indicada (C)
	Cáncer de mama seguimiento.	Indicada (A)
Ecografía (0)	Sospecha clínica de cáncer de mama	Exploración especializada (B)
	Masas o nódulos múltiples, mastalgia difusa, dolor con la palpación o retracción del pezón.	No sistemáticamente indicada (C)
	Mastitis	Indicada (B)
Ecografía hepática (0)	Cáncer de mama: estadiaje general	No sistemáticamente indicada (C)
Resonancia magnética (0)	Sospecha clínica de cáncer de mama	Exploración especializada (B)
Medicina Nuclear Mama, axila, ósea (III)	Sospecha clínica de cáncer de mama	Exploración especializada (B)
	Cáncer de mama y estadiaje axilar	Exploración especializada (C)
	Estadiaje general: búsqueda de metástasis óseas	Indicada (B)

### 7.3.4 Anatomía patológica

El reporte patológico de la pieza quirúrgica debe incluir:

- El tipo histológico según la clasificación de la OMS (67).
- El tamaño tumoral del componente infiltrante y el in-situ debe reportarse en porcentaje y/o la dimensión del área afectada.

- En relación al grado tumoral, según Elston y Ellis, las características a determinar se basan en un sistema que considera aspectos morfológicos como la formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico, asignando valores de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica. El grado histológico es determinado por la suma de los puntos Grado I = 3 a 5 puntos. Grado II = 6 a 7 puntos. Grado III = 8 a 9 puntos (68,69).

El puntaje se asigna de la siguiente manera:

#### Túbulos

- 1 = 75% o más del tumor está compuesto por túbulos.
- 2 = 10% al 75 % está compuesto por túbulos
- 3 = Menos del 10% del tumor está compuesto por túbulos.

#### Núcleo

- 1 = Pequeños y uniformes (similares a tejido vecino).
- 2 = Moderada variabilidad en tamaño y forma.
- 3 = Marcado incremento en tamaño y marcada irregularidad.

Tasa mitótica en 10 campos de aumento mayor.

Objetivo 40X y diámetro de 0.44 mm.

- 1 = 0 a 5 mitosis.
- 2 = 6 a 10 mitosis.
- 3 = 11 ó más mitosis.

Objetivo 40X y diámetro de 0.65 mm.

- 1 = 0 a 9 mitosis.
- 2 = 10 a 19 mitosis
- 3 = 20 ó más mitosis

- El tipo de bordes, determinando si son infiltrantes o no; para ello deben ser teñidos y se debe especificar la distancia del tumor con los bordes, piel y el lecho quirúrgico. Se considera bordes negativos cuando no hay tinta en el tumor para carcinoma de mama invasivo y al menos 2 mm en el carcinoma ductal in situ.
- La disección axilar debe especificar el total de ganglios disecados, el número de ganglios con metástasis, el tamaño de los ganglios disecados y las dimensiones de las metástasis ganglionares, especificando si se trata de macrometástasis (> 2 mm), micro metástasis (0.2 a 2 mm) y células aisladas (< 0.2mm).
- Además, debe informarse la permeación vascular y linfática, invasión perineural tumoral, la infiltración del tumor a piel, músculo, piel o pezón, el reporte de la presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos peri-ganglionares y en relación a los pacientes con exposición a terapia neoadyuvante, debe considerarse el porcentaje de fibrosis y necrosis.

#### - Expresión de receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2

La expresión de estos receptores son pronósticos y predictivos en cáncer de mama. El ASCO/CAP 2010 recomienda que deben ser realizados en todos los tumores invasivos y recurrencias.

Los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) son positivos con una expresión en más del 1% del núcleo de las células neoplásicas independientemente de la

intensidad, en presencia de células normales como control interno. La positividad de ambos receptores está asociada a una ventaja en la supervivencia libre de enfermedad y global (70)(71).

La positividad de HER2 (c-erbB-2) es un excelente factor predictivo que se correlaciona con alta proliferación, grado histológico y compromiso ganglionar (71,72), la evaluación de la sobre expresión de éste gen debe determinarse en todos los pacientes, sea enfermedad temprana o avanzada.

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP)(72). Se define como resultado positivo del Test para HER2:

- Según técnica de Inmunohistoquímica: IHC 3+
  - Tinción completa e intensa de la membrana de las células tumorales observado en una población homogénea y contigua en más del 10% de las células invasivas.
- Según técnica de Hibridación in situ Fluorescente
  - Número de copias del gen HER2  $\geq 6$  señales / célula si se usa sonda simple (single probe).
  - Relación HER2 / CEP17  $\geq 2$  con el uso de la sonda doble (dual probe); con un promedio número de copias de HER2  $\geq 4$  señales / célula.
  - Relación HER2 / CEP17  $\geq 2$  con el uso de la sonda doble (dual probe); con un promedio número de copias de HER2  $< 4$  señales / célula
  - Relación HER2 / CEP17  $< 2$  con el uso de la sonda doble (dual probe); con un promedio de número de copias de HER2  $\geq 6$  señales / célula

Entonces un promedio alto en el número de copias del gen ( $\geq 6,0$  señales / célula) es considerado positivo independientemente de la relación HER2 / CEP17.

Se define como resultado dudoso o equívoco del Test para HER2:

- Según inmunohistoquímica: IHC 2++
  - Tinción incompleta y/o intensidad moderada o débil en más del 10% de las células tumorales invasivas.
  - Tinción completa y de intensidad fuerte en menos del 10% de las células tumorales invasivas.
- Según técnica de Hibridación in situ Fluorescente:
  - Número de copias HER2  $\geq 4$  y  $< 6$  señales / célula, si se usa sonda simple (single probe).
  - Relación HER2 / CEP17  $< 2$ ; con un promedio número de copias de HER2  $\geq 4$  y  $< 6$  señales / célula con el uso de la sonda doble (dual probe)

Se define como resultado negativo del Test para HER2:

- Según inmunohistoquímica (IHC):
  - IHC 1 +: Tinción incompleta y débil en más del 10% de las células tumorales invasivas.
  - IHC 0: Sin tinción o tinción de membrana incompleta y de intensidad débil en menos del 10% de las células tumorales invasivas.
- Según Hibridación in situ (ISH):

- Número de copias HER2 < 4 señales / célula si se usa sonda simple (single probe).
- Relación HER2 / CEP17 < 2; con un promedio número de copias de HER2 < 4 señales / célula con el uso de la sonda doble (dual probe).

En el caso de un resultado equívoco se deberá realizar el test en una nueva muestra (Ejm. Biopsia core, resección quirúrgica, ganglio linfático, lugar de metástasis) o aplicar un test alternativo (Ejm. Inmunohistoquímica, SISH, etc) en la misma muestra o en otro bloque del mismo espécimen. Se debe informar como resultado indeterminado del Test para HER2 si no es técnicamente posible reportar un resultado como positivo, negativo o equívoco.

- Las condiciones pueden incluir:

- Manejo inadecuado de muestras
- Artefactos (artefactos del borde o aplastamiento) que hacen la interpretación difícil.
- Error en las pruebas analíticas

Se debe solicitar otro espécimen para determinar el estado del HER2. La razón para definir una prueba como indeterminada debe comentarse en el informe.

#### - Respuesta patológica

Existen numerosos sistemas en la literatura para la graduación de la respuesta post quimioterapia neoadyuvante. Hay dos formas de evaluar la respuesta, la primera es a través de la comparación de la celularidad tumoral pre y post tratamiento (Ej. Sataloff, Chevallier, Miller- Payne y Pinder), dando un estimado de la respuesta del tumor al tratamiento y la segunda forma es a través de la enfermedad residual post quimioterapia (Ej. Residual Cancer Burden).

**Tabla N° 11: Sistemas de clasificación de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante.**

Sistema de Clasificación	Descripción	Comentario
<b>Chevallier</b>		
Clase 1	No carcinoma invasivo o CDIs. Ganglios linfáticos negativos.	Clase 1 y 2 se define como pCR.
Clase 2	CDIs. No carcinoma invasivo. Ganglios linfáticos negativos.	
Clase 3	Carcinoma invasivo con alteración estromal.	
Clase 4	Pocas modificaciones en la aparición del tumor.	
<b>Sataloff</b>		
T A (pCR)	Efecto terapéutico total o casi total.	
T B (pPR)	> 50% del efecto terapéutico, pero menos que T A.	

T C (pPR)	< 50% del efecto terapéutico.	
T D (pNR)	No efecto terapéutico.	
N A	Evidencia de efecto terapéutico, no metástasis.	
N B	No metástasis ganglionar o efecto terapéutico.	
N C	Evidencia de efecto terapéutico, pero metástasis presente.	
N D	No efecto terapéutico. Enfermedad metastásica.	
<b>Miller y Payne</b>		
Grado 1	Ausencia de respuesta	No evalúa ganglios
Grado 2	Reducción de la celularidad tumoral < 30%	
Grado 3	Reducción de la celularidad tumoral entre un 30 a 90%	
Grado 4	Reducción de la celularidad tumoral en > 90%	
Grado 5	No células malignas identificables. CDIs puede estar presente.	
<b>Pinder (Tumor)</b>		
1 (pCR)	No carcinoma residual o presencia de CDIs.	
2 (pPR)	Enfermedad mínima residual/efecto casi total (Ej. Tumor residual < 10%) o Evidencia de respuesta a la terapia pero con 10 a 50% de tumor residual o > 50% de tumor residual cuando se compara con la biopsia previa.	
3	No evidencia de respuesta a la terapia.	
<b>Pinder (Ganglios)</b>		
1	No evidencia de metástasis o respuesta en el ganglio linfático.	
2	Metástasis no presente, pero evidencia de respuesta (Ej. fibrosis).	
3	Metástasis presente pero con evidencia de respuesta (Ej. fibrosis).	
4	Metástasis presente sin evidencia de respuesta.	
<b>Residual Cancer Burden: Combina el tamaño del tumor en dos dimensiones, porcentaje de la celularidad residual, proporción del componente in situ, número de ganglios comprometidos y el mayor tamaño de la metástasis ganglionar.</b>		
RCB 0	Respuesta patológica completa.	
RCB I	Enfermedad residual mínima.	
RCB II	Enfermedad residual moderada.	
RCB III	Enfermedad residual extensa.	

### 7.3.5 Estudios genéticos y moleculares

### - Plataformas genéticas

El uso de nuevas tecnologías, ha permitido desarrollar plataformas genéticas, utilizando microarreglos, o evaluar la expresión génica por medio de la cuantificación del RNA mensajero por reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT) o con marcadores de inmunohistoquímica; así varias plataformas comerciales pueden identificar grupos de genes con valor pronóstico y predictivo. Estas permiten cuantificar el riesgo de recurrencia y predecir respuesta a hormonoterapia o quimioterapia en pacientes con cáncer de mama temprano.

Una de ellas es Oncotype Dx (73), que se realiza a partir de tejido parafinado, analiza 21 genes usando PCR-RT, permite evaluar el beneficio o no de la quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio temprano, RE positivo, c-erbB-2 negativo y sin compromiso ganglionar. Los resultados clasifican a las pacientes en bajo riesgo (RS<18), riesgo intermedio (18-30) o alto riesgo ( $\geq 31$ ); y otra de ellas de uso frecuente es MammaPrint (74), que requiere tejido en fresco/parafina, usa tecnología de microarreglos para analizar el perfil de expresión de 70 genes críticos en la proliferación, invasión, metástasis y angiogénesis. Se realiza en pacientes seleccionadas con estadio temprano, ganglios negativos e independientemente de los receptores hormonales. El Breast Cancer Index (75), Endopredict (76), Prosigna (77) e ICH4 (78), también son otras plataformas genéticas utilizadas para el evaluar el riesgo y pronóstico del cáncer de mama temprano (Tabla N°12).

En la siguiente tabla, se resumen las plataformas más estudiadas.

**Tabla N°12: Plataformas genéticas en cáncer de mama.**

Plataformas	Breast Cancer Index	Endopredict (EP Clin)	ICH4	Mamma-Print	Oncotype DX Breast Assay	Prosigna
Genes incluidos	Combinación de dos perfiles, la relación de expresión HOXB13 a IL17 BR (relación H:I) y el Índice de Grado Molecular.	12 Genes 9 tumorales y 3 normales; combinado con indicadores clínicos por el EP Clin score	4 genes relacionados al cáncer de mama (RE, RP, HER2, Ki67)	70 genes	21 Genes 5 proliferación, 3 invasión, 4 receptores estrogénico, 3 otros, 5 referencia	21 Genes 5 proliferación, 3 invasión, 4 receptores estrogénico, 3 otros, 5 referencia
Metodología	RT-PCR	RT-PCR	IHQ	Microarreglos	RT-PCR	Micro arreglo por Nanostring Technologies, Inc.
Lectura de	Dos	Resultado	Resultado	Dos	Resultado	Tres

Resultados	categorías de riesgo	continuo, dos riesgos	de riesgo continuo	categorías: Bajo y Alto Riesgo	de riesgo continuo, tres categorías continuas	categorías de riesgo y resultado continuo
IHC: Inmunohistoquímica, RT - PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o reversa.						

### - Test genético para búsqueda de variantes patogénicas en genes de alta penetrancia como BRCA y otros

Toda paciente al diagnóstico debe ser categorizada según riesgo; aquellas de moderado y alto riesgo deben de ser consideradas para evaluación genética y asesoría genética de riesgo en cáncer.

Los criterios clínicos de sospecha de moderado y alto riesgo son pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y que sean de inicio temprano (menor de 40-50 años), o triple negativo diagnosticado antes de los 60 años, o el diagnóstico de dos cánceres de mama en la misma paciente, o tener historia familiar de primer y segundo grado de cáncer de mama menor de 50 años, cáncer de ovario a cualquier edad; o más de dos familiares con cáncer de mama/páncreas; el diagnóstico de cáncer de mama en varón y los múltiples primarios. El tipo de test genético se decidirá según la evaluación clínica y del fenotipo familiar dentro de un proceso de asesoría genética de riesgo en cáncer según las técnicas actuales de secuenciación en siguiente generación y estudios de delección/duplicación (MLPA) (79).

#### 7.4 Estadificación según la AJCC.

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama deben de contar con un estadiaje clínico y/o patológico según los lineamientos del Sistema TNM (Tumor, Node, Metastases) de la American Joint Commission of Cancer (AJCC) 8<sup>avo</sup> reporte.

**Tabla N° 13: Clasificación del TNM AJCC 8<sup>avo</sup> reporte.**

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (CDIs)	Carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no esté asociada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIs o CLIs) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario asociados con la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimal subyacente anotando la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	El tumor mide $\leq$ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide $\leq$ 1 mm en su mayor dimensión.

T1a	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión. (cualquier tamaño entre 1 a 1.9 debe redondearse a 2 mm)
T1b	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).*
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión al músculo pectoral.
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo la piel de naranja), que no cumple el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritema que ocupa al menos un tercio de la mama.</li> <li>- Edema y/o piel de de naranja y/o calor local en la mama con o sin una masa palpable.</li> <li>- Inicio rápido de los síntomas</li> <li>- Tiempo de enfermedad ≤ 3 meses.</li> </ul>
<b>Ganglios Linfáticos – Clínico (N)</b>	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (Ejm. Previamente resecados o no hay documentación del examen físico de la axila)
N0	No metástasis en los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis móviles en el nivel axilar ipsilateral I y II.
N2	Metástasis clínicamente fijas o induradas en el nivel axilar ipsilateral I y II o metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna detectado clínicamente en la ausencia de metástasis ganglionar axilar clínicamente evidente**.
N2a	Metástasis clínicamente fijas o induradas en el nivel axilar ipsilateral I y II.
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna detectado clínicamente, en la ausencia de metástasis ganglionar axilar clínicamente evidente**.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (Nivel axilar III) con o sin metástasis en el nivel axilar I - II o metástasis en cadena mamaria interna clínicamente detectada con metástasis clínicamente evidente en nivel I y II o metástasis ganglionar supraclavicular con o sin compromiso de la cadena mamaria interna.
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclavicular ipsilateral.
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos de cadena mamaria interna y ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclavicular ipsilateral.

<b>Patológico (pN)</b>	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (Ejemplo, extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico)
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por histología
pN0(i-)	No hay metástasis ganglionar regional por histología ni IHC.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) $\leq 0,2$ mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo CTA)
pN0(mol-)	No hay metástasis ganglionar regional por histología ni IHC ni por hallazgos moleculares (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se detectó metástasis a ganglio linfático regional mediante histología o IHC
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o metástasis en cadena mamaria interna con detección mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1mi	Micrometástasis ( $> 0.2$ mm y/o $> 200$ células pero no $> 2$ mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2$ mm
pN1b	Metástasis en cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado mediante biopsia de ganglio centinela, pero no detectado clínicamente.
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y en cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado con biopsia de ganglio centinela, pero no detectado clínicamente.
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o metástasis en cadena mamaria interna detectado clínicamente en ausencia de metástasis ganglionar axilar.
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral $> 2$ mm)
pN2b	Metástasis en cadena mamaria interna detectado clínicamente en ausencia de metástasis ganglionar axilar.
pN3	Metástasis en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar); o metástasis en cadena mamaria interna ipsilateral en presencia de $\geq 1$ ganglios linfáticos axilares positivos en el nivel I, II; o metástasis en $> 3$ ganglios linfáticos axilares y en cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado mediante biopsia de ganglio centinela, pero no clínicamente; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $> 2$ mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel axilar III)
pN3b	Metástasis en cadena mamaria interna detectada clínicamente y en $\geq 1$ ganglio linfático axilar positivo; o metástasis en $> 3$ ganglios linfáticos axilares y cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectado por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente.

pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares
<b>Metástasis (M)</b>	
M0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen $\leq$ 0,2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1***	Hay metástasis a distancia según signos clásicos clínicos o radiográficos y/o confirmado por histología > 0,2 mm
<p>*La invasión de la dermis no califica por sí solo para catalogarlo como T4.                  **Clínicamente detectado se define como detectado con estudios de imagen (excluyendo linfocintigrafía) o por examen clínico y teniendo características altamente sospechosas de malignidad o patología sospechosa de macrometástasis por aspiración con aguja fina.                  *** No se debe usar pM0, los casos son cM0 o cM1, y si la enfermedad cM1 se confirma mediante una biopsia, se debe usar pM1                  H&amp;E: Hematoxilina y Eosina, IHC: Inmunohistoquímica, CTA: Células tumorales aisladas, RT - PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o reversa.                  Si el paciente ha recibido tratamiento neoadyuvante se debe de colocar antes del T o N el prefijo "y" ya sea clínica o patológico. Ejemplo: ypT, ycT, ypN, ycN. Si el paciente logra respuesta completa patológica descrito como ypT0 ypN0cM0, no se asigna ningún estadio clínico.                  El sufijo sn se utiliza cuando se realiza sólo la técnica del ganglio centinela sin disección ganglionar axilar subsecuente. Ejemplo: pN0 (sn)</p>	

**Tabla N° 14: Estadificación Anatómica del Cáncer de Mama, AJCC 8<sup>avo</sup> reporte.**

<b>Estadificación Anatómica del Cáncer de Mama</b>			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1*	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	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	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
* T1 incluye T1mi ** Tumores T0 y T1 sólo con micrometástasis ganglionar son excluidos de los Estadios IIA y son clasificados como Estadio IB			

El 8º reporte del sistema de estadiaje TNM incluye grupos por estadio anatómico (Tabla N°14) así como dos grupos por estadio pronóstico, un grupo por estadio pronóstico clínico y otro grupo por estadio pronóstico patológico. (Tabla N°15 y Tabla N°16).

Los siguientes factores pronósticos fueron incorporados al 8º reporte de la estadificación TNM:

- Expresión del receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP): la prueba para RE y RP se realiza mediante inmunohistoquímica.
- Expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2): el HER2 se analiza mediante inmunohistoquímica o la hibridación fluorescente in situ (FISH)
- Grado histológico: el grado de un tumor se determina evaluando las características morfológicas, es decir, formación de túbulos, recuento mitótico y variabilidad y el tamaño y la forma de los núcleos celulares; asignando un puntaje entre 1 (más favorable) y 3 (menor favorable) para cada característica y sumando los puntajes. El Grado 1 corresponde a los puntajes entre 3 y 5, el Grado 2 a un puntaje de 6 o 7, y el Grado 3 a un puntaje de 8 o 9.
- Score de recurrencia: Para los pacientes con tumores < 5 cm con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios negativos se utilizó el score de recurrencia de Oncotype Dx.

El panel de expertos de la AJCC identificó otros factores que también pueden brindar información pronóstica, pero no están formalmente incluidos en el sistema de estadificación: Ki-67, ensayos de expresión multigenes diferentes a Oncotype Dx, modelos de evaluación de riesgo, células tumorales circulantes y células tumorales metastásicas o diseminadas.

**Tabla N° 15: Estadificación según el Pronóstico Clínico del Cáncer de Mama, AJCC 8º reporte.**

Estadificación según el Pronóstico Clínico del Cáncer de Mama					
TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
Tis N0 M0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA

T1* N1mi M0			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA

			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	Positivo
		Negativo			IIA
		Negativo		Positivo	IIA
			Negativo	IIA	
T0 N1 <sup>0</sup> M0 T1* N1 <sup>0</sup> M0 T2 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA

				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N2 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N2 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo
			Negativo		IIIA
			Negativo		IIIA
			Negativo	Positivo	Positivo
		Negativo			IIIA
		Negativo		Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
		T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N2 M0	Grado 3	Positivo	Positivo
Negativo	IIIA				
Negativo	Positivo				IIIA
	Negativo				IIIA
Negativo	Positivo			Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
	Negativo			Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB

				Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 <sup>a</sup> M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 <sup>a</sup> M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 <sup>a</sup> M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
			Negativo	Positivo	IIIC
				Negativo	IIIC
Cualquier T Cualquier N M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV
* T1 incluye T1mi ° N1 no incluye N1mi. T1N1miM0 y T0N1miM0 son incluidos en T1N0M0 según el estado pronóstico clínico <sup>a</sup> N1 incluye N1mi. T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en T2N1, T3N1 y T4N1 respectivamente según el estado pronóstico clínico					

**Tabla N° 16: Estadificación según el Pronóstico Patológico del Cáncer de Mama, AJCC 8<sup>avo</sup> reporte.**

Estadificación según el Pronóstico Patológico del Cáncer de Mama					
TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
Tis N0 M0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T0 N1° M0 T1* N1° M0 T2 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB

				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
		Negativo	Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
T0 N1 <sup>0</sup> M0 T1* N1 <sup>0</sup> M0 T2 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
Negativo	Negativo	Positivo	IIA		
		Negativo	IIA		
T0 N1 <sup>0</sup> M0 T1* N1 <sup>0</sup> M0 T2 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
Negativo	Negativo	Positivo	IIA		
		Negativo	IIA		
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
Negativo	Negativo	Positivo	IIB		
		Negativo	IIB		
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB

		Negativo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIB	
			Negativo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIB	
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA	
				Negativo	IIB	
			Negativo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIIA	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N2 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIIA	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIIA	
			Negativo	Positivo	IIIA	
				Negativo	IIIA	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N2 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIIA	
				Negativo	Positivo	IIIA
					Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIIA	
			Negativo	Positivo	IIIA	
				Negativo	IIIB	
T1* N2 M0				Negativo	IIIA	
T2 N2 M0			Negativo	Positivo	IIIA	
T3 N1 <sup>o</sup> M0				Negativo	IIIA	
T3 N3 M0		Negativo	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	Positivo	IIIA	
			Negativo	Negativo	IIIB	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 <sup>a</sup> M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA	

T3 N2 M0					
T1* N2 M0				Negativo	IIIA
T2 N2 M0			Negativo	Positivo	IIIA
T3 N1 <sup>o</sup> M0				Negativo	IIIA
T3 N3 M0		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 <sup>a</sup> M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
T4 N0 M0 T4 N1 <sup>a</sup> M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 <sup>a</sup> M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
			Negativo	Positivo	IIIC
				Negativo	IIIC
Cualquier T Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

N M0					
<b>Perfil genómico para la Estadificación según el Pronóstico Patológico</b>					
<b>Cuando el score de Oncotype es menor a 11</b>					
<b>TNM</b>	<b>Grado</b>	<b>HER2</b>	<b>RE</b>	<b>RP</b>	<b>Estadio</b>
T1 N0 M0 T2 N0 M	Cualquier	Negativo	Positivo	Cualquier	IA
<small>* T1 incluye T1mi  <sup>o</sup> N1 no incluye N1mi. T1N1miM0 y T0N1miM0 son incluidos en T1N0M0 según el estado pronóstico clínico  <sup>a</sup> N1 incluye N1mi. T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en T2N1, T3N1 y T4N1 respectivamente según el estado pronóstico clínico</small>					

## 7.5 Clasificación del cáncer de mama

### 7.5.1 Clasificación histológica

La OMS ha clasificado los tumores de mama según se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla N°17: Carcinoma de mama invasivo (sin lesiones micro invasivas ni lesiones papilares invasivas) OMS 2012 (67).**

<b>1. Carcinoma invasivo de tipo no especificado (NST)</b>
Carcinoma pleomórfico
Carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclastico
Carcinoma con características coriocarcinomasas
Carcinoma con características melanóticas
<b>2. Carcinoma lobular invasivo</b>
Carcinoma lobular clásico
Carcinoma lobular sólido
Carcinoma lobular alveolar
Carcinoma lobular pleomórfico
Carcinoma tubulo lobular
Carcinoma lobular mixto
<b>3. Carcinoma tubular</b>
<b>4. Carcinoma cribiforme</b>
<b>5. Carcinoma mucinoso</b>

<b>6. Carcinoma con características medulares</b>
Carcinoma medular
Carcinoma medular atípico
Carcinoma invasivo NST con características medulares
<b>7. Carcinoma con diferenciación apocrina</b>
<b>8. Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello</b>
<b>9. Carcinoma micropapilar invasivo</b>
<b>10. Carcinoma metaplásico de tipo no especificado</b>
Carcinoma adenoescamoso de bajo grado
Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis
Carcinoma mioepitelial
<b>Tipos raros</b>
<b>11. Carcinoma con características neuroendocrinas</b>
Tumor neuroendocrino bien diferenciado
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)
Carcinoma con diferenciación neuroendocrina
<b>12. Carcinoma secretor</b>
<b>13. Carcinoma papilar invasivo</b>
<b>14. Carcinoma de células acínicas</b>
<b>15. Carcinoma mucoepidermoide</b>
<b>16. Carcinoma polimorfo</b>
<b>17. Carcinoma oncocítico</b>
<b>18. Carcinoma rico en lípidos</b>
<b>19. Carcinoma de células claras rico en glicógeno</b>
<b>20. Carcinoma sebáceo</b>
<b>21. Tumores tipo glándula salival, piel y anexos</b>
Cilindroma
Hidradenoma de células claras
<b>22. Tumores mio - epiteliales</b>

Adenoma pleomórfico
Adenomioepitelioma
Carcinoma adenoide quístico

### 7.5.2 Clasificación molecular del cáncer de mama.

Con el desarrollo de técnicas que analizan los perfiles genéticos tumorales, se determinaron la presencia de diversos fenotipos o firmas moleculares, que clasifican molecularmente el cáncer de mama y de ésta manera poder relacionar mejor el riesgo de recurrencia de la enfermedad (80,81). Esta clasificación molecular sugiere cuatro tipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y basal-like. Existen varias formas de clasificar los subtipos, como se puede ver en la tabla (82,83).

**Tabla N°18: Clasificación molecular del cáncer de mama, según inmunofenotipo y comportamiento.**

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RE y RP: Alta expresión de receptores hormonales (&gt;10%).</li> <li>- HER 2: No amplificado</li> <li>- KI 67%: Bajo índice de proliferación (&lt;20%)</li> <li>- Baja carga tumoral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtipo menos agresivo y según la plataforma molecular multiparámetro de pronóstico favorable.</li> <li>- Bajo grado histológico.</li> <li>- Compromiso ganglionar bajo o ausente.</li> <li>- Tamaño tumoral pequeño.</li> <li>- Responden a tratamiento anti hormonal</li> </ul>
Intermedio		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plataforma molecular multiparámetro con pronóstico intermedio. No hay certeza en cuanto al grado de riesgo y respuesta a la terapia anti hormonal y terapia citotóxica.</li> </ul>
Luminal B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RE y RP: Pueden presentar niveles bajos de RE (+), RP (&lt;20%)</li> <li>- Her 2: Amplificado o no</li> <li>- KI 67%: Alto índice de proliferación (&gt;20%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Similar al luminal A, pero con plataforma molecular multiparámetro de pronóstico desfavorable.</li> <li>- Más frecuente en receptor estrógeno positivo y progesterona negativo.</li> <li>- Alto grado histológico.</li> <li>- Compromiso ganglionar y linfvascular extenso.</li> <li>- Tamaño tumoral grande.</li> </ul>
Basal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RE y RP: Negativos</li> <li>- Her 2: No amplificado</li> <li>- Triple negativo</li> <li>- Presencia de citoqueratinas: CK5/6, CK14, CK16</li> <li>- KI 67%: Usualmente alto índice de proliferación (&gt;20%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Habitualmente es un subtipo agresivo</li> <li>- Frecuentes en mujeres afroamericanas y pre-menopáusicas.</li> <li>- Alto grado histológico.</li> </ul>

HER 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RE y RP: Muy baja o nula expresión</li> <li>- Her 2: Amplificado</li> <li>- KI 67%: Usualmente alto índice de proliferación (&gt;20%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sub tipo altamente agresivo y de pobre pronóstico</li> <li>- Frecuentes en mujeres afroamericanas y pre-menopáusicas.</li> <li>- Alto grado histológico.</li> </ul>
Fuente: Stuart J Schnitt (82), Sorlie T, et al (81), X Chen et al (80,81).		

## 7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

### 7.6.1 Manejo multidisciplinario del cáncer de mama.

El manejo multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) permite que todas las disciplinas asociadas puedan contribuir a la atención del paciente oncológico con el objetivo de realizar un plan único en base a todas las recomendaciones del equipo tratante.

El MMCM contribuye a asegurar la realización de pruebas diagnósticas apropiadas, la toma de decisiones terapéuticas pertinentes y sobre todo la elaboración de un plan de tratamiento integral y prospectivo. Así mismo, existen otros beneficios como contribuir con la educación continua del staff médico, médicos en entrenamiento y cada personal de salud que participe en el manejo de los pacientes; puede contribuir además con el desarrollo de guías de manejo estandarizadas para el tratamiento de los pacientes, facilitar la investigación y participación de pacientes en estudios clínicos y finalmente tiene el potencial de facilitar vínculos con otras instituciones para términos de referencia y contrarreferencia.

#### A. Principios del tratamiento quirúrgico en cáncer de mama.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es uno de los pilares para el control de la enfermedad, ya que ha demostrado impactar en la supervivencia. El planeamiento del tratamiento quirúrgico debe ser realizado al diagnóstico y brindar al paciente las alternativas, incluyendo la cirugía reconstructiva. Las alternativas quirúrgicas son la cirugía conservadora de mama y la mastectomía.

##### - Cirugía conservadora de mama

La cirugía conservadora permite preservar la mama sin sacrificar los resultados oncológicos. Esta está contraindicada en pacientes gestantes o que requieran radioterapia durante la gestación, en quienes tienen microcalcificaciones difusas en la mamografía o enfermedad dispersa en los que no se garantiza un resultado estético satisfactorio. Las contraindicaciones relativas de la cirugía conservadora incluyen radioterapia previa a la mama o pared torácica, enfermedad del tejido conectivo que comprometa la piel (especialmente esclerodermia y lupus), tumores mayores de 5 cm y márgenes patológicos positivos.

##### - Mastectomía

La mastectomía está indicada para pacientes que no son candidatas a cirugía conservadora o aquellos que son elegidos para cirugía conservadora. Las mujeres con tumores mayores de 5 cm, multifocales y aquellos con recurrencia posterior a una cirugía conservadora son candidatas a mastectomía con o sin reconstrucción inmediata o

diferida. Otras indicaciones, incluyen a mujeres que quieren evitar la radioterapia, cirugías de reducción de riesgo en mujeres de alto riesgo y en varones con cáncer de mama.

#### - Disección radical de axila

Todos los pacientes que son sometidos a cirugía de mama por un cáncer invasivo o por DCIS extenso deben tener estadiaje axilar.

La disección axilar es el estándar de tratamiento quirúrgico en pacientes ganglios clínicamente palpables, el propósito de la DRA es el control local y beneficio en la sobrevida; sin embargo, la DRA puede llevar a lesión nerviosa, linfedema, disfunción del hombro e injuria o trombosis de la vena axilar. La biopsia del ganglio centinela se ha desarrollado como método seguro de evaluación de la axila con menor morbilidad que la DRA. Utilizando la inyección de patent blue y/o coloide radiomarcado alrededor del área tumoral o intradérmico, los ganglios centinelas pueden ser identificados en cerca del 96%, con una tasa de falsos negativos menores de 5-10% en manos experimentadas (84).

### B. Principios del tratamiento de radioterapia en cáncer de mama.

Es importante individualizar la terapia de radiación. La planificación del tratamiento en base a la tomografía es adecuada para delimitar los volúmenes apropiados y el riesgo de los órganos adyacentes. Dosis objetivo altas con la protección de los tejidos normales puede ser lograda mediante técnicas de irradiación de intensidad modulada. Las técnicas de control de la respiración incluyendo la inspiración profunda y la posición prona pueden ser utilizados para intentar reducir la dosis a tejidos sanos, en particular el pulmón y el corazón. El tratamiento con Boost en el escenario de conservación de la mama puede ser brindada usando electrones, fotones o braquiterapia. El boost sobre la cicatriz quirúrgica, cuando está indicada es típicamente tratado con electrones o fotones. Los siguientes lineamientos han sido revisados en la GPC NCCN versión 2.2017.

#### - Radioterapia a la región mamaria.

El blanco es el tejido mamario enteramente. Toda la mama debería recibir una dosis de 46-50 Gy en 23-25 fracciones o 40-42.5 Gy en 15-16 fracciones, el hipofraccionamiento es fuertemente recomendado con alta calidad de evidencia por la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) (85). Todos los esquemas de dosis son dados 5 días por semana. Administrar un boost al lecho tumoral está recomendado en pacientes con alto riesgo de recurrencia. Dosis usual de boost son 10-16 Gy en 4-8 fracciones (NCCN).

La GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group, propone tres categorías de riesgo para guiar la selección de pacientes a recibir Boost después de la irradiación mamaria (Tabla Nº 19) (86).

**Tabla Nº 19: Grupos de riesgo según GEC-ESTRO para la selección de pacientes a braquiterapia y el boost al lecho tumoral.**

Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
Reúne todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes <math>\geq</math> 50 años.</li> <li>- Tumor <math>\leq</math> 3 cm.</li> <li>- Tumor unicentrico o unifocal.</li> </ul>	Reúne cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacientes <math>\geq</math> 50 años y al menos una de las siguientes</li> </ul>	Reúne cualquiera de los siguientes criterios mayores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Márgenes de resección positiva (independiente de</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Márgenes quirúrgicos al menos 2 mm.</li> <li>- No componente intraductal extenso.</li> <li>- No infiltración linfovascular.</li> <li>- Ganglios axilares negativo por biopsia del ganglio centinela o DRA.</li> <li>- Tumor no triple negativo.</li> </ul>	<p>factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Márgenes quirúrgicos &lt;2 mm.</li> <li>- Tumor &gt;3 cm.</li> <li>- Tumor unicentrico o unifocal.</li> <li>- Componente intraductal extenso.</li> <li>- Infiltración linfovascular</li> <li>- Ganglios axilares positivos</li> <li>- Tumor triple negativo.</li> <li>- Después de quimioterapia neoadyuvante (en casos de tumor residual).</li> </ul> <p>-Edad &gt; 40 años y &lt; 50, independiente de cualquier factor de riesgo.</p> <p>-Edad menor ≤ 40 años sin ningún criterio mayor.</p>	<p>la edad)</p> <p>-Edad ≤ 40 años, y al menos uno de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Márgenes quirúrgicos &lt;2 mm.</li> <li>- Componente intraductal extenso.</li> <li>- Tumor triple negativo.</li> </ul>
Boost no es necesario (si este es considerado, debería ser dado a 10-16 Gy )	Boost a dosis de 10-16 Gy.	Boost a dosis de 10-16 Gy.
DRA: disección radical de axila (si al menos 6 ganglios son examinados en la patología). *En caso de pN+ con ≤3 ganglios positivos y no hay otro factor de riesgo y edad mayor de 60 años, puede ser justificable omitir el Boost.		

Según el ASTRO, omitir el Boost al lecho tumoral puede ser sugerido en pacientes con cáncer de mama invasivo que reúnen los siguientes criterios: edad > 70 años con tumor con receptores hormonales positivos, tumores resecaos de grado bajo o intermedio con amplios márgenes negativos >2mm (85).

**- Radioterapia a la pared torácica (incluyendo reconstrucción mamaria).**

La GPC de la Sociedad de Oncología Clínica, Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica y la Sociedad de Cirugía Oncológica de Radioterapia PostMastectomía, recomienda el uso de la Radioterapia postmastectomía con el objetivo de reducir la recurrencia locorregional y reducir la mortalidad por cáncer de mama en pacientes con tumores T1-2 con 1-3 ganglios axilares positivos (87).

Los blancos incluyen la pared torácica ipsilateral, cicatriz de la mastectomía. y sitios de drenaje cuando está indicado. Dependiendo de si el paciente ha tenido reconstrucción mamaria, muchas técnicas utilizando fotones o electrones pueden ser apropiadas. El planeamiento del tratamiento con tomografía es reforzado con el objetivo de minimizar el daño a órganos como el pulmón y el corazón. La dosis a pared torácica es de 46-50 Gy en 23-25 fracciones con o sin boost de 2 Gy por fracción o una dosis total de 60 Gy. Todos los esquemas son brindados por 5 días a la semana.

### - Radioterapia a los ganglios.

Delimitar el campo a tratar es el mayor objetivo mediante el uso de la tomografía. Para los ganglios ubicados en la región paraclavicular y axilar, la profundidad está basada en la anatomía del paciente. Para la ubicación de la cadena mamaria interna, se debe utilizar la ubicación de la arteria y vena mamaria interna, ya que los ganglios no son usualmente visibles en el planeamiento. Basado en estudios randomizados de radioterapia post-mastectomía, la radioterapia a la cadena mamaria interna debe ser fuertemente considerado cuando se irradia la región ganglionar. La dosis a los regiones ganglionares son 46- 50 Gy en 23-25 fracciones, todos los esquemas son dados por 5 días a la semana.

### - Radioterapia parcial acelerada a la mama (APBI, siglas en inglés).

Algunos estudios sobre APBI sugiere que las tasas de control en pacientes seleccionados con cáncer de mama temprano pueden ser comparables a las tratadas con dosis estándar de RT a la mama (88). Sin embargo, puede tener menores resultados estéticos que la radioterapia estándar.

El panel de NCCN, considera los siguientes criterios para APBI:

- Pacientes de 50 años o más con carcinoma ductal in situ  $\leq 2$  cm (enfermedad T1) con margen negativos  $\geq 2$ mm, no infiltración linfovascular, RE positivo y BRCA negativo.
- Grado nuclear intermedio/bajo, carcinoma ductal in situ  $\leq 2.5$  cm con márgenes negativos.

El consenso de la Sociedad American de Braquiterapia del 2018 menciona que APBI representa una opción de tratamiento, apropiado para pacientes seleccionados con cáncer de mama temprano, 45 años o mayores, tumor de 3 cm o menor, ganglios negativos, todas las histologías invasivas/DCIS, receptor de estrógeno negativo/positivo, márgenes quirúrgicos negativos y no invasión linfovascular (88).

La dosis usualmente prescrita al lecho tumoral es de 34 Gy en 10 fracciones llevado 2 veces al día con braquiterapia o 38.5 Gy en 10 fracciones llevado 2 veces al día.

### - Terapia sistémica preoperatoria.

En los pacientes tratados con terapia sistémica, las indicaciones de radioterapia y los campos de tratamiento deben ser basados en el máximo estadio desde el estadio clínico, estadio patológico y las características del tumor.

## C. Principios del tratamiento sistémico en cáncer de mama

El objetivo de la terapia va a diferir según el estado de la enfermedad; en el cáncer de mama temprano el tratamiento tiene intención curativa o de prevención de la recurrencia y en enfermedad avanzada el objetivo es mejorar la calidad de vida y extender la supervivencia (89).

Por otro lado, la selección de la terapia está basada en factores pronósticos y predictivos. Esos factores incluyen la edad, comorbilidad del paciente, estado menopáusico, histología del tumor, las características clínicas y patológicas del tumor primario y/o

metastásico, estadio clínico (enfermedad local o metastásica), presencia o ausencia de receptores (RE, RP, c-erbB-2, ki-67), etc.

A pesar que cada uno de esos factores son importantes para la elección de la terapia sistémica, los factores más limitantes son la edad, estado funcional y las comorbilidades. En general, la edad avanzada está asociada a poca tolerancia, al estrés psicológico, comorbilidad, pobre soporte social, deterioro cognitivo y fragilidad.

Más del 40% de los casos nuevos de cáncer de mama son diagnosticados en mujeres de 65 años o más en los Estados Unidos, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 62 años y la mediana de edad de muerte de 68 años (90). Entonces debemos de tener las siguientes consideraciones para el tratamiento en los pacientes adultos mayores (91):

#### **- La edad**

La edad cronológica de 65 años define al paciente anciano, personas con edades entre los 60 a 80 años pueden disfrutar de buena calidad de vida, pero la condición de fragilidad (estado físico de mayor vulnerabilidad a estresores que resulta en una disminución de las reservas y alteración en la regulación fisiológica), comienza a instalarse progresivamente; condición que limita una terapia intensa o la contraindica.

#### **- La biología del tumor**

La elección del tratamiento sistémico debe realizarse teniendo en cuenta el fenotipo del tumor, los tumores con expresión hormonal deben ser tratados con hormonoterapia y/o bloqueo del eje gonadal y las pacientes con sobreexpresión del HER2 deben recibir tratamiento dirigido con bloqueo anti HER2. La población anciana suele presentar tumores de características más indolentes, con bajo índice de proliferación, expresión normal de p53 comparado con mujeres jóvenes. Además los tumores tienen mayor expresión hormonal (85% vs 70% en mujeres  $\geq$  65 años y menores de 50 años, respectivamente) y menor sobreexpresión de HER2; sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes la sobreexpresión de HER2 está asociado a mal pronóstico.

#### **- La comorbilidad y el estado funcional**

Comorbilidades como falla renal, enfermedad hepática y/o enfermedad cerebrovascular han sido asociados con un incremento en el riesgo de muerte de causa distinta al cáncer de mama, independiente de la edad.

Por ello los pacientes ancianos deben contar con una evaluación geriátrica completa, Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), este instrumento ayuda a evaluar el estado físico, nutricional y psicológico de los pacientes ancianos y puede ayudar a determinar qué pacientes son potencialmente aptos para terapia sistémica y quienes no pueden ser tratados según la edad cronológica.

### **7.6.2 Tratamiento del Cáncer de mama**

#### **A. Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC)**

El objetivo del manejo del carcinoma in situ es prevenir el riesgo de desarrollar un carcinoma de mama invasivo y/o realizar el diagnóstico de forma oportuna de un componente infiltrante.

### i. Carcinoma ductal in situ (CDIs)

1. En pacientes con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia) (Recomendación, AUGE) (Fuerte a Favor)**

**Resumen de la evidencia:** Tres estudios randomizados investigaron el rol de la radioterapia (RT) posterior a cirugía conservadora en pacientes con CDIs. En estos estudios, el riesgo de recurrencia ipsilateral invasivo o no, se redujo con la radioterapia adyuvante; sin embargo, no se observó una diferencia significativa en la tasa de metástasis a distancia o en la supervivencia global (SG). El estudio fase III EORTC 10853 evaluó 1002 pacientes con CDIs que fueron sometidas a escisión local completa de la lesión y fueron asignados a observación (n=500) o radioterapia (n=502) a dosis de 50 Gy en 5 semanas a toda la mama. Ochenta y tres pacientes del grupo de observación presentaron recurrencia local (44 en forma de DCIs y 40 en forma invasiva) y 53 mujeres que recibieron tuvieron recurrencia local (29 en forma de DCIs y 24 en forma invasiva). La supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 4 años fue 84 % en el grupo observado luego de la escisión quirúrgica y de 91% en el grupo que recibió radioterapia (p=0.005) (92). La conclusión fue que posterior a la escisión local del CDIs, la radioterapia reduce la recurrencia invasiva y no invasiva en la mama ipsilateral. Por otro lado, una revisión sistemática que incluyó 3925 mujeres tuvo por objetivo de evaluar la eficacia de la radioterapia en pacientes con CDIs sometidas a cirugía de conservación. Se encontró que la radioterapia disminuyó la tasa de recurrencia de lesiones invasivas ipsilaterales (HR 0.5, p=0.001) y la tasa de recurrencia de CDIs ipsilateral (HR 0.61, p=0.03) y todos los subgrupos de análisis se beneficiaron de RT. No se encontró toxicidad a largo plazo secundaria a RT, no se reportó toxicidad a corto plazo y tampoco datos referidos a la calidad de vida (93).

2. En pacientes con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** mastectomía con o sin biopsia ganglio centinela como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se conoce que la mastectomía es curativa en más del 98% de las pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) y la recurrencia de la enfermedad es rara después de ella (1 a 2%) (94–97), sin embargo, no existen ensayos aleatorizados diseñados para comparar la mastectomía total con la cirugía conservadora de la mama en CDIS. Se realizó un análisis del subgrupo de pacientes con CDIS perteneciente al estudio NSABP B-06 en el cual se encontró una tendencia hacia una tasa de recidiva local mucho más alta en aquellas sometidas a cirugía conservadora de mama sola (9/21; 43%), en comparación con aquellos que recibieron ya sea cirugía conservadora de la mama más radioterapia (2/27; 7%) o mastectomía con o sin biopsia del ganglio centinela (0/28; 0%) (98). Dos metaanálisis que incluyeron ensayos no aleatorizados, demostraron mayor recidiva local en pacientes tratadas con cirugía conservadora de mama sola frente a aquellas sometidas a mastectomía con o sin biopsia del ganglio centinela. Uno de ellos, no informó diferencias significativas en las tasas de recurrencia local entre pacientes tratados con cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia y mastectomía, mientras que el segundo mostró mejores tasas de recurrencia local con mastectomía (99,100). Hasta la fecha, no se ha informado ningún beneficio de supervivencia para ninguno de los dos tipos de cirugía. Se considera que las indicaciones de mastectomía con o sin biopsia del ganglio centinela en pacientes con CDIS son: CDIS metacéntrico, microcalcificaciones sospechosas difusas en toda la mama, área extensa de microcalcificaciones que amerite una resección de tejido mamario muy amplio con pobre resultado estético e imposibilidad de recibir radioterapia postoperatoria (101).

3. En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas, **se recomienda** Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo.

**(Categoría 1, NCCN) (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO)  
(Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a Favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III NSABP B-24, investigó el rol de Tamoxifeno 20 mg diario por 5 años versus placebo en 1804 pacientes con CDIs tratado con cirugía conservadora y radioterapia. La mayor parte de los pacientes presentaron una tumoración detectada por mamografía (83%), tumores menores iguales a 1 cm (84%) y márgenes negativos (75%). De todas las pacientes, 564 (31.3%) no completaron la terapia asignada (269 en el grupo placebo y 295 en tamoxifeno). Los efectos colaterales del tratamiento fue la razón de suspensión del tratamiento en 98 pacientes del grupo placebo y 146 pacientes con Tamoxifeno. La mediana de seguimiento fue de 6.9 años, la incidencia acumulada a 7 años de malignidad en la mama ipsilateral o contralateral fue menor en el grupo de Tamoxifeno que en el grupo de placebo (10% vs 16.9%,  $p=0.0003$ ), así también se presentó una menor incidencia de enfermedad invasiva (4.4% vs 8.5%,  $p=0.0009$ ). La sobrevida global a 7 años fue 95 % en ambos grupos. La tasa de recurrencia en aquellos con márgenes negativos fue menor; así como, el efecto del Tamoxifeno. Para aquellos pacientes que recibieron Tamoxifeno versus placebo, el riesgo absoluto de recurrencia ipsilateral (invasivo o DCIs) fue 7% versus 8.8% en el grupo de margen negativo y 10.6% versus 14.1% en el grupo de márgenes desconocidos (102,103). El estudio fase III UKCCCR incluyó 1576 pacientes, de las cuales 794 fueron randomizadas a recibir Tamoxifeno y 782 no. Solo el 34% del grupo de Tamoxifeno y 32% de las que no recibió Tamoxifeno, recibieron radioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 52.6 meses, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recurrencia de enfermedad invasiva o DCIs ipsilateral o contralateral, pero hubo una diferencia en la incidencia global de DCIs (ipsilateral y contralateral) (104).

4. En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas (posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo), **se recomienda** Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III NSABP B-35 reclutó 3100 mujeres posmenopáusicas con CDIS sometidas a cirugía conservadora asignadas aleatoriamente al tratamiento con tamoxifeno o anastrozol durante 5 años y demostró que el anastrozol logra una disminución de la tasa de eventos de cáncer de mama a los 10 años en comparación con el tamoxifeno. Con una mediana de seguimiento de 9 años; el anastrozol logró una menor incidencia de eventos de cáncer de mama posteriores (es decir, CDIs recurrente o cáncer de mama invasivo posterior) (90 vs 122 eventos, respectivamente, HR 0,73), incluyendo una tasa más baja de cáncer de mama invasivo (43 vs 69 casos, HR 0,62); pero no encontró ninguna diferencia significativa en la SLE (235 vs 260 eventos, HR 0,89, IC del 95%: 0,75-1,07) o SG (98 vs 88 muertes; HR 1,11, IC del 95%: 0,83-1,48) (105). Estos resultados apoyan el uso de anastrozol en mujeres posmenopáusicas con CDIs, sin embargo, este estudio también confirma el buen pronóstico general de las mujeres con CDIs. El ensayo aleatorizado IBIS II comparó anastrozol (N= 1471) con tamoxifeno (N= 1509) y los resultados luego de un seguimiento de 7,2 años, demostraron no inferioridad del anastrozol vs tamoxifeno; ocurrieron 67 vs 77 recurrencias en el grupo de anastrozol vs tamoxifeno, respectivamente (HR 0.89, IC 95%, 0.64 - 1.23). Las frecuencias de eventos adversos no varían entre los grupos pero tienen un perfil diferente. Se observaron más fracturas, eventos musculoesqueléticos, hipercolesterolemia y accidente cerebrovascular con anastrozol, en cambio más casos de cáncer ginecológico, síntomas vasomotores y trombosis venosa profunda en el grupo del tamoxifeno (106). Por lo tanto, la decisión de indicar el anastrozol debe ser individualizada en función del paciente y de sus características patológicas.

## ii. Carcinoma lobulillar in situ (CLIs)

5. En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo clásico, **no se recomienda** escisión quirúrgica. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** No existe consenso sobre la necesidad de extirpar las lesiones mamarias tipo CLIs o hiperplasia lobular atípica. Un estudio retrospectivo, que evaluó 85 lesiones diagnosticadas mediante biopsia core de carcinoma lobular in situ clásico sin otras características de riesgo, ochenta de 85 lesiones fueron sometidas a escisión quirúrgica. Setenta y dos de 85 lesiones tuvieron hallazgos histológicos concordantes (cuando la histología es congruente con la imagen radiológica). La escisión quirúrgica mostró carcinoma de bajo grado en 2 de los 72 casos (3%). El resultado de la biopsia core resultó discordante en 8 de 80 lesiones (10%) y la escisión quirúrgica mostró cáncer en 3 de las 8 lesiones (38%). La tasa de progresión fue significativamente mayor en lesiones discordantes que en lesiones concordantes (38% vs 3%,  $p < 0.01$ ) (107). Otro estudio retrospectivo, evaluó la eficacia del uso de criterios radiológicos e histológicos para el seguimiento de pacientes con carcinoma lobular in situ (CLIs), neoplasia lobular o hiperplasia lobular atípica. De 853 casos revisados, 124 (14.5%) fueron neoplasias lobulares; en total 104 pacientes fueron monitorizados clínica y radiológicamente. En 20 pacientes, a quienes se encontró neoplasia lobular, se les recomendó una escisión quirúrgica inmediata, identificándose 8 (40%) de las muestras extirpadas. Los factores asociados con una lesión más significativa en la biopsia escisional fueron lesión lobulillar y la extensión de enfermedad en 3 o más unidades lobulares del conducto terminal. Con una mediana de seguimiento de 3.4 años, 5 pacientes bajo vigilancia fueron diagnosticados posteriormente de lesión invasiva. Los pacientes con lesiones lobulares incidentales identificadas con biopsia de aguja central percutánea tuvieron probabilidad de regresionar y no requirieron una biopsia escisional (108). Por lo que, el manejo clínico de las lesiones lobulares de bajo volumen en un entorno multidisciplinario es una alternativa eficaz a la escisión quirúrgica, cuando las características radiológicas e histológicas sean concordantes.

6. En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo pleomórfico o con imagen radiológica no concordante, **se recomienda** escisión quirúrgica. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo de 98 casos de carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y/o hiperplasia lobular atípica (HLA) se sometieron a escisión quirúrgica a 45 pacientes (46%) y a sólo seguimiento radiológico 53 pacientes (54%). De las 45 pacientes sometidas a escisión quirúrgica, 42 (93%) tenían el mismo diagnóstico inicial según la biopsia core y sólo un caso de CLIs asociado a un componente microinvasor (109). Otro estudio retrospectivo revisó 333 casos de HLA o CLIs diagnosticados por biopsia core. Se realizó excisión quirúrgica en 41% (136/333) de los casos y se identificó lesiones mayores como CDIs, carcinoma micro e invasor en el 23% (9/39) de los casos de CLIs inicial. Además, se observó que 6 de los 9 casos presentaban discordancia clínica - radiológica y tenían patología no clásica como CLIs pleomórfico y asociado a necrosis. La frecuencia de lesiones mayores fue del 46% (6/13) en el subgrupo de lesiones no clásicas vs 11% (3/26) en el CLIS clásico (110). Estos estudios retrospectivos han concluido que la escisión quirúrgica luego del diagnóstico del CLIS por biopsia core debería considerarse en pacientes con CLIS de tipo pleomórfico o no clásicos.

## B. Cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)

### i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano

7. En pacientes con cáncer de mama temprano, **se recomienda** mastectomía o cirugía conservadora seguido de radioterapia. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los pacientes con cáncer de mama temprano pueden ser sometidos a cirugía con o sin radioterapia. Estudios randomizados han mostrado que la mastectomía es

equivalente a cirugía conservadora de mama con irradiación a toda la mama. El panel del NCCN observa que el beneficio de la cirugía conservadora está en relación a los márgenes negativos después de la recepción. Si los márgenes permanecen positivos luego de una cirugía conservadora adicional, debe considerarse la mastectomía. Los estudios han mostrado que los resultados en la sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora o mastectomía son similares (111–115). Algunos estudios han mostrado mejores tasas de sobrevida luego de la cirugía conservadora y menor tasa de complicaciones posquirúrgicas (116–118). Un estudio randomizado prospectivo, de 20 años de seguimiento comparando cirugía conservadora con mastectomía radical en cáncer de mama temprano, mostró que las mujeres sometidas a cirugía conservadora tuvieron mayor tasa de recurrencia local que las pacientes que tuvieron mastectomía ( $p=0.001$ ). La tasa de incidencia acumulada cruda fue 8.8 % y 2% después de 20 años. En contraste, no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos en la tasa de carcinoma mamario contralateral, metástasis a distancia, o segundas neoplasia primarias. Después de una mediana de seguimiento de 20 años, la tasa de muerte por todas las causas fue 41.7% en el grupo que fue sometido a cirugía conservadora y 41.2% en grupo de mastectomía radical ( $p=1.0$ ). Las tasas de muerte por cáncer de mama fueron 26.1% y 24.3% ( $p=0.8$ ) (112). Otro estudio randomizado prospectivo Danés DBCG-82™, tuvo por objetivo comparar la eficacia a largo plazo de la cirugía conservadora versus la mastectomía, el principal análisis se enfocó en 793 pacientes, la sobrevida libre de recurrencia a 10 años y la sobrevida global a 20 años, no revelaron una diferencia significativa entre cirugía conservadora y mastectomía,  $p=0.95$  y  $p=0.10$ , respectivamente. Observando el tipo de recaída local, las lesiones nuevas primarias versus recurrencias verdaderas, las primeras fueron más frecuentes en las pacientes sometidas a cirugía conservadora, mientras que las verdaderas recurrencias fueron más frecuentes en las pacientes tratadas con mastectomía ( $p<0.001$ ) (114). Un metaanálisis que reunió 17 estudios randomizados que comparó la administración de radioterapia versus no radioterapia en pacientes sometidos a cirugía conservadora. La radioterapia redujo el riesgo de muerte a 10 años y el riesgo de muerte por cáncer de mama a 15 años de 25.2% a 21.4% (reducción absoluta de 3.8%, 1.6-6.0,  $2p=0.00005$ ) en mujeres con pN0, la radioterapia redujo este riesgo de 31% a 15.6% y el riesgo de muerte de 20.5% a 17.2%. En mujeres pN+, la radioterapia redujo a 10 años el riesgo de recurrencia de 63.7% a 42.5% y el riesgo de muerte por cáncer de mama a 15 años de 51.3% vs 42.8 %. En general, después de la cirugía conservadora, la radioterapia a la mama conservada reduce a la mitad la tasa a la recurre la enfermedad y reduce la tasa de mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un sexto (119).

8. En pacientes con cáncer de mama temprano y axila clínicamente positiva, **se recomienda** confirmación patológica con biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía o biopsia core. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los pacientes con ganglios linfáticos palpables deben ser sometidos a una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) o biopsia core (120), pues el estado ganglionar axilar sigue siendo uno de los predictores más fuertes del pronóstico a largo plazo en cáncer de mama temprano (121). En un metanálisis de 16 series de casos de pacientes con cáncer de mama temprano con ganglios palpables y no palpables que usaron ecografía, se analizó pacientes susceptibles de tener muestra para patología obtenida por ecografía y se encontró una sensibilidad acumulada de 75% y especificidad acumulada de 98.3% (122). Diferentes estudios muestran una media de sensibilidad para estadificación con BAAF de 43% - 60%, especificidad media de 100%, un valor predictivo positivo de 99% - 100% y un valor predictivo negativo de 72% (123–125). Cuando se excluyen resultados inadecuados para análisis, Ciatto y cols. reportan una sensibilidad de 72,6%, especificidad de 95,6%, valor predictivo negativo de 67% y un valor predictivo positivo de 96,6%. (123–125) Somasundar y cols., señalan un incremento en la sensibilidad desde T1 (35%) hasta T3/T4 (78%) y una especificidad desde T1 (96%) hasta T3/T4 (100%) (126). La probabilidad de que una BAAF de un ganglio linfático sea positiva tiene una asociación significativa con el grado histológico y el número de ganglios linfáticos involucrados. (123–125) Sahoo y cols., reportaron que 40 (70%)

de las pacientes con biopsia con aguja fina de ganglios axilares guiada por ecografía no fueron llevadas al paso adicional de la biopsia de ganglio centinela (127), mientras que Somasundar y cols., reportaron que 79 (47%) de pacientes con biopsias positivas tampoco fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela (126). Por tanto, la BAAF por ecografía de ganglios linfáticos axilares es un método sensible, muy específico con alto valor predictivo positivo para detectar compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de mama y por ende ayuda a planificar el manejo quirúrgico de la axila.

9. En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa, **se recomienda** la biopsia del ganglio centinela para la estadificación ganglionar axilar. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, SIGN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La indicación de biopsia del ganglio centinela cuando la axila es clínicamente negativa está recomendado para evitar la disección radical de axila, especialmente en pacientes con cáncer de mama temprano (128). Estos resultados están sustentados por los resultados de estudios randomizados, los cuales mostraron que la biopsia de ganglio centinela disminuye la morbilidad del hombro (dolor, linfedema y pérdida de la sensibilidad) comparado con la disección radical de axila (129,130). No se ha encontrado diferencia en la eficacia de la biopsia de ganglio centinela con la DRA en los niveles I y II en la determinación de la presencia o ausencia de la metástasis en ganglios axilares. Sin embargo, no todas las mujeres son candidatas a biopsia de ganglio centinela, un equipo experimentado debe discutir su indicación. Las candidatas a biopsia de ganglio centinela deben tener axila clínicamente negativa al diagnóstico o biopsia core o por aguja fina negativa de cualquier ganglio sospechoso. El ganglio centinela puede ser evaluado por hematoxilina eosina (HE) y citoqueratina por inmunohistoquímica (IHQ). Sin embargo no es claro el significado de un resultado positivo por IHQ y negativo por HE; por lo que basado, en el estudio ACOSOG Z0010, donde los pacientes que presentaron ganglio centinela negativo por HE y fueron examinados adicionalmente con IHQ, no mostró un impacto en la sobrevida en una mediana de seguimiento de 6.3 años. Cuando la HE muestre un resultado equívoco, basarse en los resultados de la IHQ sería apropiado.

10. En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela negativo, **no se recomienda** disección radical de axila. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado ACOSOG Z0011 comparó la resección del ganglio centinela versus la disección axilar en mujeres con tumores T1/2 con menos de 3 ganglios centinelas positivos, y que fueron sometidos a cirugía conservadora de mama y radioterapia a toda la mama. Este estudio no encontró diferencia en la recurrencia local, sobrevida libre de progresión o sobrevida global entre ambos grupos. solo el estado del receptor hormonal negativo, la edad menor a 50 años y la falta de tratamiento adyuvante estuvieron asociados con una disminución de en la SG (131). Después de una mediana de seguimiento de 6.3 años, la tasa de recurrencia locoregional fue 4.1% en el grupo de DRA y 2.8% en los pacientes que tuvieron disección del ganglio centinela ( $p=0.11$ ). La mediana de SG fue 92% en cada grupo. El panel del NCCN, basado en los resultados de este estudio, recomienda que en pacientes con tumores T1/2 con 1 o 2 ganglios centinelas, que no reciben tratamiento neoadyuvante, tratadas con cirugía conservadora y tienen planificado RT, no deben ser sometidas a DRA.

11. En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela positivo solo con micrometástasis, **no se recomienda** disección radical de axila. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado fase III IBCSG 23-01, fue diseñado para determinar si la no realizar DRA era inferior a la DRA en pacientes con 1 o más micrometástasis ( $\leq 2$  mm) en el ganglio centinela y un tumor de máximo 5 cm. Después de una mediana de seguimiento de 5 años, la SLP a 5 años fue 87.8% en el grupo sin DRA y 84.4% en el grupo con DRA ( $p=0.16$ ). Los pacientes con eventos quirúrgicos a largo plazo grado 3-4 fueron neuropatía sensorial, linfedema, neuropatía motora en el grupo DRA (132). Este estudio concluye que para este grupo de pacientes con compromiso nodal micrometástasis y tumores menores de 5 cm puede omitirse la DRA sin afectar la sobrevida. El seguimiento a 9.8 años, la SLP a 10 años fue 75% en el grupo que no fue sometida a DRA y 75% en el grupo de DRA ( $p=0.23$ ). La SG a 10 años fue 91% en el primer grupo y 88 % en el grupo de DRA ( $p=0.19$ ). Estos hallazgos corroboran los resultados del primer estudio (133).

12. En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa que cumplan todos los siguientes criterios: Tumor T1 ó T2, 1 ó 2 ganglios centinelas positivos, no exposición a quimioterapia neoadyuvante, y que tienen planificado cirugía conservadora seguido de radioterapia a toda la mama, **no se recomienda** disección radical de axila. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** En el ensayo aleatorizado ACOSOG Z-0011 diseñado para abordar DRA en pacientes con tumores T1 o T2 con ganglios clínicamente negativos con menos de tres ganglios centinela positivos y que recibieron irradiación total de la mama se encontraron tasas similares de SG, SLP y de recurrencia en aquellas pacientes sometidas a BGC, seguido de DRA y BGC solo (134,135). Este ensayo fue muy criticado por posibles sesgos, sin embargo, cuando en un estudio posterior que incluyó la misma población con la eliminación de estos sesgos, los resultados tampoco fueron diferentes en cuanto a tasa de recurrencia. (136,137). El estudio IBCSG 23-01 asignó aleatoriamente a DRA y BGC a un grupo de pacientes con tumor primario  $<5$  cm y ganglios axilares clínicamente negativos, se encontró sólo uno o dos ganglios centinela positivos en el 85% de los pacientes y todas las pacientes presentaron metástasis ganglionares de menos de 2 mm. A los cinco años de seguimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de SG y SLP entre ambos grupos (138).

13. En pacientes con cáncer de mama temprano portadoras de la mutación BRCA 1 / 2, **se recomienda** mastectomía bilateral y/o la salpingooforectomía bilateral como cirugía de reducción de riesgo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En los estudios observacionales retrospectivos y prospectivos, la mastectomía bilateral profiláctica disminuye la incidencia de cáncer de mama hasta en un 90% o más en pacientes con cáncer de mama hereditario, siendo la mayoría de los estudios centrados en los portadores de mutaciones BRCA (139–141). En un estudio multicéntrico prospectivo, que incluyó a más de 2400 mujeres con mutación BRCA, ninguna desarrolló cáncer de mama después de la mastectomía (0 de 247 mujeres), mientras que 98 de 1372 mujeres (7%) que no se sometieron a mastectomía, si la desarrollaron (142). Las pacientes en las que se opte por la mastectomía deben someterse a una mastectomía total bilateral y aquellas en las que se opte por cirugía de conservación con o sin preservación del complejo areola-pezones pueden tener reconstrucción mamaria inmediata, ya que proporciona resultados cosméticos superiores (143). La salpingooforectomía bilateral (SOB) con intención riesgo se recomienda en las mujeres que han culminado su deseo de fertilidad y se debe realizar a los 35-40 años o en forma individualizada basado en la edad de inicio del cáncer de ovario en la familia (144,145). La SOB no sólo disminuye el riesgo de cáncer de ovario en los portadores de mutación BRCA, sino también disminuye la mortalidad (146). Una encuesta de 5783 mujeres que eran portadoras de mutaciones de BRCA encontró que SOB se asoció con una reducción del 80 % en el riesgo de cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal (HR 0.20,  $p < 0,001$ ) y una reducción del 77 % en la mortalidad por todas las causas hasta los 70 años de edad (HR 0,23;  $p < 0,001$ ) (147). Un

estudio de cohorte de más de 800 mujeres con una mutación BRCA y sin antecedentes personales de cáncer, encontró que la razón de riesgo para el cáncer de mama después de SOB fue 1.09 (IC del 95%: 0,67-1,77); esto sugirió que la reducción del riesgo de cáncer de mama atribuido a SOB a veces podría ser exagerada. Los autores sugieren que SOB, cuando se realiza antes de la menopausia, puede tener un ligero efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama (148).

14. En pacientes con cáncer de mama temprano, **se sugiere** cirugía oncoplástica como una opción para prevenir y corregir secuelas del tratamiento quirúrgico. **(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El objetivo del procedimiento oncoplástico es reseca el tumor con márgenes negativos, preservando al mismo tiempo el contorno de la mama. Cuando la resección del tumor es grande y la localización del tumor requiere el reposicionamiento del complejo areola-pezón, el abordaje quirúrgico convencional corre el riesgo de deformidades cosméticas a largo plazo a partir del 20% del volumen extirpado, es por ello la importancia del uso de las técnicas oncoplásticas que permiten la eliminación de hasta 1000 gramos de tejido mamario sin causar deformidad de la mama(149)y sin ser necesaria muchas veces la mastectomía (149). En un estudio retrospectivo de 272 pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama con técnicas oncoplásticas, se encontraron márgenes positivos en el 12%. Aquellos con un margen positivo, sólo necesitaron re-escisión de la porción comprometida y aquellos con múltiples márgenes positivos, puede ser necesaria una mastectomía (150). Un metaanálisis encontró que las pacientes tratadas con resecciones oncoplásticas comparados con las sometidos a cirugía de conservación tenían una tasa más baja de márgenes positivos (12 vs. 21%) y una menor tasa de re-escisión (4 vs.15%), pero una mayor tasa de mastectomías posteriores (7vs.4%).(151) (152) Por tanto, los resultados a largo plazo de la cirugía oncoplástica pueden ser comparables o superiores a la cirugía de conservación.

15. En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva, **se recomienda** uso de expansores, implantes, tejido autólogo o ambos. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El uso de implantes, tejido autólogo o ambos pueden ser utilizados para la reconstrucción mamaria inmediatamente después de la mastectomía o en forma diferida. Un estudio retrospectivo de 893 pacientes que fueron sometidas a mastectomía y reconstrucción de mama inmediata o en forma diferida con expansor tisular. No se encontró diferencias de los factores de riesgo clínicos entre los pacientes con reconstrucción de mama inmediata con expansor tisular (RMIE) y las pacientes sometidas a reconstrucción de mama diferida con expansor tisular (RMDE). Las RMDE presentaron menores tasas de necrosis del colgajo ( $p=0,003$ ) y complicaciones no quirúrgicas ( $p= 0,01$ ) y quirúrgicas ( $p=0,001$ ) en comparación con las RMIE. En las mamas sometidas a RMIE, la radioterapia postmastectomía (RTPM) aumentó las complicaciones quirúrgicas ( $p=0.02$ ) y la explantación de la prótesis ( $p= 0.0005$ ), lo que resultó en una disminución general de la tasa de éxito ( $p<0.0001$ ). Por el contrario, se encontraron diferencias en los resultados entre RTPM y no RTPM con RMDE. Por tanto, la RMDE es una alternativa reconstructiva viable que puede minimizar ciertas complicaciones sobre la RMIE, incluso en pacientes que necesitan RTPM. Sin embargo, a diferencia de RMIE, los cirujanos pueden evaluar el potencial de éxito de los pacientes con RMDE en función del aspecto del colgajo de la piel después de la mastectomía y la RTPM (cuando está presente). Como resultado, los beneficios de RMDE también pueden deberse a un cuidadoso proceso de selección de pacientes antes de la operación. Realizar una RMDE debería equilibrarse tanto con los factores de riesgo individuales de cada paciente como con las consecuencias psicológicas de la reconstrucción inmediata (153).

16. En pacientes con cáncer de mama temprano expuestas a radioterapia, que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, **se sugiere** el uso de tejido autólogo (preferido), implantes o expansores. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo de 242 mujeres sometidas a reconstrucción mamaria después de mastectomía, en el cual, se excluyeron las sometidas a uso de injerto autólogo, se encontró que la historia de irradiación previa a la reconstrucción tuvo una fuerte asociación con el desarrollo de complicaciones que llevaron a la explantación o conversión a colgajo (OR, 3.45) (154). En otro estudio retrospectivo que incluyó 532 pacientes sometidas a reconstrucción mamaria (colocación de implante o injerto autólogo), de las cuales 113 pacientes tuvieron cirugía conservadora seguida de radioterapia previa. La cirugía conservadora seguida de radioterapia previa no se correlacionó con altas tasas de complicaciones (OR 1.09), ni con baja satisfacción estética (OR 0.9, p = 0.7) y en pacientes con injerto autólogo la satisfacción fue mejor OR 2.04, p=0.015 (154,155). Por tanto, la evidencia ha demostrado que en mamas irradiadas previamente, el uso de implantes o expansores tiene mayor tasa de complicaciones como: contractura capsular, mal posición, pobre estética y exposición implante, siendo éstas menor con el uso de injertos autólogos y obteniendo mayor satisfacción estética con el uso de estos últimos.

17. En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva con tejido autólogo, **se recomienda** radioterapia antes o después de la cirugía reconstructiva. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Las pacientes con cáncer de mama temprano a quienes se les ha planificado cirugía reconstructiva y tienen indicación de radioterapia adyuvante, esta puede ser realizada antes o después de la cirugía reconstructiva, ya que la tasa de complicaciones es la misma en ambos momentos. Una revisión sistemática que incluyó 20 estudios sobre reconstrucción con tejido autólogo, estudios administraron RT antes de la reconstrucción, 9 posterior a la reconstrucción y 5 en ambos escenarios. Las tasas de complicaciones fueron similares en pre y post irradiadas: pérdida del injerto (1% vs 4%), complicaciones en la herida operatoria (10% vs 14%), infección (4% vs 6%), hematoma (2% vs 1%), seroma (4% vs 4%) y necrosis grasa (10% vs 13%). La tasa de contractura de colgajo y fibrosis fue 27% en el grupo que recibió RT posterior a la reconstrucción (156). Por estos resultados, la radioterapia puede ser administrado antes o después de la cirugía reconstructiva, ya que la tasa de complicaciones son similares.

18. En pacientes con cáncer de mama temprano con tumor periférico que se encuentre >2 cm del pezón, grado histológico 1 ó 2, ganglios negativos, HER2 negativo y ausencia de invasión linfovascular, **se sugiere** la conservación del complejo areola - pezón. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La tasa global de compromiso oculto por carcinoma en el complejo areola - pezón (CAP) es cercana al 15%, es por ello que el papel de la mastectomía con preservación del CAP en el cáncer de mama sigue siendo controversial. En un estudio retrospectivo se encontró que las características histopatológicas del cáncer de mama asociado a un oculto compromiso del CAP fueron las siguientes: tumores mayores de 5 cm, de localización central, retroareolar y tumores multicéntricos, la distancia tumor-pezón de menos de 2 cm, tumor de alto grado, metástasis de ganglios linfáticos, invasión linfovascular, HER2 positivo y receptores hormonales negativos. La tasa global de recurrencia en los pezones fue de 0,9%, la tasa de recurrencia en el colgajo cutáneo fue del 4.2% y la tasa de necrosis del grosor completo de pezón fue de 2.9 % y del grosor parcial de 6.3%. (157)

19. En pacientes con cáncer de mama inflamatorio, **no se recomienda** la reconstrucción inmediata. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La guía del Cancer Care Ontario señala que la reconstrucción inmediata no está recomendada en mujeres que tienen planificado, incluyendo a los tumores T3 o T4, cáncer de mama inflamatorio o con cualquier compromiso nodal. Un estudio retrospectivo que evaluó 60 mujeres con cáncer de mama inflamatorio que recibieron quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia postoperatoria. Las pacientes que tuvieron reconstrucción inmediata presentaron mayor riesgo de complicaciones postoperatorias comparado con las que fueron sometidas a reconstrucción diferida y las que no tuvieron reconstrucción. El tiempo a la radioterapia postmastectomía fue 10 días en pacientes que fueron sometidos a reconstrucción inmediata. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recurrencia entre reconstrucción inmediata comparado con aquellos que no fueron sometidos a reconstrucción. Además, no se observó diferencia en la sobrevida entre aquellos que fueron sometidos a reconstrucción y los que no (158).

## ii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama temprano

20. En pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo ( $\geq$  cT2 y/o  $\geq$  cN1), **se recomienda** tratamiento neoadyuvante con bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio Fase II NeoSphere evaluó 417 pacientes con cáncer de mama HER2 positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Trastuzumab, Docetaxel/Pertuzumab, Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab o solo Trastuzumab/Pertuzumab. Después de la cirugía, todas las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas, las aleatorizadas a solo Trastuzumab y Pertuzumab también recibieron Docetaxel adyuvante, además todas completaron un año de tratamiento con Trastuzumab. Los resultados fueron los siguientes: el grupo Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab obtuvo una mayor tasa de pCR (46%) en comparación a los que Docetaxel/Trastuzumab (29%), Docetaxel/Pertuzumab (24%) o Trastuzumab/Pertuzumab (17%) (159). Aparte de la diarrea (en su mayoría grado 1 a 2), la adición de Pertuzumab a la combinación de Docetaxel más Trastuzumab no parece aumentar la toxicidad, incluyendo el riesgo de eventos adversos cardíacos. Pese a que los resultados de SLP a 5 años no demuestra un beneficio asociado con la adición de Pertuzumab a Docetaxel y Trastuzumab (HR 0.69, IC 95% 0.34-1.40), el estudio no fue propulsado para detectar diferencias en este punto final (160). Otro estudio Fase II TRYPHAENA incluyó más de 200 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento neoadyuvante de manera aleatoria. El grupo A recibió FEC (5 FU-Epirrubicina-Ciclofosfamida)/ Trastuzumab/ Pertuzumab seguido de Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab, el grupo B: FEC seguido de Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab y el grupo C: Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab/ Pertuzumab. Las tasas de pCR encontradas fueron 56, 55% y 64% para el grupo A, B y C respectivamente. Un grado > 3 de diarrea ocurrió en 4, 5 y 12% en estos grupos, respectivamente; la anemia de grado 3 y la trombocitopenia fueron raras, excepto en los pacientes asignados al grupo C en los que se produjeron en 17 y 12%, respectivamente. Las tasas de cardiotoxicidad fueron comparables entre los dos grupos que recibieron tratamiento con antraciclinas y ligeramente menores en el grupo C (Grupo A: 4 (5.6%); Grupo B: 4 (5.3%); Brazo C: 3 (3.9%) (161).

### iii. Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano

#### a. Radioterapia en cáncer de mama temprano

21. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, **se recomienda** radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Posterior a la cirugía conservadora, la aplicación RT está fuertemente recomendado con o sin boost sobre el lecho tumoral. En pacientes con compromiso nodal positivo es categoría 1, mientras que en pacientes con compromiso nodal negativo es categoría 2A. Esta recomendación se sustenta en los resultados del metaanálisis EBCTCG que evaluó 10 801 mujeres sometidas a RT luego de la cirugía conservadora, mostró reducción del riesgo de recurrencia a 10 años en aquellas mujeres que recibieron RT a toda la mama comparado con aquellas que no (19% vs 35%, RR 0.52, IC 95%, 0.48-0.56). Adicionalmente se observó una reducción en el riesgo de muerte por cáncer de mama a 15 años (21% vs 25%, RR 0.82; IC 95%, 0.75-0.90), a favor de la administración de RT posterior a la cirugía conservadora. En mujeres sin compromiso ganglionar (pN0) la RT redujo el riesgo de 31% a 15.6% (reducción absoluta de 15.4%, 2p<0.00001) y de 20.5% a 17.2% (reducción absoluta de 3.3%, 2p= 0.005), respectivamente (119). En pacientes con compromiso ganglionar positivo la reducción de riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama fue más pronunciada.

22. En pacientes seleccionadas con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora, **se recomienda** radioterapia parcial a la mama **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La radioterapia parcial a la mama (APBI) es una alternativa prometedora, sin embargo, se debe esperar los resultados de los grandes ensayos prospectivos. La Sociedad Americana de Radiooncólogos (ASTRO), la Sociedad Americana de Cirujanos de Mamas (ASBS) y la Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) sugieren que las pacientes candidatas para APBI deben cumplir los siguientes criterios:  $\geq 45$  años de edad, tumor de  $\leq 3$  cm, ganglio negativo, márgenes quirúrgicos libres y las pacientes que tengan las siguientes características no deberán recibir APBI: cáncer de mama multicéntrico, compromiso ganglionar, tumor  $> 3$  cm, presencia de invasión linfovascular, cáncer de mama durante el embarazo, CDIs o carcinoma lobular invasivo, cánceres de mama negativos a receptores hormonales, Her2 positivo y/o portador de la mutación BRCA1/2), especialmente si son menores de 50 años (162–164). La radioterapia intraoperatoria (RIO), que condensa toda la dosis terapéutica en una sola fracción, permite que la cirugía y la radiación se completen en un día. Sin embargo, en este momento, se sugiere que el uso de RIO se limite a ensayos clínicos debido a que los datos disponibles aún la asocian con un mayor riesgo de recurrencias en la mama. Los ensayos TARGIT-A y ELIOT, sugieren que la RIO se asocia con un mayor riesgo de recurrencia ipsilateral en comparación con radioterapia total a la mama (aumento absoluto de 4% en cinco años). En las mujeres con cáncer de mama de alto riesgo (p. Ej: Grado 3, RE negativo o triple negativo), el riesgo absoluto aumentó del 15 al 20%, por lo que se requiere un seguimiento a largo plazo (de 10 a 15 años) (165),(166). A pesar de los múltiples estudios comparando radioterapia parcial y total de la mama, aún no se han encontrado diferencias en tasas de recurrencia, ni tasas de sobrevida (167,168).

23. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor  $< 5$  cm, ganglios axilares negativos y márgenes negativos, pero  $\leq 1$  mm, **se recomienda** radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo determinar el beneficio de la radioterapia postmastectomía en pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar con características de riesgo de recurrencia. Las características relevantes de la población evaluada fueron el tamaño tumoral (la mayor parte presentó un tumor menor de 5 cm), márgenes cercanos ( $\leq 2$  mm) o márgenes negativos ( $> 2$  mm). Se encontró que la incidencia acumulada de recurrencia locorregional a 10 años fue 6%. Un tamaño tumoral  $> 2$  cm, margen menor de 2 mm, el estado premenopáusico y la invasión linfovascular, resultaron factores pronósticos independientes. La tasa de recurrencia a 10 años fue 1.2 % para aquellos sin factores de riesgo, 10% con 1 factor de riesgo, 17.9% con 2 factores de riesgo y 40.6% con 3 factores de riesgo o más. La pared torácica fue el sitio de recurrencia en el 80% de los casos. A pesar que la RT no ha sido recomendado en pacientes sin compromiso ganglionar, la tasa de recurrencia local es baja en este grupo. Sin embargo, los pacientes sin compromiso ganglionar con otros factores de riesgo como los márgenes cercanos,  $\geq T2$ , estado premenopáusico, invasión linfovascular, y alto riesgo de recurrencia locorregional se pueden beneficiar de RT post mastectomía, debido a que la pared torácica es el sitio más frecuente de recurrencia (169).

24. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidos a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con tumor  $\geq 2$  cm, ganglios axilares negativos, márgenes cercanos, invasión linfovascular y estado premenopáusico, **se recomienda** radioterapia. **(Categoría 2A) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En una serie de casos de 1136 pacientes con cáncer de mama T1 - T2, ganglios negativos mastectomizadas sin RT, luego de una mediana de seguimiento de 9 años, se encontró una incidencia acumulada de recurrencia locoregional (RLR) del 5,2% (IC 95%: 3,9-6,7%). El tamaño del tumor, el margen, la edad del paciente, la terapia sistémica y la invasión linfovascular se asociaron significativamente con RLR. La incidencia acumulada de RLR para pacientes sin factores de riesgo fue del 2% (IC 95%: 0,5-5,2%), mientras que la incidencia para pacientes con tres o más factores de riesgo (tamaño del tumor  $\geq 2$  cm, margen cercano o positivo, edad  $\leq 50$  años) fue del 19,7% (IC 95%: 12,2-28,6%), por tanto estas últimas tienen un mayor riesgo de RLR y pueden beneficiarse de RT post mastectomía. (170,171). De la misma manera, una revisión sistemática evidenció que se podría indicar radioterapia post mastectomía con axila negativa en caso de la presencia de más de 1 factor de riesgo de recaída dado el mayor riesgo de RLR. (170) Sin embargo, en 700 pacientes sometidas a disección axilar sin ganglios positivos, incluidas en un metanálisis de 8135 mujeres con cáncer de mama postmastectomizadas randomizadas a RT (pared torácica, la fosa supraclavicular, axilar y cadena mamaria interna) o no, la RT no tuvo un efecto significativo sobre la recidiva locorregional (nivel de significación bilateral  $2p > 0.1$ ), recidiva global (índice de frecuencia irradiado vs no, 1.06, IC 95% 0.76-1.48,  $2p > 0.1$ ), ni en la mortalidad por cáncer de mama (RR 1.18, IC 95% 0.89 -1.55,  $2p > 0.1$ ). (172). Estos últimos hallazgos podrían deberse al tipo de trabajos incluidos en este metanálisis.

25. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor  $\leq 5$  cm, RE positivos, sin infiltración linfovascular, ni perineural, ganglios axilares negativos y márgenes  $\geq 1$  mm, **no se recomienda** radioterapia. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AUGE) (Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** La radioterapia postmastectomía puede ser considerado sólo en pacientes con alto riesgo de recurrencia. Un estudio retrospectivo sugiere su beneficio en pacientes con ganglios axilares negativos, pero con márgenes comprometidos, tumores  $\geq 2$  cm, compromiso linfovascular y estado posmenopáusico (169). Otro estudio retrospectivo realizado en pacientes con cáncer de mama temprano triple negativo, con tumores  $\leq 5$  cm y ganglios axilares negativos, evaluó el riesgo de recurrencia en relación a la expresión de los receptores hormonales. Luego de una mediana de seguimiento de 7.2 años, el 10 % de las mujeres desarrolló recurrencia locorregional y la sobrevida libre de recurrencia locorregional a 5 años fue

94%, 85% y 87% en el grupo que fue sometida a cirugía conservadora, mastectomía radical y en aquellas sometidas a mastectomía radical y radioterapia, respectivamente ( $p < 0.001$ ). En el análisis multivariado, la mastectomía radical, invasión linfovascular y el ganglio positivo fueron asociados con un incremento en el riesgo de recurrencia. Las mujeres con cáncer de mama triple negativo T1-2 N0 tratadas con mastectomía radical sin radioterapia tienen un riesgo mayor de recurrencia locorregional comparado con aquellas que fueron tratadas con cirugía conservadora (173). En conclusión, en pacientes con cáncer de mama temprano sin características adversas quirúrgicas debemos considerar otras características como el fenotipo para la indicación de radioterapia, considerando su riesgo beneficio.

26. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor  $> 5$  cm, ganglios axilares negativos y márgenes positivos, **se recomienda** radioterapia a parrilla costal con o sin irradiación axilar, infraclavicular, supraclavicular y mamaria interna. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La radioterapia postmastectomía (RTPM) en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo reduce la recurrencia locorregional y mejora las tasas de supervivencia. El Danish Breast Cancer Cooperative realizó un seguimiento a largo plazo de 3.083 pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron RTPM y características de alto riesgo como tumor  $> 5$  cm. La probabilidad de recurrencia locorregional a los 18 años fue de 49% para aquellas sin RTPM y 14% para aquellos que con RTPM. (RR 0,23; IC del 95%: 0,19 a 0,27) y la probabilidad de metástasis a distancia fue 64% y 53% para aquellas sin RTPM y con RTPM respectivamente (RR, 0,78; IC del 95%, 0,71 a 0,86). (174)

27. En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (1 - 3 ganglios), **se sugiere** radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un subanálisis del estudio randomizado de Danish Breast Cancer Cooperative, cuyo objetivo fue evaluar el beneficio de la radioterapia en pacientes sometidos a mastectomía con 1-3 ganglios y 4 o más ganglios axilares positivos, la tasa de recurrencia locorregional a los 15 años disminuyó de 51% a 10% en pacientes con 4 o más ganglios positivos y de 27% a 4% en los pacientes con 1-3 ganglios positivos. Del mismo modo, el beneficio de supervivencia global a los 15 años después de la RT mejoró significativamente en los pacientes con 1-3 ganglios positivos (57% vs 48%) y en los pacientes con 4 o más ganglios positivos (21% vs 12%) (175). El estudio de una cohorte retrospectiva DBCG-IMN, evaluó el efecto de la radioterapia sobre la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer de mama temprano y compromiso ganglionar. De un total de 3089 pacientes, 1492 pacientes recibieron RT en la cadena mamaria interna y 1597 pacientes no. con una mediana de seguimiento 8.9 años, la SG a 8 años fue 75.9% en aquellas que recibieron RT sobre la CMI y 72.2% en las que no (HR 0.82, IC 95%, 0.72-0.94,  $p=0.005$ ). La mortalidad por cáncer de mama fue 20.9% en aquellas con RT sobre la CMI versus 29.7% en el otro grupo (HR 0.85, IC 95%, 0.73-0.98,  $p=0.03$ ). El riesgo de recurrencia a distancia a 8 años fue 27.4% y 29.7%, respectivamente (HR 0.89, IC 95%, 0.78-1.01,  $p=0.07$ ). El efecto de la RT sobre la CMI fue más pronunciado en aquellas pacientes con mayor riesgo de metástasis sobre la CMI, en aquellas con tumor de ubicación central o media y más de 4 ganglios. En este estudio se observó igual número de muertes por enfermedad isquémica pulmonar (176).

28. En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos ( $\geq 4$  ganglios), **se recomienda** radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En una gran revisión de estudios randomizados se analizaron las tasas de recurrencia local y sobrevida a 15 años en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron radioterapia y se encontró que en pacientes con enfermedad ganglionar positiva, la radioterapia a la pared torácica reduce en 17% (23% a 6%) la recurrencia local a 5 años, se obtuvo una reducción de riesgo de mortalidad por cáncer de mama a 15 años de 60.1% a 54.7% (reducción absoluta de 5.4%,  $p = 0.0002$ ) y una reducción de mortalidad absoluta de 4.4% ( $p = 0.0009$ ). Todas las pacientes con enfermedad con ganglios positivos se beneficiaron de la radioterapia post-mastectomía (PMRT), sin embargo, el beneficio fue mayor en aquellas pacientes con  $\geq 4$  ganglios positivos en comparación con aquellas con uno a tres ganglios positivos. En estos dos grupos el riesgo de recurrencia local a los 5 años con la adición de PMRT se redujo del 26% a 12% y 16% a 4% respectivamente. (177)

29. En pacientes con cáncer de mama temprano operadas, **se recomienda** radioterapia a toda la mama a dosis de 46 - 50 Gy en 23 - 25 fracciones o hipofraccionamiento a dosis de 40 - 42.5 Gy en 15 - 16 fracciones y boost adicional (10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones) en ambos casos. **(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Cuatro estudios clínicos randomizados han investigado ha comparado esquemas de radiación hipofraccionada a toda la mama (39 - 42.9 Gy en fracciones de 2.6 - 3.3 Gy) con el estándar 50 Gy en fracciones individuales de 2Gy, ambos mostraron tasas similares de control local y de daño tisular (178–181). El seguimiento a 10 años del ensayo START fue consistente con los resultados a 10 años del ensayo Canadiense, que reportó que el control del tumor local y los resultados cosméticos de la mama fueron similares con el régimen de 42.5 Gy en 16 fracciones en 3.2 semanas comparado con 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas. Además, el estudio START reportó sobre los efectos relacionados a la RT estándar sobre el tejido normal como la contractura, telangiectasias y edema, los cuales fueron menos frecuentes que con el régimen hipofraccionado (182). Basado en los datos del estudio START, la RT de curso corto (40-42.5 Gy en 15-16 fracciones) es el esquema preferido para el tratamiento de RT a la mama. El boost al lecho tumoral está recomendado en pacientes con características de alto riesgo (tales como la edad menor a 50 años, enfermedad de alto riesgo pacientes con márgenes positivos) con el objetivo de reducir la recurrencia local. La dosis de boost oscila entre 10-16 Gy en 4-8 fracciones. los puntos a irradiar son la pared torácica ipsilateral, la cicatriz quirúrgica y los sitios de drenaje.

#### **b. Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano**

- **Tratamiento sistémico adyuvante en Cáncer de mama temprano HER2 positivo**

30. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor  $\leq 0.5$  cm incluso los T1mi y pN0, **se sugiere** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El tratamiento adyuvante en tumores  $\leq 1$  cm. no está del todo claro, sin embargo, se ha demostrado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de recurrencia en comparación con pacientes con enfermedad HER2 negativo. Un estudio de cohorte, que tuvo por objetivo determinar el efecto pronóstico de la sobreexpresión/amplificación del HER2 en 2026 pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar (70% de ellas no recibió tratamiento adyuvante). El 10.2% fue HER2 positivo, en este grupo de pacientes se obtuvieron resultados inferiores a las pacientes HER2 negativo, en la SLR a 10 años, SLR de metástasis a distancia a 10 años, y sobrevida específica por cáncer de mama a 10 años (183). En otro

estudio de cohorte que incluyó 965 pacientes con tumores de T1a y T1b y ganglios negativos, se observó que aquellas pacientes que fueron HER2 positivo tuvieron peor SLR (77 vs. 94%) en comparación con aquellas HER2 negativo. En estas pacientes, el 86% de las mujeres tuvieron receptores hormonales positivos (184). Dado el mayor riesgo de recurrencia y el beneficio demostrado de Trastuzumab en pacientes HER2-positivo, es razonable ofrecer Trastuzumab como tratamiento adyuvante a las pacientes HER2-positivos con tumores pequeños.

31. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor  $\leq 0.5$  cm incluso los T1mi y pN1mi, **se recomienda** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio de cohorte, que tuvo por objetivo determinar el efecto pronóstico de la sobreexpresión/amplificación del HER2 en 2026 pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar (70% de ellas no recibió tratamiento adyuvante). El 10.2% fue HER2 positivo, en este grupo de pacientes se presentaron resultados inferiores a las pacientes HER2 negativo, en la SLR a 10 años, SLR de metástasis a distancia a 10 años, y sobrevida específica por cáncer de mama a 10 años. El número de tumores HER2 positivo con tamaños menor o igual a 1 cm fue pequeño, pero se encontró una tendencia a peores resultados en tumores T1b (185). Un estudio no controlado, de un solo grupo, multicéntrico, evaluó el efecto del tratamiento adyuvante con Trastuzumab y Paclitaxel en 406 pacientes con tumores menores de 3 cm en su mayor dimensión. El 49.5% de los pacientes tuvo un tumor menor o igual a 1 cm en su mayor dimensión (T1mi, T1a y T1b) y el 1.5% de las pacientes presentó compromiso ganglionar en forma de micrometástasis. La sobrevida libre de enfermedad invasiva fue 98.7%. Un total de 13 (3.2%) pacientes reportaron neuropatía grado 3 y 2 (0.5%) tuvieron insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, ambas pacientes normalizaron su fracción de eyección cardiaca una vez suspendido Trastuzumab. Este estudio concluyó que las pacientes con cáncer de mama EC I HER2 positivo, tratadas con terapia adyuvante en base a Trastuzumab mas Paclitaxel tuvieron un riesgo de recurrencia temprana de 2% y fue de 6% en aquellas pacientes que salieron del estudio por algún evento adverso (186).

32. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor de 0.6 a 1 cm, **se recomienda** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Como se mencionó anteriormente, el tratamiento adyuvante en tumores  $\leq 1$  cm. no está del todo claro, sin embargo, se ha demostrado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de recurrencia en comparación con pacientes con enfermedad HER2 negativo. Un estudio de cohorte, que tuvo por objetivo determinar el efecto pronóstico de la sobreexpresión/amplificación del HER2 en 2026 pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar (70% de ellas no recibió tratamiento adyuvante). El 10.2% fue HER2 positivo, en este grupo de pacientes se obtuvieron resultados inferiores a las pacientes HER2 negativo, en la SLR a 10 años, SLR de metástasis a distancia a 10 años, y sobrevida específica por cáncer de mama a 10 años.(183) En otro estudio de cohorte que incluyó 965 pacientes con tumores de T1a y T1b y ganglios negativos, se observó que aquellas pacientes que fueron HER2 positivo tuvieron peor SLR (77 vs. 94%) en comparación con aquellas HER2 negativo. En estas pacientes, el 86% de las mujeres tuvieron receptores hormonales positivos.(184) Dado el mayor riesgo de recurrencia y el beneficio demostrado de Trastuzumab en pacientes HER2-positivo, es razonable ofrecer Trastuzumab como tratamiento adyuvante a las pacientes HER2-positivos con tumores pequeños.

33. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor  $> 1$  cm o cualquier tumor con al menos pN1, **se recomienda** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. **(Categoría 1, NCCN) (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La evaluación de 2 estudios, el NSABP B-31 que comparó Doxorubicina y Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel más 52 semanas de trastuzumab, comenzando concurrente con Paclitaxel en pacientes con ganglios positivos y N 9831, BCIRG 006, HERA, FinHer and Programme Adjuvant Cancer Sein. Se observó que la adición de trastuzumab al tratamiento adyuvante mejoró significativamente la SLE (de 24% a 58%), en 5 de los 6 estudios y la SG fue significativamente mejor (23%-35%) con la adición de trastuzumab (187). Sin embargo el estudio randomizado FNCLCC-PACS 04, evaluó 3010 pacientes con cáncer de mama con enfermedad ganglionar positiva que fueron asignados a recibir quimioterapia basada en antraciclinas con o sin docetaxel. Los pacientes que presentaron HER2 positivo fueron asignados a recibir trastuzumab en forma secuencial (6 mg/kg cada 3 semanas) por un año u observación. En general 260 pacientes fueron asignadas a recibir trastuzumab y 268 fueron observadas. Trastuzumab no se asoció a una reducción significativa del riesgo de recurrencia, además la SLE a 3 años fue 78% y 81 %, respectivamente. Después de una mediana de seguimiento de 47 meses, trastuzumab administrado durante 1 año en forma secuencial, luego de quimioterapia adyuvante, no se asoció con una disminución significativa en el riesgo de relapso (188). Estos resultados sugieren que trastuzumab debe ser administrado concomitante con quimioterapia. El estudio fase III HERA, evaluó 5102 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, en este estudio el 49% de los pacientes tuvo un tumor mayor a 2 cm y el 57% presentó compromiso ganglionar. Después de una mediana de seguimiento de 11 años, las pacientes randomizadas a recibir trastuzumab 1 año tuvieron una reducción significativa en el riesgo de recurrencia (HR 0.76, IC 95% 0.68-0.86) y el de muerte (HR 0.74, IC 95% 0.64-0.86) comparado con el grupo que no recibió tratamiento sistémico. Se observó que 2 años de tratamiento adyuvante fue mejor que 1 año (189).

34. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel/Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El ensayo NSABP B-31 comparó el uso de Doxorubicina/Ciclofosfamida, seguido de Paclitaxel sin Trastuzumab cada 3 semanas (grupo 1) con el mismo régimen más 52 semanas de Trastuzumab, comenzando con la primera dosis de Paclitaxel (grupo 2). El ensayo NCCTG N9831 comparó tres regímenes: Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel semanal (grupo A), el mismo régimen más 52 semanas de Trastuzumab, luego del Paclitaxel (grupo B), y el mismo régimen más 52 semanas de Trastuzumab, comenzando con la primera dosis de Paclitaxel (grupo C). Estos estudios se usaron para realizar un análisis en conjunto en el cual compararon los grupos 1 y A (el grupo de control) con los grupos 2 y C (el grupo de Trastuzumab). Los resultados fueron: 394 eventos recurrentes lo que desencadenó el primer análisis interino programado. De estos, 133 se encontraban en el grupo de Trastuzumab y 261 en el grupo control (HR, 0,48, P <0,0001). La diferencia absoluta en la SLE entre el grupo de Trastuzumab y el grupo de control fue del 12% a los 3 años. La terapia con trastuzumab se asoció con una reducción del 33% en el riesgo de muerte (p = 0,015). La incidencia acumulada a 3 años de Insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV o muerte por causas cardíacas en el grupo de trastuzumab fue del 4,1% en el ensayo B-31 y del 2,9% en el ensayo N9831 (190). Cuando se usaron las poblaciones de estos ensayos para el análisis de sobrevida, se encontró que la adición de Trastuzumab a la quimioterapia condujo a un aumento en la SG a 10 años de 75.2% a 84% y un aumento en la SLE a 10 años de 62,2% a 73,7% (191). Por tanto, el Trastuzumab combinado con Paclitaxel después de la Doxorubicina/Ciclofosfamida mejora los resultados en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas.

35. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III BCIRG, aleatorizó 3222 mujeres con cáncer de mama temprano HER2 positivo a recibir Adriamicina y Ciclofosfamida seguido de Docetaxel cada 3 semanas (AC - T) con el mismo régimen asociado a Trastuzumab por 52 semanas (AC - T más Trastuzumab) o Docetaxel y Carboplatino asociado a 52 semanas de Trastuzumab (TCH). La SLE a 5 años fue 75%, 84% y 81% en aquellos que recibieron AC - T, AC - T más Trastuzumab y TCH, respectivamente. La SG estimada a 5 años fue 87%, 92% y 91%, respectivamente. No se encontró diferencia significativa en la eficacia entre los dos regímenes que contenían Trastuzumab y además ambos fueron superiores a solo quimioterapia. La tasa de insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción cardíaca fue significativamente mayor en aquellos que recibieron AC-T más Trastuzumab que en el grupo de TCH ( $p < 0.001$ ). Ocho casos de leucemia aguda fueron reportados, 7 en el grupo que recibió el régimen basado en antraciclinas y uno en el grupo que recibió TCH posterior a recibir una antraciclina fuera del estudio clínica (192).

36. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas EC I o II y contraindicación a quimioterapia con antraciclinas, **se recomienda** Docetaxel/Ciclofosfamida/ Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un estudio de Fase II que incluyó 493 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 operado (TOP 2A amplificado o no) a quienes se administró como tratamiento adyuvante Docetaxel/Ciclofosfamida por 4 ciclos, seguido de Trastuzumab por un año. El periodo de seguimiento fue de 36.1 meses, y se encontró que la SLE y SG a los 2 años fue de 97.8% y 99.5% respectivamente independiente del estado TOP2A (193),(194).

37. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas pT1,N0, **se recomienda** quimioterapia adyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Este esquema de tratamiento se sustenta en el estudio no controlado, de un solo grupo, multicéntrico, que combinó Paclitaxel y Trastuzumab adyuvante en 406 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo sin compromiso ganglionar con tumores de hasta 3 cm en su diámetro mayor. El 49.5% de los pacientes tuvo un tumor menor o igual a 1 cm en su mayor dimensión (T1mi, T1a y T1b) y el 1.5% de las pacientes presentó ganglios con micrometástasis. La sobrevida libre de enfermedad invasiva fue 98.7%. Un total de 13 (3.2%) pacientes reportaron neuropatía grado 3 y 2 (0.5%) tuvieron insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, ambas pacientes normalizaron su fracción de eyección cardíaca una vez suspendido Trastuzumab. Este estudio concluyó que las pacientes con cáncer de mama EC I HER2 positivo, tratadas con terapia adyuvante en base a Trastuzumab mas Paclitaxel tuvieron un riesgo de recurrencia temprana de 2% y fue de 6% en aquellas pacientes que salieron del estudio por algún evento adverso (186).

- **Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano HER2 negativo**

38. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor  $\leq 0.5$  cm y pN0, **no se recomienda** quimioterapia adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** No hay datos suficientes para recomendar la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con tumores muy pequeños ( $\leq 0,5$  cm). En un estudio de cohorte de 143 pacientes con tumores triple negativos de hasta 1 cm y no

tratados con quimioterapia adyuvante se obtuvo una SLR global de 75% y una SLR a distancia a 5 años de más de 95%. (195) En otro estudio de cohorte que incluyó 363 pacientes con tumores triple negativos T1a-bN0 (<1 cm) se encontró 90 - 93 % de SLR sin quimioterapia (195,196). Dada la falta de datos prospectivos en este tipo de pacientes con tumores pequeños, la decisión de administrar quimioterapia adyuvante debe ser individualizada.

39. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm o cualquier tumor con al menos pN1, **se recomienda** quimioterapia adyuvante. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La quimioterapia adyuvante se recomienda en mujeres con cáncer de mama triple negativo con tumor  $\geq 0,5$  cm o con cualquier tamaño y ganglio positivo. Existe un mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante en las pacientes con cáncer de mama triple negativo en comparación con aquellas con receptor de estrógeno (RE) positivo, por el mayor riesgo de recurrencia y esto se demostró en un análisis de tres ensayos aleatorios que incluyeron a 6644 mujeres portadoras de cáncer de mama con ganglios positivos que recibieron quimioterapia adyuvante, las pacientes con RE negativo a comparación de aquellas con RE positivo con un seguimiento a 5 años obtuvieron una mayor reducción en riesgo de recurrencia (55 vs 26%) con una mejora absoluta en la SLE (23 vs 7%) y una mayor reducción en el riesgo de muerte (55 vs. 23%) con una mejora absoluta en SG (17 vs 4%) (197).

40. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo se evaluó la eficacia de dos diferentes taxanos, Docetaxel y Paclitaxel cada 3 semanas y paclitaxel semanal en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama ganglios positivos o de alto riesgo con ganglios negativos, se enrolaron 4950 pacientes, todas las pacientes recibieron Doxorrubicina y Ciclofosfamida por 4 cursos cada 3 semanas, luego fueron asignados a recibir Paclitaxel o Docetaxel semanal por 12 cursos ó Paclitaxel o Docetaxel cada 3 semanas por 4 cursos. En comparación con los pacientes que recibieron tratamiento estándar (Paclitaxel cada 3 semanas), la razón de riesgo para SLP fue de 1,27 entre los que recibieron Paclitaxel semanal ( $p=0.006$ ), 1,23 entre los que recibieron Docetaxel cada 3 semanas ( $p=0.02$ ), y 1,09 entre los que recibieron Docetaxel semanal ( $p=0.29$ ). En comparación con el estándar, el Paclitaxel semanal se asoció con mejoría en la SG (HR 1.32;  $p=0.01$ ). La neuropatía de grado 2, 3 o 4 fue más frecuente con Paclitaxel semanal que con Paclitaxel estándar (27% vs. 20%) (198,199). Utilizando un diseño factorial 2x2, se estudió la quimioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama ganglios axilares positivos, donde se comparó Doxorrubicina, Paclitaxel, Ciclofosfamida secuencial y Doxorrubicina y Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel. Un total de 2.005 pacientes fueron asignados al azar para recibir uno de los siguientes esquemas (Doxorrubicina x 4 (dosis cada 3 semanas), seguido de Paclitaxel x 4 y Ciclofosfamida x 4, Doxorrubicina por 4 (dosis cada 2 semanas), seguido de Paclitaxel x 4 y Ciclofosfamida x 4 con Filgrastim, Doxorrubicina y Ciclofosfamida concurrente por 4 (dosis cada 3 semanas), seguido de Paclitaxel x 4, Doxorrubicina y Ciclofosfamida concurrente por 4 (dosis cada 2 semanas), seguido de Paclitaxel x 4 con filgrastim. Los tratamientos de dosis densas comparados con los secuenciales tuvieron una mejora en la SLP (RR 0.74,  $p=0.01$ ), y SG (RR 0.69;  $p=0.01$ ), sin embargo, entre estos dos esquemas de dosis densas (Doxorrubicina y Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel con dosis cada 3 o 2 semanas) no hubieron diferencias significativas en SLP y SG. La neutropenia fue menos frecuente en los pacientes que recibieron dosis densas (200). Además en un estudio randomizado que incluyó 3060 mujeres con cáncer de mama operado que recibieron Doxorrubicina y Ciclofosfamida por 4 cursos y otro grupo que recibió Doxorrubicina y Ciclofosfamida por 4 cursos seguidos de Paclitaxel por 4 cursos también, se

encontró que la adición de Paclitaxel a Doxorubicina y Ciclofosfamida redujo significativamente el riesgo para eventos de SLP en un 17%, sin embargo, la mejoría en la SG fue pequeña y no fue estadísticamente significativa (201).

41. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III CALGB 40101 (Alliance) comparó Doxorubicina y Ciclofosfamida (AC) versus Paclitaxel agente único como tratamiento adyuvante en 3871 pacientes con cáncer de mama con 0-3 ganglios positivos, donde el 85% de los pacientes presentó HER2 negativo y el 32% receptores hormonales negativos. Con una mediana de 6.1 años, se observó una SLR a favor de AC (HR 1.26) y SG a favor de AC (HR 1.27). La ventaja absoluta en la SLR a 5 años fue 3% (91% vs 88%) y 1% para la SG (95% vs 94%). La toxicidad hematológica fue más frecuente en pacientes tratados con AC, mientras que la neuropatía fue más frecuente en aquellos tratados con Paclitaxel. Este estudio no mostró la no inferioridad de Paclitaxel con AC (202).

42. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III evaluó 1016 pacientes con cáncer de mama EC I-III operable que recibieron 4 ciclos de Doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup> día 1) y Ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup> día 1) o Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> día 1) y Ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup> día 1) administrados cada 3 semanas como tratamiento adyuvante. La SLE a 5 años fue significativamente superior en el grupo que recibió Docetaxel y Ciclofosfamida comparado con Doxorubicina y Ciclofosfamida (86% vs 80%, respectivamente, HR 0.67, p=0.015). La tasa de SG fue 90% y 87%, respectivamente (HR 0.76, p=0.13). En el brazo de Docetaxel y Ciclofosfamida se presentan mialgias, artralgias, edema y neutropenia febril; náuseas y vómitos se presentaron en forma más frecuente en el brazo de Doxorubicina y Ciclofosfamida (203). De los resultados de este estudio se puede extrapolar la eficacia de Docetaxel y Ciclofosfamida en el escenario neoadyuvante.

43. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Docetaxel/Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III aleatorizó 1491 pacientes con cáncer de mama con compromiso ganglionar a recibir 6 ciclos de Docetaxel, Doxorubicina y Ciclofosfamida (TAC) o Fluorouracilo, Doxorubicina y Ciclofosfamida (FAC) en forma adyuvante, este estudio incluyó pacientes con diferentes fenotipos (75% con receptor hormonal positivo y 20% con HER2 positivo). Con una mediana de seguimiento de 55 meses, la SLE a 5 años fue 75% entre las 745 pacientes randomizadas a recibir TAC y 68% entre las 746 randomizadas a recibir FAC, representando un 28% en la reducción de riesgo de recurrencia (p=0.001) en el grupo de TAC. La SG a 5 años fue 87% y 81%, respectivamente. EL tratamiento con TAC resultó en una reducción del riesgo de muerte en 30% (p=0.008). La incidencia de neutropenia grado 3-4 fue 65.5% en grupo que recibió TAC y 49.3% en el grupo de FAC (p=0.05); no se presentaron muertes como resultado de alguna infección. Dos pacientes en cada grupo de tratamiento murieron durante el tratamiento. Se presentaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva y leucemia mieloide aguda en menos del 2%. La quimioterapia adyuvante con TAC comparado con FAC, mejoró significativamente las tasas de SG y SLE en pacientes operadas con cáncer de mama con compromiso ganglionar (204).

44. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento adyuvante con Ciclofosfamida/Metotrexate/5-Fluorouracilo como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Uno de los primeros regímenes usados como tratamiento adyuvante en cáncer de mama operado comprende Ciclofosfamida, Metotrexato y 5 - Fluorouracilo (CMF). 386 mujeres con cáncer de mama sometidas a mastectomía total fueron asignadas aleatoriamente para recibir o no quimioterapia adyuvante con CMF. Tras una mediana de seguimiento de 19,4 años, el grupo que recibió CMF tuvo mejores tasas de SLP (RR 0.65,  $p < 0,001$ ) y SG (RR 0.76,  $p = 0.03$ ) (205).

45. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento adyuvante con Epirrubicina/Ciclofosfamida como una opción de tratamiento de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III, que tuvo el objetivo de comparar la dosis completa de Epirrubicina y Ciclofosfamida con Ciclofosfamida, Metotrexato y 5 - Fluorouracilo (CMF: Ciclofosfamida 100 mg / m<sup>2</sup> por vía oral en los días 1 a 14, Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> EV y 5 - Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> EV en los días 1 y 8 cada 4 semanas) y con dosis moderada de Epirrubicina, Ciclofosfamida (EC: Epirrubicina 60 mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>; día 1 cada 3 semanas) por 24 semanas en forma adyuvante en pacientes portadoras con cáncer de mama operadas ganglios positivos. Después de 4 años de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre EC dosis completa y CMF. EC dosis completa fue más eficaz que EC a dosis moderada (SLE: HR 0,73,  $p = 0,04$ ) (206).

- **Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo**

46. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor  $\leq 0.5$  cm, pN0, se **recomienda** terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2B, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se ha demostrado que la mayoría de los casos de cáncer de mama receptores hormonales positivos con un tumor  $< 1$  cm, y todos los cánceres con tumores  $< 0,5$  cm, tienen un buen pronóstico con la terapia endocrina sola, y no suelen requerir quimioterapia adyuvante. En el otro extremo del espectro de riesgo, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama con tumores  $>$  de 0.5 cm con factores de alto riesgo, es en quienes se justifica la quimioterapia adyuvante debido al riesgo de recurrencia y los beneficios en tasas de supervivencia y respuesta del tratamiento con quimioterapia (207,208).

47. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor  $> 0.5$  cm y pN0 o pN1mi que no cuente con una plataforma genética, **se recomienda** terapia endocrina adyuvante o quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Después del tratamiento quirúrgico, la terapia sistémica adyuvante debe ser considerada. La decisión generalmente es basada en el riesgo de recurrencia de y la sensibilidad supuesta a cada tipo de tratamiento (Receptores hormonales y el estado del HER2). El metaanálisis EBCTG, que reunió 194 estudios randomizados sobre quimioterapia adyuvante (la mayor parte de los estudios administraron CMF o FEC) o terapia endocrina hormonal (Tamoxifeno o supresión ovárica), ningún estudio incluyó Taxanos, Trastuzumab o inhibidores

de Aromatasa modernos. Seis meses de tratamiento de quimioterapia redujo la tasa de muerte por cáncer de mama en 38% en mujeres menores de 50 años y en cerca del 20% en aquellas entre 50-69 años, independientemente del uso de Tamoxifeno y el estado de receptor de estrógeno, compromiso nodal y otras características del tumor. En pacientes con tumores con expresión hormonal las tasas anuales de mortalidad por cáncer de mama son similares durante los años 0-4 y 5-14; así como proporcional a la reducción en aquellas con Tamoxifeno por 5 años, así la reducción acumulada en la mortalidad fue más del doble a los 15 años que a los 5 años del diagnóstico (209). Por otro lado, diversos algoritmos han sido diseñados para estimar el riesgo de recurrencia y están validadas en un modelo informático. Además, hay plataformas basadas en el análisis de genes que pueden predecir el pronóstico en base a el riesgo de recurrencia a distancia, recurrencia local o sobrevida y así evitar el sobre tratamiento en pacientes con bajo riesgo o en no respondedores. Basado en este beneficio del tratamiento adyuvante mostrado en el metaanálisis EBCTG en pacientes con cáncer de mama con diferentes características y de no contar con alguna plataforma genética que sustente la no administración de tratamiento sistémico adyuvante, la administración de la misma está indicada.

48. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 o pN1mi con un score de recurrencia bajo (<18) según OncotypeDx, **se recomienda** terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo TAILORx fue diseñado para determinar si un test que incluye la expresión de un grupo de genes que están asociados con el riesgo de recurrencia en cáncer de mama temprano podría usarse para asignar el tratamiento más apropiado y efectivo. Este estudio incluyó más de 10 000 mujeres con cáncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo sin compromiso axilar con tumor de 1.1 cm - 5 cm (o 0.6 - 1 cm en su mayor dimensión de grado alto o intermedio). 16% de las mujeres obtuvieron un score de recurrencia bajo (0 a 10) y recibieron terapia hormonal sola, 68% un score de recurrencia intermedio (11 a 25) y fueron asignadas al azar para recibir terapia hormonal sola o terapia hormonal más quimioterapia adyuvante; y las mujeres con los scores más altos (25 a más) fueron asignadas para recibir terapia hormonal más quimioterapia adyuvante. Los rangos utilizados para definir el riesgo en TAILORx son diferentes de los utilizados tradicionalmente en otros estudios, donde el bajo riesgo se define como una puntuación inferior a 18, el riesgo intermedio es de 18 a 30 y el riesgo alto es 31 o superior, sin embargo los umbrales utilizados en TAILORx se eligieron para minimizar el potencial del infratratamiento. Más de 1,600 mujeres tuvieron un score de bajo riesgo y recibieron terapia hormonal que consistía en un Inhibidor de Aromatasa (60% de las pacientes), Tamoxifeno (33% de las pacientes), Tamoxifeno seguido de inhibidor de Aromatasa (1%) o tratamientos de supresión de la función ovárica (3%). A los 5 años, el 93.8% de las mujeres con score bajo no tenían enfermedad, el 99.3% no tenían recaídas a distancia y el 98% seguían vivas, el riesgo de recurrencia fue inferior al 2% a los 5 años (210). Estos resultados respaldan el uso del OncotypeDx, para identificar el grupo de pacientes de bajo riesgo en el cual se pueda prescindir de quimioterapia adyuvante.

49. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 o pN1mi con un score de recurrencia intermedio (18 - 30) según OncotypeDx, **se sugiere** terapia endocrina adyuvante o quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio evaluó en forma prospectiva los resultados de RT-PCR de 21 genes de muestras de parafina de pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar tratadas con Tamoxifeno del estudio NSABP B14 y los correlacionó con la tasa recurrencia a distancia. La proporción de pacientes categorizados de bajo (Puntuación<18), intermedio (18-30) o alto riesgo (≥31) por RT-PCR fue 51%, 22% y 27%, respectivamente. La

tasa de recurrencia a distancia en pacientes de riesgo intermedio fue 14.3%. La tasa de recurrencia en el grupo de bajo de riesgo fue significativamente menor que en el grupo de alto riesgo ( $p < 0.001$ ). En el análisis multivariado, la puntuación de recurrencia fue predictor independiente de la edad y del tamaño tumoral. La puntuación de recurrencia también predijo la sobrevida global ( $p < 0.001$ ) (73). Un estudio que analizó los tumores de pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar que recibieron en forma randomizada Tamoxifeno o Tamoxifeno y quimioterapia del estudio NSABP B20. De un total de 651 pacientes, 227 fueron randomizados a Tamoxifeno y 424 fueron asignados a Tamoxifeno más quimioterapia. El test de interacción entre el tratamiento de quimioterapia y la puntuación de recurrencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0.038$ ). Los pacientes de riesgo intermedio no mostraron un gran beneficio con la quimioterapia pero la incertidumbre en la estimación no puede excluir un beneficio clínicamente importante (211).

50. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor  $> 0.5$  cm y pN0 o pN1mi con un score de recurrencia alto ( $\geq 30$ ) según OncotypeDx, **se recomienda** quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Entre las plataformas genéticas con las que se cuenta actualmente, OncotypeDx de 21 genes, ha demostrado predecir de forma óptima el beneficio de la quimioterapia y el pronóstico de recurrencia con el uso de terapia endocrina sólo en mujeres con cáncer de mama receptores hormonales positivos con una afectación ganglionar limitada o nula. Por tanto, si al usarse este score de recurrencia, la puntuación es alta el beneficio de la quimioterapia es substancial (212). Un estudio evaluó en forma prospectiva los resultados de RT-PCR de 21 genes de muestras de parafina de pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar tratadas con Tamoxifeno del estudio NSABP B14 y los correlacionó con la tasa recurrencia a distancia. La proporción de pacientes categorizados de bajo (puntuación  $< 18$ ), intermedio (18-30) o alto riesgo ( $\geq 31$ ) por RT-PCR fue 51%, 22% y 27%, respectivamente. La tasa de recurrencia a distancia en pacientes de riesgo intermedio fue 14.3%. La tasa de recurrencia en el grupo de bajo de riesgo fue significativamente menor que en el grupo de alto riesgo ( $p < 0.001$ ) (73).

51. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con compromiso ganglionar  $\geq$  pN1, **se sugiere** quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar la asociación entre la puntuación de recurrencia con la SLE, en el grupo de pacientes tratadas con Tamoxifeno o quimioterapia Tamoxifeno del estudio fase III SWOG-8814 que incluyó mujeres con cáncer de mama postmenopáusicas con compromiso ganglionar receptor de estrógeno positivo. La puntuación de recurrencia fue un factor pronóstico en el grupo tratado solo con Tamoxifeno (HR 2.64, IC 95% 1.33-5.27,  $p = 0.006$ ). No se encontró beneficio sobre la sobrevida libre de recurrencia de la quimioterapia en pacientes con puntuación baja ( $< 18$ ) (HR 1.02, IC 95% 0.54-1.93,  $p = 0.97$ ), pero si en aquellos con puntuación alta ( $\geq 31$ ) (HR 0.59, IC 95% 0.35-1.01,  $p = 0.033$ ) después de ajustar el número de ganglios positivos. Por estos resultados, la puntuación de recurrencia es un factor pronóstico en los pacientes tratados con Tamoxifeno con ganglio positivos y predice en forma significativa el beneficio de la quimioterapia en tumores con alta puntuación. Un puntaje bajo identifica mujeres que podrían no beneficiarse de tratamiento con quimioterapia a pesar de tener ganglios positivos (213). Por otro lado, la presencia de compromiso ganglionar independiente de un tamaño tumoral pequeño, justifica el uso de quimioterapia sistémica previo a la terapia endocrina, ya que ha demostrado disminuir las tasas de recurrencia y prolongar las tasas de sobrevida, evidenciado en ensayos de tratamiento sistémico adyuvante realizado en pacientes portadoras de cáncer de mama con ganglios axilares positivos (214,215).

52. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un metaanálisis colaborativo de 20 estudios randomizados que incluyeron 21 457 pacientes con cáncer de mama temprano operado, de ellos un grupo recibió 5 años de Tamoxifeno como adyuvancia y el otro no lo recibió. De los 10,645 pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos y que recibieron Tamoxifeno por 5 años, se observó una reducción significativa en la tasa de recurrencia a los 10 años (RR 0.53 durante los años 0-4, RR 0.68 durante los años 5-9 ambos). La mortalidad por cáncer de mama se redujo en tercio durante los primeros 15 años (RR 0.71 durante los años 0-4, RR 0.66 durante los años 5-9 y RR: 0.68 durante los años 10-14). Sin embargo, en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales negativos, el Tamoxifeno tuvo poco o ningún efecto en la recurrencia de enfermedad y en la mortalidad. (216)

53. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno o Inhibidor de aromatasa por 5 años más supresión ovárica (análogos GnRH o LHRH) o ablación ovárica (quirúrgica) como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, AUGÉ) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En mujeres con cáncer de mama receptores hormonales positivos, el Tamoxifeno adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia en 39% y el riesgo de muerte en 31% independiente del uso de quimioterapia, la edad del paciente, estado de menopausia o el compromiso ganglionar (209). En pacientes que tiene indicado recibir quimioterapia y Tamoxifeno, la quimioterapia debe ser dada en primer lugar y posteriormente el Tamoxifeno (217). Un metaanálisis de 20 estudios (n=21 457) que incluyó mujeres con cáncer de mama temprano que recibieron o no, Tamoxifeno adyuvante. Aquellas con receptor hormonal positivo (10 645) que recibieron Tamoxifeno por 5 años redujo sustancialmente la tasa de recurrencia local hasta los primeros 10 años (RR 0.53 durante los primeros 0-4 años y RR 0.68 en los 5-9 años; p=0.00001) pero durante los años 10-14 (RR 0.97), sugiriendo pérdida del efecto posterior a los 10 años. En pacientes con receptor de estrógeno positivo, el RR fue independiente fue independiente del receptor de progesterona, edad, estado ganglionar o el uso de quimioterapia. La mortalidad por cáncer de mama se redujo un tercio en los primeros 15 años (RR 0.71 durante los primeros 0-4 años, RR 0.66 en los 5-9 años y RR 0.68 durante los primeros 10-14 años; p <0.0001). En general, la mortalidad no relacionada a cáncer de mama fue ligeramente afectada, a pesar de un pequeño incremento absoluto en la tasa de mortalidad por cancer de utero y tromboembólico (Ambos solo en mujeres mayores de 55 años), la mortalidad por todas las causas se redujo sustancialmente (218). El NCCN recomienda Tamoxifeno con o sin supresión ovárica en pacientes premenopáusicas al diagnóstico. la ablación ovárica puede ser conseguida mediante ooforectomía quirúrgica o mediante radioterapia. La supresión ovárica puede ser realizada mediante la aplicación de agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) que provoca la supresión de la hormona luteinizante y de la hormona liberadora de la hormona folículo estimulante (FSH) por la pituitaria y reducción en la producción de estrógenos. Por otro lado, también hay evidencia que sugiere que la ablación/supresión ovárica es mayor en mujeres premenopáusicas (219–221). El estudio fase III TEXT and SOFT, aleatorizó mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptor hormonal positivo a recibir Exemestane y supresión ovárica o Tamoxifeno y supresión ovárica por 5 años (la supresión ovárica fue lograda con agonistas de la LHRH como Triptorelina, ooforectomía o radioterapia). Después de de una mediana de seguimiento de 68 meses, la SLE a 5 años fue 91.1% en el grupo de Exemestano y SO y 83 % en el grupo de Tamoxifeno y SO. La tasa de

sobrevida libre de cáncer de mama a 5 años fue 92.8% en grupo de Exemestano y SO, comparado con 88.8% en grupo de Tamoxifeno y SO. La SG no difirió entre ambos grupos en forma significativa. Lo es eventos adversos grado 3-4 fueron reportados en 30.6% en el grupo de Exemestano y SO y 29.4% en aquellos con Tamoxifeno y SO. Este estudio concluyó, que en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano, el tratamiento adyuvante con Exemestano y SO; así como, Tamoxifeno y SO, reducen en forma significativa el riesgo de recurrencia (222). Basado en los resultados del estudio SOFT and TEXT, NCCN incluyó la recomendación de la administración de inhibidor de aromatasas y SO por 5 años, como terapia endocrina adyuvante como una opción en pacientes mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos con alto riesgo de recurrencia (mujer joven, alto grado tumoral y compromiso ganglionar)

54. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, AUGE) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el ensayo aleatorizado ATLAS, casi 7000 mujeres pre y post menopáusicas fueron asignadas al azar a 5 ó 10 años de tamoxifeno. El tratamiento extendido se asoció con la reducción del riesgo de recurrencia (18 versus 20,8%, respectivamente, RR 0,84, IC del 95%: 0,76-0,94) y con la reducción de la mortalidad por cáncer de mama (9,7 frente a 11,5%, respectivamente). También hubo disminución en la incidencia de cáncer de mama contralateral (223). De la misma manera, el ensayo aleatorizado aTTom demostró la reducción de la recurrencia del cáncer de mama (580/3468 frente a 672/3485,  $p=0.003$ ) y esta reducción fue dependiente del tiempo: razón de tasas de 0,99 cuando las pacientes recibieron tamoxifeno por 5 a 6 años (IC del 95%: 0.86-1.15), 0,84 (0.73-0.95) por 7 a 9 años, y 0,75 (0.66-0.86) por más de 9 años. El tratamiento extendido con tamoxifeno también redujo la mortalidad por cáncer de mama (392 frente a 443 muertes después de la recurrencia,  $p=0.05$ ), razón de tasas de 1.03 (0.84-1.27) cuando las pacientes recibieron tamoxifeno por 5 a 9 años y 0,77 (0,64-0,92) por más de 9 años (224). En estos estudios, el tamoxifeno extendido aumentó la incidencia de cáncer de endometrio y tromboembolismo pulmonar, pero redujo la tasa de cardiopatía isquémica. La combinación de los resultados de los estudios ATLAS y aTTom mejoró la significancia estadística en cuanto a la recurrencia ( $p<0.0001$ ), la mortalidad ( $p=0.002$ ) y la sobrevida global ( $p=0.005$ ) en pacientes con cáncer de mama temprano.

55. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas que no toleren terapia endocrina, **se sugiere** supresión ovárica quirúrgica o agonistas LHRH como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El metaanálisis de estudios randomizados que incluyó 11906 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos. Se observó, que cuando se utilizó solo el tratamiento sistémico adyuvante, los agonistas de la LHRH no redujeron en forma significativa la tasa de recurrencia (Reducción relativa de riesgo 28.4%, IC 95% consistente con una reducción de 50.5% a 3.5%,  $p=0.49$ ) o muerte posterior a la recurrencia (17.8%, reducción de 52.8% a 42.9%,  $p=0.49$ ) en pacientes con receptores hormonales positivos. Cuando se añadió agonistas de LHRH a Tamoxifeno, quimioterapia o ambos, la recurrencia se redujo en 12.7% (2.4-2.19,  $p=0.02$ ) y muerte después en 15.1% (1.8-26.7,  $p=0.03$ ). Los agonistas de la LHRH mostraron similar eficacia a la quimioterapia en la reducción de la recurrencia y muerte después de la recurrencia. Ningún estudio evaluó un agonista de la LHRH versus quimioterapia con Tamoxifeno en ambos brazos, los agonistas de LHRH, no tuvieron efecto alguno en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos. En conclusión, los agonistas de la LHRH, son una clase de agentes eficaces en el

tratamiento de pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos (225). Estudios en mujeres premenopáusicas que compararon ablación o supresión ovárica versus solo quimioterapia (Ciclofosfamida, Metotrexato y 5 - Fluorouracilo), generalmente demuestran similar eficacia antitumoral en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos; mientras que en pacientes con receptores hormonales negativos, la quimioterapia mostró mayor eficacia.

56. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa por 5 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un metanálisis que utilizó datos de 32.000 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales positivos que recibieron endocrinoterapia, se realizó un análisis de 9885 pacientes a las que se asignaron aleatoriamente un curso de 5 años de un Inhibidor de aromatasa o Tamoxifeno y se obtuvo como resultado una reducción de la recurrencia del cáncer de mama a los 0 a 1 años (RR 0.64, IC 95%: 0.52-0.78) y a los 2 a 4 años (RR 0.80, IC 95%: 0.68-0.93). No hubo mayor impacto en las tasas de recurrencia después del período de tratamiento de 5 años (226). Los inhibidores de aromatasa tienen una eficacia similar, por lo que, ninguno de ellos es preferido sobre el otro. En el estudio fase III NCIC CTG MA.27 más de 7500 mujeres fueron asignadas aleatoriamente a Exemestano o Anastrozol, luego de una mediana de seguimiento de 4 años, no hubo ninguna diferencia en SLE o SG. Cabe destacar que 32% y 29% suspendieron el Exemestano y el Anastrozol, respectivamente, como resultado de eventos adversos, enfermedad concomitante o rechazo al estudio (227).

57. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III, MA.17R, incluyó 1918 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos que fueron aleatorizadas a recibir Letrozol adyuvante versus placebo (las pacientes recibieron inhibidor de aromatasa por 4.5-6 años fueron aleatorizadas a recibir Letrozol 2.5 mg diario o placebo por 5 años). Se incluyeron 1918 mujeres, después de una mediana de seguimiento de 6.3 años, se presentaron 165 eventos de recurrencia de enfermedad o cáncer de mama contralateral y 200 muertes. La SLE a 5 años fue 95% en el grupo de pacientes que recibió hormonoterapia extendida y 91 % en el grupo de placebo (HR 0.66, p=0.01). La tasa de SG a 5 años fue 93% con Letrozol y 94% en el grupo placebo (HR 0.9, p=0.83). La tasa de incidencia anual de cáncer de mama contralateral en el grupo de Letrozol fue 0.21% y en el grupo placebo fue 0.49% (HR 0.42, p=0.007). Los efectos adversos relacionados al sistema óseo fueron más frecuentes en los que recibieron Letrozol que en placebo, incluyendo una alta incidencia de dolor óseo, fracturas óseas y desarrollo de osteoporosis. No se encontró diferencia significativa entre Letrozol y placebo, respecto a las escalas de calidad de vida. Este estudio concluyó que la terapia endocrina extendida a 10 años, resultó en una alta tasa de SLE y una baja incidencia de cáncer de mama contralateral, pero no se observó diferencia en la tasa de SG (228). Sin embargo debemos considerar los resultados del estudio fase III SABCS-16, que incluyó 3484 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos que recibieron Anastrozol por 2 años o 5 años después de 5 años iniciales de terapia endocrina adyuvante (ya sea con Tamoxifeno o Inhibidores de aromatasa). El 78% de las mujeres en ambos brazos estuvieron sin evidencia de recurrencia, 757 pacientes experimentaron recurrencia (377 en el grupo de 2 años de tratamiento y 380 en mujeres en el grupo de 5 años). No se encontró diferencias en la SG o el tiempo al cáncer de mama contralateral. Las fracturas óseas fueron

más probables 3 a 5 años después de la randomización, sugiriendo que una mayor duración de tratamiento con Anastrozol puede ser un factor de riesgo para fracturas (229).

58. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa por 2 a 3 años y continuar Tamoxifeno hasta completar 5 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado BIG 1-98 que incluyó 8000 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano asignó al azar Tamoxifeno o Letrozol, o tratamiento secuencial con dos años de uno de estos fármacos seguido de tres años del otro. Luego de una mediana de seguimiento de 8.7 años, la monoterapia con Letrozol es significativamente mejor que el Tamoxifeno en cuanto a SLE HR 0.86 (0.78 - 0.96), SG HR 0.87 (0.77 - 0.99), Intervalo libre de recurrencia a distancia HR 0.86 (0.74 - 0.99) e Intervalo libre de cáncer de mama HR 0.86 (0.76-0.98). Luego de una mediana de seguimiento de 8 años desde la aleatorización, no hubo diferencias estadísticamente significativas para ninguna secuencia en comparación con la monoterapia con Letrozol. Según el análisis por intención a tratar a 8 años, la SLE para la monoterapia con letrozol, el Letrozol seguido de Tamoxifeno y el Tamoxifeno seguido de Letrozol fueron 78,6%, 77,8%, 77,3% respectivamente; la SG 87.5%, 87.7%, 85.9%, el Intervalo libre de recurrencia a distancia 89.9%, 88.7%, 88.1% y el Intervalo libre de cáncer de mama 86.1%, 85.3%, 84.3%. Mientras que los resultados fueron mejores para letrozol en comparación con la monoterapia con Tamoxifeno, no hubo diferencias significativas en la SLE o en general entre las terapias secuenciales y la monoterapia con letrozol. Estos datos sostienen que el mayor riesgo de recurrencia de cáncer de mama se da dentro de los primeros años después del diagnóstico inicial y que la inhibición de la aromatasa, es preferible al Tamoxifeno durante ese tiempo. Sin embargo, una vez que los pacientes se han mantenido libres de enfermedad durante algunos años, el cambio al Tamoxifeno es igualmente eficaz para la continuación del tratamiento del Inhibidor de aromatasa (230).

59. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 2 a 3 años y continuar Inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III ARNO 95, realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos operadas que tuvo por objetivo evaluar el beneficio de la rotación a Anastrozol después de 2 años de tratamiento con Tamoxifeno comparado con una terapia continua con Tamoxifeno por 5 años. Los pacientes que fueron cambiados a recibir Anastrozol mostraron una reducción significativa del riesgo de recurrencia (HR 0.66, IC 95%, 0.44-1.00,  $p=0.049$ ) y mayor SG (HR 0.53, IC 95%, 0.28-0.99,  $p=0.045$ ) comparado con aquellos que recibieron Tamoxifeno en forma continua. Pocos pacientes de los que recibieron a Anastrozol reportaron efectos adversos severos (22.7% vs 30.8%) comparado con aquellos que recibieron Tamoxifeno en forma continua, principalmente debido a eventos endometriales en el grupo de Tamoxifeno. El perfil de toxicidad con Anastrozol fue consistente con reportes previos. Otro estudio fase III Intergroup Exemestane Study evaluó 4724 mujeres posmenopáusicas en tratamiento con Tamoxifeno por 2 o 3 años que fueron aleatorizadas a recibir Exemestano o continuar con Tamoxifeno hasta completar 5 años. Después de una mediana de seguimiento de 55.7 meses, la SLE fue a favor de Exemestano (HR 0.76, IC 95%, 0.66-0.88,  $p=0.0001$ ), con un beneficio absoluto de 3.3% al final del tratamiento; así también, se observó un beneficio discreto en la SG (HR 0.83, IC 95%, 0.69-1.00,  $p=0.05$ ) solo en aquellas con receptor de estrógeno positivo (231).

60. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 2 a 3 años y continuar Inhibidor de aromatasa por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un metanálisis que utilizó datos de 32.000 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales positivos que recibieron endocrinoterapia, se realizó un análisis de 11,789 pacientes que recibieron Tamoxifeno solo por 5 años versus un curso corto de Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de un Inhibidor de aromatasa por 5 años más; éste cambio en el tratamiento produjo una reducción en la recurrencia del cáncer de mama durante los 2 a 4 años (RR 0,56, IC del 95%: 0,46-0,67), sin más efectos sobre la recurrencia más allá del período de tratamiento y de la misma manera disminuyó la mortalidad (RR 0,84, IC del 95%: 0,72-0,96) (226).

61. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, se recomienda tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Inhibidor de aromatasa por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III NCIC CTG MA.17. tuvo por objetivo determinar si la terapia endocrina adyuvante extendida con inhibidor de aromatasa (Letrozol) después de Tamoxifeno reduce la tasa de recurrencia en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales. Una vez completado 5 años de Tamoxifeno, los pacientes fueron randomizados a recibir Letrozol por 5 años o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 30 meses, las mujeres del grupo de Letrozol presentaron una SLE (HR 0.58, IC 95%, 0.45-0.76, p=0.001) y SLE a distancia (HR 0.60, IC 95%, 0.43-0.84, p=0.002) significativamente mejor que placebo. La SG fue similar en ambos brazos (HR 0.82, IC 95%, 0.57-1.19, p=0.3). Sin embargo, en pacientes con ganglios positivos, la SG fue estadísticamente mejor con Letrozol (HR 0.61, IC 95%, 0.38-0.98, p=0.04). La incidencia de cáncer de mama contralateral fue menor en aquellas que recibieron Letrozol, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las mujeres que recibieron Letrozol experimentaron más efectos hormonales que en el grupo placebo, pero la incidencia de fractura ósea y eventos cardiovasculares fueron los mismos (232).

62. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Tamoxifeno por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Después de 5 años de Tamoxifeno, continuar con Tamoxifeno o cambiar a un Inhibidor de aromatasa durante 5 años adicionales es eficaz para reducir las probabilidades de recurrencia a distancia. En el ensayo aleatorizado ATLAS, casi 7000 mujeres pre y post menopáusicas fueron asignadas al azar a 5 ó 10 años de Tamoxifeno. El tratamiento extendido se asoció con la reducción del riesgo de recurrencia (18 versus 20,8%, respectivamente, RR 0,84, IC del 95%: 0,76-0,94) y con la reducción de la mortalidad por cáncer de mama (9,7 frente a 11,5%, respectivamente). También hubo disminución en la incidencia de cáncer de mama contralateral (223). De la misma manera, el ensayo aleatorizado aTTom demostró la reducción de la recurrencia del cáncer de mama (580/3468 frente a 672/3485, p=0.003) y esta reducción fue dependiente del tiempo: razón de tasas de 0,99 cuando las pacientes recibieron Tamoxifeno por 5 a 6 años (IC del 95%: 0.86-1.15), 0.84 (0.73-0.95) por 7 a 9 años, y 0.75 (0.66-0.86) por más de 9 años. El tratamiento extendido con Tamoxifeno también

redujo la mortalidad por cáncer de mama (392 frente a 443 muertes después de la recurrencia,  $p=0.05$ ), razón de tasas de 1.03 (0.84-1.27) cuando las pacientes recibieron Tamoxifeno por 5 a 9 años y 0,77 (0,64-0,92) por más de 9 años (224). En estos estudios, el Tamoxifeno extendido aumentó la incidencia de cáncer de endometrio y tromboembolismo pulmonar, pero redujo la tasa de cardiopatía isquémica. La combinación de los resultados de los estudios ATLAS y aTTom mejoró la significancia estadística en cuanto a la recurrencia ( $p<0.0001$ ), la mortalidad ( $p=0.002$ ) y la sobrevida global ( $p=0.005$ ) en pacientes con cáncer de mama temprano.

63. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con rechazo o intolerancia a Inhibidor de aromatasa, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III ATLAS evaluó 2894 mujeres pre y posmenopausicas con cáncer de mama temprano que completaron 5 años de tratamiento con Tamoxifeno y fueron randomizadas a recibir Tamoxifeno hasta por 10 años o parar a los 5 años. En las pacientes con receptor de estrógeno positivo asignadas a recibir Tamoxifeno continuo tuvieron una reducción en el riesgo de recurrencia (617 recurrencia en 3428 mujeres en Tamoxifeno continuo vs 711/3418 controles,  $p=0.002$ ), reducción en riesgo de mortalidad por cáncer de mama (331 muertes versus 397 muertes,  $p=0.01$ ) y reducción en la mortalidad general (639 muertes vs 722 muertes,  $p=0.01$ ). La reducción en los resultados adversos fueron menos marcadas después de los 10 años en el riesgo de recurrencia (RR 0.90 durante los 5-9 años y 0.75 en los años posteriores) y en el riesgo de muerte por cáncer de mama (RR 0.97 durante los 5-9 años y 0.71 en los años posteriores). El riesgo acumulado de recurrencia durante los 5-14 años fue 21.4% en las mujeres en tratamiento continuo y 25.1% en el grupo control; la mortalidad por cáncer de mama durante los 5-14 años fue 12.2% en el grupo de tratamiento continuo versus 15% en el grupo control (reducción de riesgo de 2.8%) (233). Este estudio muestra el efecto favorable de Tamoxifeno adyuvante en mujeres con diversos estados hormonales, sin embargo la evidencia ha mostrado que en pacientes posmenopáusicas, el Inhibidor de aromatasa muestra mayor eficacia: por lo que Tamoxifeno en este grupo de pacientes solo se recomienda en escenarios muy específicos.

64. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con rechazo o intolerancia a Inhibidor de aromatasa, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Aunque los Inhibidores de aromatasa son generalmente bien tolerados, los efectos secundarios pueden limitar la adherencia a un grupo de mujeres (234). Los Inhibidores de aromatasa se asocian a efectos secundarios musculoesqueléticos como el síndrome del túnel carpiano y el síndrome musculoesquelético asociado a Inhibidores de aromatasa y son responsables de la interrupción del tratamiento en el 10 al 20 % de los pacientes (235). Debido a que los Inhibidores de aromatasa bloquean la producción periférica de estrógenos, las mujeres tienen un mayor riesgo de presentar síntomas vaginales y disfunción sexual (236). Las mujeres con Inhibidores de aromatasa reportan tasas más altas de problemas cognitivos en comparación con las mujeres con cáncer de mama que no se les administró terapia endocrina (236,237). En comparación con el Tamoxifeno, el Inhibidor de aromatasa también está asociado con un mayor riesgo de osteoporosis, fracturas, enfermedades cardiovasculares, e hipercolesterolemia. Por el contrario, se asocian con un menor riesgo de trombosis venosa y cáncer de endometrio (238). Los estudios randomizados ATLAS y aTTom involucraron pacientes pre y posmenopáusicas que recibieron 5 años de terapia con tamoxifeno y evaluaron la continuación de tamoxifeno hasta 10 años, encontrando una disminución estadísticamente significativa del riesgo de recurrencia y de la mortalidad (223) (224). Es por

todo ello que la terapia endocrina extendida con Tamoxifeno en este grupo de pacientes es una opción de manejo.

### C. Cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos EC IIIA)

#### i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado

65. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ( $> cT3$  y/o  $N > 1$ ) expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínico - radiológica parcial o completa, **se recomienda** mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Cuando la terapia sistémica es utilizada para mejorar la probabilidad de conservar la mama, el plan de tratamiento debería considerar el objetivo de obtener márgenes quirúrgicos limpios, los cuales no siempre pueden ser obtenidos con la cirugía conservadora y debe optarse por la mastectomía con o sin reconstrucción mamaria (239). Por otro lado, el consenso canadiense de cáncer de mama localmente avanzado (COLAB) en el 2011, recomendó la colocación de clips en el momento del diagnóstico con el objetivo de marcar la ubicación del tumor y que debe ser estándar en el manejo de la paciente que vana recibir tratamiento neoadyuvante (240). El estudio fase III NSABP B-18, tuvo por objetivo determinar si la administración de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía mejoraba la SLE respecto a cirugía seguido de quimioterapia adyuvante y uno de los objetivos secundarios fue comparar la tasa de cirugía conservadora y la tasa de recurrencia ipsilateral en los dos grupos de tratamiento. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la SG y en la SLE. La SG a 9 años fue 70% en el grupo quimioterapia adyuvante y 69% en grupo de tratamiento neoadyuvante ( $p=0.8$ ), La SLE fue 53% en el grupo de pacientes con tratamiento adyuvante y 55% en grupo de tratamiento neoadyuvante ( $p=0.5$ ). Se encontró una correlación significativa entre la respuesta al tratamiento neoadyuvante y los resultados, esta correlación presentó mayor fuerza a mayor seguimiento. Los pacientes asignados a quimioterapia neoadyuvante tuvieron mayor tasa de cirugías conservadoras que aquellas que fueron operadas en forma primaria, aunque la tasa de recurrencia fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento neoadyuvante (10.7% vs 7.6%) (241). Un estudio retrospectivo que analizó 751 pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante y cirugía conservadora de mama, mostró que la respuesta patológica varió según subtipos, la tasa de SLR a 5 años para todos los pacientes fue 95.4%, la tasa de SLR fue 98.6% vs 89.9% en los pacientes con o sin respuesta patológica completa, respectivamente. Este estudio concluyó que los pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante y cirugía conservadora tienen excelente SLR a 5 años y que esta es afectada según el tipo molecular (242). El NCCN propone estas dos alternativas de manejo quirúrgico para este escenario, ya que ambos abordajes tienen igual riesgo de recurrencia observado y requieren radioterapia adicional para optimizar el control locorregional.

66. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sin evidencia clínica o radiológica de compromiso ganglionar previo al tratamiento neoadyuvante o en aquellas pacientes con biopsia negativa de alguna lesión axilar sospechosa, **se recomienda** realizar biopsia de al menos 2 ganglios centinela posterior al tratamiento neoadyuvante. **(Categoría 3, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La biopsia del ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, es aún discutible. En un metanálisis de 72 estudios prospectivos y retrospectivos que incluyeron 7451 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en quienes se realizaron biopsias del ganglio centinela (BGC) posterior a la neoadyuvancia (QNA); se encontró que la tasa de identificación del ganglio centinela fue de 89.6% y la tasa de falsos negativos fue de 14.2% (243). Un estudio prospectivo,

multicéntrico SENTINA que incluyó mujeres con cáncer de mama que recibieron QNA, comparó 4 brazos (A: paciente con ganglio clínicamente negativo, ganglio negativo por BGC seguido de QNA; B: paciente con ganglio clínicamente negativo, ganglio positivo por BGC seguido de QNA y disección radical axilar (DRA) con BGC; C: pacientes con ganglio clínicamente positivo seguido de QNA, conversión a ganglio clínicamente negativo y DRA con BGC; D: pacientes con ganglio clínicamente positivo seguido de QNA, persistencia de ganglio clínicamente positivo y DRA) y se obtuvieron los siguientes resultados: de 1737 pacientes que recibieron tratamiento, 1022 mujeres se sometieron a BGC antes de la quimioterapia neoadyuvante (brazos A y B), con una tasa de detección de 99.1% (IC 95% 98.3 - 99, 1013 de 1022) En pacientes que se convirtieron después de la quimioterapia neoadyuvante de cN+ a ycN0 (brazo C), la tasa de detección fue 80.1% (IC 95% 76.6 - 83.2, 474 de 592) y la tasa de falsos negativos fue 14.2% (95% CI 9.9 - 19.4; 32 de 226). La tasa de falsos negativos fue del 24.3% para las mujeres a las que se les extirpó un ganglio y del 18.5% para las que tuvieron dos ganglios centinelas extirpados (brazo C). En pacientes que se sometieron a un segundo procedimiento de BGC después de quimioterapia neoadyuvante (brazo B), la tasa de detección fue 60,8% (IC del 95%, 55.6 - 15.69, 219 de 360) y la tasa de falsos negativo fue 51.6% (IC 95% 38.7- 64.2; 33 de 64). (244) Por tanto, la BGC es un método confiable antes de la QNA, ya que después del tratamiento sistémico o la BGC inicial, el procedimiento tiene una tasa de detección más baja y una tasa de falsos negativos más alta en comparación con la BGC realizada antes de la QNA.

65. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y compromiso axilar clínico o radiológico (cN+) previo al tratamiento neoadyuvante, **se recomienda** disección radical de axila independiente de la respuesta alcanzada post quimioterapia neoadyuvante. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El panel de NCCN recomienda la disección radical axilar (DRA) en los niveles I y II cuando los pacientes tienen ganglios positivos en el momento del diagnóstico y este ha sido confirmado mediante biopsia con aguja fina o por biopsia core o cuando el ganglio centinela no ha sido identificado. La DRA requiere la evaluación de al menos 10 ganglios linfáticos para una evaluación más precisa de la axila (245,246). Por otro lado, la DRA puede incluir el nivel III, solo si existe enfermedad grosera en los ganglios del nivel II, la DRA debe incluir el tejido debajo de la vena axilar desde el borde lateral del músculo Latissimus dorsi hasta el borde medial del músculo pectoral menor (nivel I y II). Existe la necesidad de tratar la axila en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Dos estudios clínicos e NSABP-04 y el King-Cambridge publicados después de un seguimiento de 10 años, donde se comparó la DRA y RT vs el no tratamiento a la axila en pacientes con axila negativa. En ambos estudios, el tratamiento a la axila disminuyó significativamente la tasa de recurrencia (1.4% para DRA, 3.1% para RT y 14% para los que no recibieron tratamiento); sin embargo, no mejoró la SG. Por otro lado, en algunos escenarios se puede considerar realizar solo la biopsia y escisión del ganglio centinela en pacientes sin compromiso ganglionar posterior a la neoadyuvancia, aunque esto aún está en evaluación. El estudio de un solo brazo ACOSOG Z1071 que evaluó mujeres con cáncer de mama T0-4 N1-2 M0 que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posteriormente fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela y DRA. 525 pacientes con dos o más ganglios centinelas fueron removidos, sin evidencia de enfermedad en 215, representando una tasa de respuesta patológica completa de 41%. En 39 pacientes no se evidenció enfermedad en la biopsia de ganglio centinela pero si en la DRA, representando una tasa de falsos negativos de 12.6%. El estudio concluyó que en mujeres con cN1 que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que tuvieron 2 o más ganglios centinelas examinados, la tasa de falsos negativos no fue menor a 10%; por ello, los cambios en el enfoque y la selección del paciente que resulten en una mayor sensibilidad son necesarios para apoyar el uso de la escisión del ganglio centinela como alternativa a la DRA (247).

66. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con biopsia de ganglio centinela positivo posterior a la neoadyuvancia (ypN+), **se recomienda** disección radical de axila. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El panel de NCCN recomienda la disección radical axilar (DRA) en pacientes con biopsia del ganglio centinela luego de la neoadyuvancia y su sustento lo basa en los estudios en cáncer de mama temprano con ganglios positivos en biopsia del ganglio centinela. El estudio fase 3 ACSOG Z0011, de no inferioridad que evaluó 1900 mujeres con cáncer de mama T1-2 sin adenopatía palpable y 1 o 2 ganglios centinelas positivos sometidas a cirugía conservadora y radioterapia, aquellas con ganglio centinela positivo fueron randomizadas a DRA o no. La SG a 5 años fue 91.8% en aquellas sometidas a DRA 92.5% en aquellas que solo fueron sometidas a escisión del ganglio centinela y al SLP a 5 años fue 82.2% y 83.9%. El HR para la SG fue 0.79 y 0.87 después del ajuste por edad y terapia adyuvante. A pesar de que este estudio no mostró inferioridad en la sobrevida, no ha mostrado ser un abordaje más seguro que la DRA (135).

## ii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado

### a. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo

69. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ( $\geq$  cT2 y/o  $\geq$  cN1) HER2 positivo, **se recomienda** tratamiento neoadyuvante basado en el bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino como una opción de manejo (**Categoría 2A, NCCN**) (**Fuerte a favor**)

**Resumen de la evidencia:** Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que son candidatas a terapia neoadyuvante, se recomienda algún esquema basado en Trastuzumab. Quimioterapia y el bloqueo dual anti-HER2 con Trastuzumab y Pertuzumab ha mostrado una mejora significativa en la tasa de respuesta patológica completa cuando ha sido comparado con solo con quimioterapia y solo un agente anti HER2. El estudio fase II Neosphere evaluó en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado HER2 que recibieron 4 ciclos de Trastuzumab (8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas) más Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, escalando si es necesario a 100 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas (Grupo A) o Pertuzumab (dosis de inicio de 840 mg, seguido por 420 mg cada 3 semanas), Trastuzumab más Docetaxel (Grupo B) o Pertuzumab y Trastuzumab (Grupo de C) o Pertuzumab más Docetaxel (Grupo D). Los pacientes que recibieron Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel (Grupo B) tuvieron una mayor tasa de respuesta patológica en forma significativa (48.8%) comparado con Trastuzumab y Docetaxel (Grupo A) (29%). Veinte y tres de 96 (24%) que recibieron Pertuzumab más Docetaxel (Grupo D) presentaron respuesta patológica completa y 18 de 107 (16.8%) que recibió Pertuzumab y Trastuzumab (Grupo C). Los eventos adversos severos grado 3 o mayor fueron neutropenia (61 de 107 mujeres en el grupo A, 48 de 107 en el grupo B, 1 de 108 en el grupo C), 52 de 94 en el grupo D), neutropenia febril (8, 9, ninguno y 7, respectivamente) y leucopenia (13, 5, ninguno y 7, respectivamente). En conclusión, los pacientes que recibieron Pertuzumab y Trastuzumab más Docetaxel (Grupo B) tuvieron una mejor tasa de respuesta patológica completa comparado con aquellos que recibieron Trastuzumab más Docetaxel, sin una diferencia sustancial en la tolerabilidad. La combinación de Pertuzumab y Trastuzumab sin quimioterapia erradicaron el tumor en una proporción de mujeres y mostraron un buen perfil de seguridad (159).

70. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Débil a favor**)

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III TRAIN2 que incluyó 438 pacientes con cáncer de mama HER 2 positivos EC II y III randomizó a las pacientes a quimioterapia basada en antraciclinas (3 ciclos de 5 FU, Epirubicina y Ciclofosfamida seguido de Carboplatino y

Paclitaxel por 6 ciclos) versus no antraciclina (9 ciclos de Carboplatino y Paclitaxel), con Trastuzumab y Pertuzumab administrado cada 3 semanas en todos los ciclos de tratamiento. La tasa de pCR no difirió entre los grupos (67%, IC 95% 60-73 vs 68%, IC 95% 61-74,  $p=0.75$ ), pero las pacientes que recibieron antraciclinas presentaron mayor toxicidad grado 3 de neutropenia febril (11 vs 2%) y mayor toxicidad grado 2 en la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (29 vs 18%) (248). Debido a los efectos secundarios de las antraciclinas, actualmente se considera una buena opción la administración de un régimen basado en Carboplatino y taxano en este grupo de pacientes, sin embargo se requiere un seguimiento a largo plazo para confirmar estos resultados.

71. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, **se recomienda** tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio multicéntrico fase II TRYPHAENA evaluó 225 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que fueron randomizadas a recibir 6 ciclos de tratamiento neoadyuvante cada 3 semanas: Brazo A: Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida (FEC) más Trastuzumab y Paclitaxel x 3, seguido de Docetaxel más Trastuzumab más Paclitaxel x 3; Brazo B FEC X 3 seguido de Docetaxel más Trastuzumab más Paclitaxel x3; Brazo C: Docetaxel y Carboplatino más Trastuzumab y Paclitaxel x 6. Durante el tratamiento neoadyuvante, 2 pacientes (2.7%; Brazo B) experimentó disfunción ventricular izquierda y 11 pacientes (Brazo A: 5.6%, Brazo B: 5.3% u Brazo C: 3.9%) tuvieron una disminución en la fracción de eyección  $\geq 10\%$  a menos del 50%. La diarrea fue el evento adverso más frecuente. La tasa de respuesta patológica completa fue 61.1% en el Brazo A, 57.3% en el Brazo B y 66.2% en el Brazo C (161). Otro estudio fase II GETN (A)-1 que evaluó pacientes con cáncer de mama EC II/III HER2 positivo candidatas a mastectomía pero que desean conservar la mama recibieron Trastuzumab 4 mg/kg (día 1), seguido de 2 mg/kg semanal más Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y Carboplatino 6 AUC por 6 ciclos antes de cirugía. La mayoría de las pacientes presentaron tumores T2/T3 (10%) o compromiso ganglionar clínico N 1-2 (53%). El 95% de los pacientes obtuvieron respuesta patológica completa. el 64% de las pacientes logró una cirugía conservadora de mama. Un análisis central, según el estado del HER2 mostró una tasa de respuesta completa de 43% en aquellos que presentaron HER 2 3+ o un resultado de inmunofluorescencia positivo. El tratamiento en general fue bien tolerado, neutropenia grado 3-4 y la neutropenia febril fue poco frecuente (2%), 2 pacientes salieron del estudio tempranamente debido a una disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular (249).

72. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor).**

**Resumen de la evidencia:** En el ensayo fase II NeOAdjuvant Herceptin (NOAH), la adición de Trastuzumab cada tres semanas a un esquema en base a antraciclinas y taxanos, se asoció con un pCR del 38% en comparación con 19% con quimioterapia sola. Los pacientes asignados a Trastuzumab, después de la cirugía, completaron un año completo de tratamiento. El seguimiento a largo plazo (5.4 años) reveló una SLE superior con la adición de Trastuzumab (43% versus 58%, HR 0.64, IC del 95%: 0.544-0.930). De los pacientes que alcanzaron una pCR, los tratados con Trastuzumab tuvieron una SLE significativamente mejor que aquellos que no recibieron Trastuzumab (HR 0.29, 0.11-0.78), lo que demuestra la superioridad de la combinación terapéutica de quimioterapia y Trastuzumab en la erradicación de la enfermedad metastásica oculta, a pesar de una excelente respuesta locorregional (250).

73. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, **se sugiere**

tratamiento neoadyuvante con 5-Fluorouracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida seguido de Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio multicéntrico fase II TRYPHAENA evaluó 225 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que fueron randomizadas a recibir 6 ciclos de tratamiento neoadyuvante cada 3 semanas: Brazo A: Fluorouracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida (FEC) más Trastuzumab y Paclitaxel x 3, seguido de Docetaxel más Trastuzumab más Paclitaxel x 3; Brazo B FEC X 3 seguido de Docetaxel más Trastuzumab más Paclitaxel x3; Brazo C: Docetaxel y Carboplatino más Trastuzumab y Paclitaxel x 6. Durante el tratamiento neoadyuvante, 2 pacientes (2.7%; Brazo B) experimentó disfunción ventricular izquierda y 11 pacientes (Brazo A: 5.6%, Brazo B: 5.3% u Brazo C: 3.9%) tuvieron una disminución en la fracción de eyección  $\geq 10\%$  a menos del 50%. La diarrea fue el evento adverso más frecuente. La tasa de respuesta patológica completa fue 61.1% en el Brazo A, 57.3% en el Brazo B y 66.2% en el Brazo C (161).

74. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida seguido de Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Existen otras opciones de quimioterapia sin antraciclinas, menos intensas para los pacientes con cáncer de mama HER 2-positivo de riesgo bajo o intermedio, como el estadio clínico IIA con un tamaño tumoral menor de 3,5 cm en su mayor dimensión, en los que se desea una reducción del tamaño del tumor antes de la cirugía con un curso más corto de 12 semanas de tratamiento neoadyuvante consistente en Docetaxel y Ciclofosfamida cada 3 semanas durante 4 ciclos con Trastuzumab, basándose en su eficacia y tolerabilidad de esta dupla en la adyuvancia (251).

75. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo no candidatos a dosis intensas de Antraciclinas o Docetaxel o adultos mayores con mal estado funcional, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En pacientes no candidatos a dosis intensas con antraciclinas o Docetaxel, adultos mayores con debilitado estado funcional y en aquellos que experimentan declinación del estado funcional tras un ciclo de Docetaxel pueden recibir tratamiento neoadyuvante basado Paclitaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab, especialmente en pacientes con cáncer de mama EC I (T1N0) de bajo riesgo. Además, como se evidencio en el estudio TRYPHAENA los pacientes asignados al brazo de Pertuzumab y Trastuzumab también presentaron respuesta tumoral (161).

**b. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo**

76. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio NSABP B-18 fue diseñado para determinar si 4 ciclos de Doxorubicina y Ciclofosfamida (AC) mejoran la SLE y la SG en pacientes con cáncer de mama

tratados con quimioterapia neoadyuvante comparado con AC adyuvante. El estudio NSABP B-27 se diseñó para determinar el efecto de la adición de un taxano al AC neoadyuvante. Los resultados del estudio NSABP B-18 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en SLE y SG entre los dos grupos. Sin embargo, hubo tendencias a favor de la quimioterapia neoadyuvante. Los resultados del NSABP B-27 demostraron que la adición de un taxano a AC no tuvo un impacto significativo en la SLE, sin embargo el taxano agregado al AC en el tratamiento neoadyuvante aumentó significativamente la proporción de pacientes con respuestas patológicas completas (RPC) en comparación con AC preoperatoria sola (26% vs. 13%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). En ambos estudios, los pacientes que lograron una RPC continúan teniendo resultados de SLE y SG significativamente superiores en comparación con los pacientes que no la lograron (252).

77. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, se sugiere tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo evaluó 52 pacientes con cáncer de mama operable HER2 negativo, N0-1 que recibieron quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> por 4 ciclos cada 3 semanas. El 94.2% completó 4 cursos de quimioterapia. La tasa de respuesta patológica completa fue 16.3%. La tasa de respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama luminal A like, luminal B like y triple negativo fueron 0%, 4.3% y 50%, respectivamente. La quimioterapia neoadyuvante mostró eficacia para el cáncer de mama triple negativo, siendo el fenotipo más favorecido del tratamiento neoadyuvante, mostrando una alta tasa de respuesta patológica (253).

78. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio piloto de fase II aleatorizado que evaluó la seguridad y la toxicidad de la Doxorrubicina y Ciclofosfamida comparado con la Epirubicina y Ciclofosfamida administrado a dosis estándar o dosis densa como tratamiento neoadyuvante o adyuvante. 126 pacientes fueron aleatorizados a 4 brazos: Doxorrubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y Ciclofosfamida (600mg/m<sup>2</sup>) (AC) cada 3 semanas versus Epirubicina (90 mg/m<sup>2</sup>) y Ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (EC) cada 3 semanas, versus los mismos regímenes administrados cada 2 semanas con Pegfilgrastim (G-CSF). Se observó más neutropenia de grado 3/4 con los regímenes estándar (6/61,10%) en comparación con los regímenes a dosis densa (0/65) ( $p=0.01$ ) y una tendencia de mayor sepsis en pacientes neutropénicos que recibieron AC (12/84,14%) en comparación con los brazos que recibieron EC (1/42,2%),  $p=0.06$ . Las caídas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no aumentaron con la quimioterapia a dosis densa. El AC a dosis densa y EC con pegfilgrastim son regímenes seguros y viables en el tratamiento del cáncer de mama adyuvante como neoadyuvante con menos neutropenia que los esquemas convencionales de 3 semanas (254).

79. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Epirubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo que comparó la eficacia de Ciclofosfamida, Epirubicina y 5-Fluorouracilo versus Epirubicina y Ciclofosfamida ambos esquemas seguidos de taxanos como tratamiento neoadyuvante en 221 pacientes con cáncer de mama con compromiso axilar positivo. El grupo que recibió Ciclofosfamida, Epirubicina y 5-Fluorouracilo presentó una tasa de respuesta patológica completa fue 19.3%, tasa de muerte de 12.3% y una

tasa de recurrencia de 15.6%. Los del grupo de Epirrubicina y Ciclofosfamida presentó una tasa de respuesta patológica completa de 25%, tasa de muerte de 9.1% y una tasa de recurrencia de 17.1%. No se discontinuó tratamiento por efectos colaterales secundarios a antraciclinas u otras enfermedades. El estudio concluyó que a pesar de los sesgos, no se encontró diferencia entre ambos grupos de tratamiento en la tasa de muerte y la tasa de recurrencia, sin embargo la tasa de respuesta patológica fue ligeramente a favor del grupo de Epirrubicina y Ciclofosfamida (255).

80. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo (**Categoría 2A, NCCN**) (**Débil a favor**)

**Resumen de la evidencia:** En un estudio randomizado que incluyó 201 pacientes con cáncer de mama se asignó aleatoriamente a quimioterapia neoadyuvante en base a 4 ciclos de Doxorrubicina y Ciclofosfamida (AC) seguido de 4 ciclos de Docetaxel (T) (AC 60/600 - T100 mg /m<sup>2</sup>) o 6 ciclos de TAC (75/50/500 mg / m<sup>2</sup>) cada 3 semanas, resultando una pCR de 21% y de 16% respectivamente (OR 1.44, IC 95%: 0,67 a 3,10). La QNA en base a AC-T sin profilaxis con factor estimulante de colonias fue asociado con mayor neutropenia febril en comparación con TAC (23% versus 9%), y con más neuropatía sensorial grado 3/4 (5% versus 0%). Por tanto, a pesar de una dosis acumulada más alta para el brazo concurrente, no se observaron diferencias con respecto a la tasa de RPC (256).

**c. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo**

81. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo con rechazo o contraindicación a quimioterapia, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Inhibidores de aromatasa como una opción de manejo (**Categoría 2B, NCCN**) (**Recomendación, SIGN**) (**Recomendación, GPC-Colombia**) (**Débil a favor**)

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II que tuvo por objetivo evaluar la respuesta de 3 inhibidores de aromatasa como tratamiento neoadyuvante, para elegir cuál debería ser estudiado en un fase III. trescientas sesenta y siete mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama EC II-III con receptor de estrógeno positivo fueron enroladas, asignadas a recibir Exemestano, Letrozol o Anastrozol. En base a la respuesta clínica, Letrozol y Anastrozol fueron seleccionados para una investigación subsiguiente; sin embargo, no se observaron diferencias en los resultados quirúrgicos. El 51% de los pacientes que tenían planificado mastectomía de inicio fueron sometidos a cirugía conservadora de la mama, mediante el estudio del PAM50 e identificó que el 3.3% los pacientes sin fenotipo luminal no respondieron a tratamiento hormonal neoadyuvante. La respuesta clínica y los resultados quirúrgicos fueron similares en pacientes con fenotipo luminal A y B; sin embargo, el índice pronóstico hormonal prequirúrgico fue mejor en el subgrupo luminal A (257). El estudio fase III PROACT evaluó pacientes con cáncer de mama posmenopáusicas operables T2-3 N0-2 M0 o potencialmente operables T4 N0-2 M0 a recibir Anastrozol o Tamoxifeno con o sin quimioterapia pro 12 semanas antes de la cirugía como tratamiento neoadyuvante. La tasa de respuesta objetiva para las que recibieron Anastrozol fue 50% y 46.2%, respectivamente. En las pacientes que solo recibieron tratamiento hormonal, la cirugía fue factible, debido a que a los 3 meses presentaron respuesta en 43% en aquellas que recibieron Anastrozol y 30.8% para el grupo de Tamoxifeno, aunque esta diferencia no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Los efectos adversos fueron reportados en 20.2% y 18.1% de los pacientes, respectivamente, en el grupo de Anastrozol y Tamoxifeno (258). El estudio fase III IMPACT randomizó mujeres con cáncer de mama localmente avanzado operable posmenopáusicas con Receptor de estrógeno positivo a recibir Tamoxifeno, Anastrozol o a la combinación de Tamoxifeno y Anastrozol por 3 meses. No se

observó diferencia en la tasa de respuesta objetiva en los tres grupos. En pacientes que requirieron mastectomía de inicio, el 44% recibió una cirugía de conservación después del tratamiento con Anastrozol comparado con el 31% del grupo de Tamoxifeno ( $p=0.23$ ). Esta diferencia se hizo significativa para los pacientes en los que el cirujano consideró la cirugía de conservación factible (46% vs 22%, respectivamente,  $p=0.03$ ). La tasa de respuesta objetiva para los pacientes HER2 positivo fue 58% para los que recibieron Anastrozol comparado con el 22% para los que recibieron Tamoxifeno ( $p=0.18$ ). Todos los tratamientos fueron bien tolerados (259).

### iii. Tratamiento adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado

#### a. Radioterapia en cáncer de mama localmente avanzado

82. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía total con disección radical de axila, **se recomienda** radioterapia a la pared torácica, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y regiones de riesgo en el lecho axilar a dosis de 50 Gy en 25 fracciones. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La elección de mastectomía con disección radical de axila en pacientes con tumores grandes reducidos por la quimioterapia neoadyuvante sigue siendo controvertida, y cada vez se incrementan los estudios en contra de ésta, como un reciente metanálisis de 8 ensayos en los que se incluyeron 3,215 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posteriormente mastectomía o cirugía conservadora, la prevalencia de recurrencia local fue del 9,2% en el grupo sometido a cirugía conservadora versus 8,3% en el grupo sometido a mastectomía sin diferencia significativa (OR 1,07, IC 95% 0.28-1.48,  $p=0.66$ ). La tasa de SLR local a 5 años fue más baja en el grupo de mastectomía que en el grupo de cirugía conservadora, pero no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos (OR 1.11, IC 95%, 0.61 - 1.99,  $p = 0.74$ ) (260). La radioterapia postmastectomía (RTPM) en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo reduce la recurrencia locorregional y mejora las tasas de sobrevida. El Danish Breast Cancer Cooperative realizó un seguimiento a largo plazo de 3.083 pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron RTPM y características de alto riesgo como tumor > 5 cm. La probabilidad de recurrencia locorregional a los 18 años fue de 49% para aquellas sin RTPM y 14% para aquellos que con RTPM. (RR 0,23; IC del 95%: 0,19 a 0,27) y la probabilidad de metástasis a distancia fue 64% y 53% para aquellas sin RTPM y con RTPM respectivamente (RR, 0,78; IC del 95%, 0,71 a 0,86) (174).

83. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía conservadora con disección radical de axila, **se recomienda** radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y regiones de riesgo en el lecho con o sin boost. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La elección de cirugía conservadora de la mama después del tratamiento neoadyuvante depende de la extensión del tumor posterior al tratamiento y se debe seguir los mismos lineamientos que en el cancer de mama temprano. Después de la cirugía conservadora, la irradiación está fuertemente recomendado con o sin boost al lecho tumoral para la enfermedad con compromiso ganglionar (Categoría 1, NCCN) y sin compromiso ganglionar (Categoría 2A). Un metaanálisis que reunió 10 801 pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora de la mama y radioterapia. La RT redujo el riesgo de recurrencia locorregional o distancia a 10 años de 35% a 19.3% (reducción absoluta de riesgo 15.7%,  $2p < 0.00001$ ) y redujo el riesgo de muerte por cáncer de mama a 15 años de 25.2% a 21.4% (reducción absoluta de 3.8%,  $2p = 0.00005$ ). Después de la cirugía conservadora, la

radioterapia reduce la recurrencia de enfermedad y la tasa de mortalidad por cáncer de mama (119).

84. En pacientes con cáncer de mama cT2N0 expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía con pT3 y/o pN+, **se recomienda** radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se ha demostrado que la radioterapia posmastectomía (RTPM) disminuye la recurrencia locorregional y mejora la SG en pacientes con tumores mayores de 5 cm o ganglios positivos. Debido al descenso significativo del tumor a causa de la quimioterapia neoadyuvante, la RTPM es controvertida y por tanto, se requiere una consideración detallada del estadio clínico en la presentación, la respuesta patológica a NAC y otras características clínicas, como el grado histológico y el estado hormonal (260,261). Nagar y col mostraron los resultados de 161 pacientes expuestos a NAC y posterior mastectomía con o sin PMRT. A los 5 años de seguimiento la tasa de RLR fue 16.1% para aquellos sometidos a RTPM proporcionando una reducción significativa en RLR (HR 0.25), traduciéndose en una mejor SLE a los 5 años (91.3% versus 64.8%) (262) .

#### D. Cáncer de mama metastásico o recurrente

##### i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente

85. En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y compromiso axilar clínico o radiológico positivo (cN+), **se recomienda** mastectomía total o cirugía conservadora y disección radical de axila. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo que comparó la mastectomía de rescate versus la cirugía conservadora de rescate y la factibilidad de la cirugía conservadora. Evaluó 2038 pacientes tratadas con cirugía conservadora y presentaron recurrencia en la mama ipsilateral. De 146 pacientes manejadas con con recurrencia en mama ipsilateral, fueron sometidas a mastectomía (n=116) o cirugía conservadora (n=30). La mediana del tiempo de seguimiento después de la recurrencia fue 13.8 años. La única diferencia entre ambos grupos fue que las pacientes sometidas a mastectomía presentaron un tamaño tumoral mayor al momento de la recurrencia (p= 0.049). La sobrevida después de la recurrencia fue 64.5% a los 10 años, sin diferencia significativa entre el grupo sometido a mastectomía (65.7%) o cirugía conservadora (58%). Solo 2 paciente en el grupo de cirugía conservadora presentó una segunda recurrencia y fueron sometidos a mastectomía (263).

86. En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y compromiso axilar clínico o radiológico negativo (cN-), **se recomienda** cirugía con biopsia de ganglio centinela con o sin disección radical de axila. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Las recomendaciones para el tratamiento de la población que experimenta recurrencia local está basada en el análisis combinado de dos estudios: EORTC 10801 y Danish Breast Cooperative Group 82TM. El análisis comparó la cirugía conservadora con mastectomía en pacientes con EC I y II. 133 pacientes (8%) experimentaron recurrencia local dividido de forma similar en ambos grupos. De ellos, el 76% (n=51) tenían indicación de recibir radioterapia con o sin cirugía como tratamiento de la recurrencia locorregional. No hubo diferencias en sobrevida en los grupos de cirugía conservadora o mastectomía tratados, donde aprox. el 50% en ambos grupos estuvieron vivos en un seguimiento a 10 años. La mastectomía no previene una segunda recurrencia a nivel de la pared torácica. La tasa de control

locorregional definida como la ausencia de recurrencia a nivel de la mama o pared torácica luego de una mastectomía varía entre 48 a 95% (264–267). Muchas pacientes con una recurrencia local aislada tratadas con una mastectomía posterior vivirán al menos 10 años. Los estudios reportan una tasa de SG a 10 años entre 39 a 80% y tasa de SLE a distancia entre 36 a 78% (268–275).

87. En pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía con disección radical de axila y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, **se recomienda** resección quirúrgica de ser técnicamente posible o terapia sistémica para lograr una respuesta local y luego evaluar la posibilidad de resección. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Siempre que sea factible se recomienda la resección local amplia de la recurrencia. El estudio fase III CALOR evaluó la eficacia de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama con recurrencia ipsilateral. Ciento sesenta y dos pacientes fueron enrolados: 58 con receptor de estrógeno negativo y 104 con receptor estrógeno positivo. Después de una mediana de seguimiento de 9 años, 27 eventos relacionados con la SLE en pacientes con receptor de estrógeno negativo y 40 en aquellos con receptor de estrógeno positivo. La SLE en pacientes con receptor de estrógeno negativo fue mayor que HR 0.29 (IC 95%, 0.13-0.67, la SLE a 10 años fue 70% vs 34% en los que recibieron quimioterapia y los que no, respectivamente) que en los pacientes con receptor de estrógeno positivo. El HR para la sobrevida libre de cáncer de mama fue 0.29 para los que recibieron quimioterapia y 0.94 para los que no ( $p=0.034$ ) y el HR para la sobrevida global fue 0.48 y 0.70, respectivamente ( $p=0.53$ ). Los resultados de estos tres marcadores de sobrevida fueron consistentes con un análisis multivariado ajustado a la localización de la recurrencia locoregional, previo a la quimioterapia y el intervalo a la primera cirugía. La conclusión al final del análisis del estudio CALOR confirma el beneficio de la quimioterapia en pacientes con recurrencia ipsilateral con receptor de estrógeno negativo, mientras no sustenta el uso de quimioterapia en recurrencia con receptor de estrógeno positivo (276).

88. En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, **se sugiere** manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. **(Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La enfermedad oligometastásica en cáncer de mama (EOM) se define como una enfermedad de bajo volumen con un número y tamaño limitado de lesiones (hasta 5 y no necesariamente del mismo órgano), potencialmente susceptible a manejo locorregional con el objetivo de lograr remisión completa. Hay escasa evidencia de metastatectomía en pacientes con EOM, los datos retrospectivos más importantes provienen del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, que se estableció en 1991 para recopilar la experiencia de la cirugía con intención curativa para metástasis pulmonares. Entre los pacientes con cáncer de mama ( $N = 467$ ) que se sometieron a metastatectomía, la mediana de sobrevida fue de 35 meses con una SG a los 15 años del 18% (262,277). Aunque la evidencia no es concluyente sobre su valor terapéutico, la metastatectomía pulmonar tiene un papel útil en la confirmación del diagnóstico en algunos pacientes. Rena et al. evaluó una serie de 79 pacientes que se sometieron a cirugía para el nódulo pulmonar solitario después de una resección curativa para el cáncer de mama (278). La evaluación histopatológica de la muestra resecada reveló cáncer de pulmón primario en 38 pacientes, metástasis pulmonares por cáncer de mama en 27 y condiciones benignas en 14. A diferencia de la resección pulmonar, la resección hepática se practica con menos frecuencia, pero múltiples análisis retrospectivos en un grupo altamente seleccionado de pacientes muestran una sobrevida a largo plazo favorable. Una revisión narrativa de la literatura expone el papel de la radioterapia en el cáncer de mama oligometastásico (278,279). Las técnicas de radioterapia más actualizadas son las estereotáxicas y las guiadas por imagen, las cuales han permitido regímenes hipofraccionados

tanto en las metástasis cerebrales como en lesiones extracraneales. Las series de casos muestran una tasa de control local de entre el 80 y el 90%. Un ensayo fase I/II en 47 pacientes con diversos tumores primarios y 1-3 metástasis hepáticas (4 pacientes con cáncer de mama) evaluó la efectividad y seguridad de un esquema de dosis escaladas de 36-60 Gy. Se trataron 63 lesiones, con un control local a 2 años del 92% (100% en lesiones menores de 3 cm) y toxicidad grado 3 o superior en el 2% de los pacientes (280). Un estudio piloto prospectivo evaluó la efectividad de la radioterapia estereotáxica con 10 fracciones de 5 Gy en 121 pacientes con 5 lesiones oligometastásicas o menos (39 con cáncer de mama). Las tasas de control local a 2 y 4 años fueron del 67 y 60%, respectivamente (281). Un último estudio prospectivo realizado en pacientes con cáncer de mama oligometastásico y 5 lesiones o más evaluó la efectividad de la radioterapia estereotáxica, encontrando tasas de control local a los 4 años del 89%, de SLP del 38% y SG del 59% (282).

## ii. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente

### a. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo.

89. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, **se recomienda** Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III CLEOPATRA evaluó 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo a recibir placebo más Trastuzumab más Docetaxel (grupo control) o Pertuzumab más Trastuzumab más Docetaxel (grupo Pertuzumab) como primera línea de tratamiento hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante. La mediana de tiempo a la progresión fue 12.4 meses en el grupo control, comparado con 18.5 meses en grupo de Pertuzumab (HR 0.62, IC 95%, 0.51-0.75,  $p < 0.001$ ). El análisis interino de la SG mostró una fuerte tendencia a favor de Pertuzumab, Trastuzumab más Docetaxel, siendo 56.5 meses para éste grupo versus 40.8 meses en el grupo control. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos, sin incremento de la disfunción sistólica ventricular; la tasa de neutropenia febril y diarrea grado 3 o mayor en el grupo de Pertuzumab que en el grupo control (283).

90. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, **se recomienda** Pertuzumab/Trastuzumab/Paclitaxel semanal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un ensayo de fase II evaluó 69 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) semanalmente, Trastuzumab (dosis de carga 8 mg/kg, luego 6 mg/kg) y Pertuzumab (dosis de carga 840 mg seguido de 420 mg) cada 3 semanas como esquemas en primera (51, 74%) o segunda línea (18, 26%) de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 33 meses, la mediana de SG en general fue de 44 meses (IC 95% 37.5 - NA) y 44 meses (IC 95%, 38.8 - NA) y 37.5 meses (IC 95%, 30.3 - NA) para pacientes en 1º y 2º línea de tratamiento respectivamente. La SG a los 6 meses fue del 98% (IC 95%, 90-1). La SLP a los 6 meses fue del 86% (IC 95%, 75-93) y 89% (IC 95%, 76-95) y 78% (IC 95%, 51-91) para pacientes en 1º y 2º línea de tratamiento respectivamente. La mediana de SLP en general fue 21.4 meses (IC 95%, 14.1-NA) en general y 25.7 meses (IC 95%, 14.1-NA) y 16.9 meses (IC 95%, 8.5-NA) para pacientes 1º y 2º línea de tratamiento respectivamente. Por tanto, el Paclitaxel semanal, cuando se agrega a Trastuzumab y Pertuzumab, se asocia con una SG y una SLP favorables y ofrece una alternativa a la terapia basada con Docetaxel. (284)

91. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, **se sugiere** T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III MARIANNE evaluó 1095 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo sin exposición a tratamiento previo para enfermedad avanzada que fueron aleatorizadas a recibir Trastuzumab más Taxano (grupo control) o T-DM1 más placebo o T-DM1 más Pertuzumab T-DM1 y T-DM1 más Pertuzumab no mostraron inferioridad respecto la SLP comparado con Trastuzumab y Taxano (SLP: 13.7 meses con Trastuzumab más Taxano, 14.1 meses con T-DM1 y 15.2 meses con T-DM1 más Pertuzumab). Ningún brazo experimental mostró superioridad en la SLE con respecto a Trastuzumab y Taxano. La tasa de respuesta fue 67.9% en pacientes que fueron tratados con Trastuzumab y Taxano, 59.7% con T-DM1 y 64.2% con T-DM1 más Pertuzumab; la mediana de duración de la respuesta fue 12.5 meses, 20.7 meses y 21.2 meses. La alta incidencia de eventos adversos grado 3 o mayores fue mayor en el brazo control (54.1%) versus T-DM1 (45.4%) y T-DM1 más Pertuzumab (46.2%). Numéricamente, pocos descontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos en el brazo de T-DM1, la calidad de vida relacionada a salud fue mantenida por mayor tiempo en los brazos de T-DM1 (285).

92. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo que requieran una respuesta a corto plazo, **se sugiere** Trastuzumab/Paclitaxel/Carboplatino como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La asociación de Trastuzumab con quimioterapia multiagente mejora las tasas de respuesta y la SLP, con un exceso de riesgo de toxicidad y sin mejora en la SG; como se puede demostrar en el estudio fase III que incluyó 196 pacientes con cáncer de mama HER2 metastásico que recibieron aleatoriamente Trastuzumab más la combinación de Paclitaxel y Carboplatino o Trastuzumab más Paclitaxel, ambos regímenes se administraron cada 3 semanas por 6 cursos, seguido de Trastuzumab hasta la progresión. Los resultados con Trastuzumab, Paclitaxel y Carboplatino obtuvieron una mayor tasa de respuesta objetiva (52 vs 36%), mayor SLP (10.7 vs. 7.1 meses), pero sin mejoría estadísticamente significativa en SG; además éste régimen presentó una mayor incidencia de toxicidad hematológica grado 3 y 4. (286)

93. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, **se sugiere** Trastuzumab/Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III de Cancer and Leukemia Group B protocol 9840 evaluó pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que fueron randomizados a recibir Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o 80 mg/m<sup>2</sup> semanal asociado a Trastuzumab. Paclitaxel semanal fue superior a cada 3 semanas en la tasa de respuesta (42% vs 29%, p=0.0004), tiempo a la progresión (9 meses vs 5 meses, p < 0.0001) y sobrevida (24 meses vs 12 meses, p=0.0092) (287). Este estudio fue diseñado en base a los resultados del estudio fase II que sugirió que Paclitaxel semanal puede ser más efectivo y menos tóxico que cada 3 semanas en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2.

94. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, **se sugiere** Trastuzumab/Vinorelbina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de fase III HERNATA, randomizó 284 pacientes portadoras de cáncer de mama HER2 metastásico a dos brazos, uno recibió Trastuzumab y Docetaxel y el otro Trastuzumab y Vinorelbine. La mediana del tiempo a la progresión para Docetaxel y Vinorelbine, fue de 12,4 meses y 15,3 meses, respectivamente (HR: 0.94, p: 0.67), la media de SG fue 35,7 y 38,8 meses (HR:1.01, p: 0.98), la tasa de supervivencia a 1 año fue 88% y la tasa de respuesta global fue de 59,3% en ambos brazos. Al comparar toxicidad, el brazo de Docetaxel suspendió el tratamiento debido esta causa, cuya diferencia fue significativa. Este estudio no demostró la superioridad de ningún fármaco, pero la combinación de vinorelbine tuvo significativamente menos efectos adversos y se podría considerar como una opción alternativa de primera línea. (288)

95. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se recomienda** Lapatinib/Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III EGF100151 evaluó pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con progresión a quimioterapia y Trastuzumab, randomizadas a recibir Lapatinib 1250 mg/día más Capecitabina 2000 mg/m<sup>2</sup> o Capecitabina monoterapia 2500 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-14 de ciclos de 21 días. La mediana de SG fue 75 semanas en las pacientes con terapia combinada y 64.7 semanas en el grupo de monoterapia (HR 0.87, IC 95%, 0.71-1.08, p=0.21). El análisis de regresión considerando el crossover como una covariable tiempo dependiente, mostró una disminución del 20 % en el riesgo de muerte en pacientes tratados con la terapia combinada (HR 0.80, IC 95%, 0.64-0.99, p=0.043) (289).

96. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se recomienda** T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** El ensayo fase III EMILIA incluyó a 978 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo previamente tratados con Trastuzumab y un taxano, se asignaron aleatoriamente a tratamiento con T-DM1 (3.6 mg) o a la combinación de Capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, días 1 a 14) más Lapatinib (1250 mg/día diario), cada régimen se repitió cada tres semanas. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, el tratamiento con T-DM1 resultó incrementar la SLP en comparación con Lapatinib más Capecitabina (9.6 vs. 6.4 meses, respectivamente, HR: 0.65), mejorar la SG (30.9 vs. 25.1 meses, HR 0.68). Los resultados a más de 40 meses también mostraron una supervivencia mejorada con T-DM1, incluso en presencia de un tratamiento cruzado; una mejora clínicamente significativa en la tasa de respuesta global (44 vs.31%), una tasa más baja de toxicidad grave (grado 3/4) en general (41 vs. 57%), incluyendo diarrea, eritrodismesia palmo plantar y vómitos. Las toxicidades graves más comunes asociadas con T-DM1 fueron trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas. (290) Por tanto, para las pacientes que recaen dentro de los 6 meses de haber completado el tratamiento adyuvante con Trastuzumab, está indicado el Ado-Trastuzumab Emtansina (T-DM1).

97. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se sugiere** Trastuzumab/Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó 40 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo resistentes a Antraciclinas y Taxanos que recibieron Trastuzumab 2 mg/kg/día semanal (4 mg/kg/día el primer día de la infusión) más Capecitabina 1657 mg/m<sup>2</sup>/día durante 21 días con descanso de 1 semana. Después de una mediana de 4.5 ciclos

administrados, la mediana de SG y SLP fue 22.3 y 4.1 meses, respectivamente. La tasa de SG a 1 y 2 años fue 81.6% y 47.4%, respectivamente. La tasa de respuesta fue 18.4%, la tasa de respuesta completa fue 5.3%, respuesta parcial 13.2%, enfermedad estable 52.6%, progresión de enfermedad 21.1%. Respecto a la toxicidad hematológica, la neutropenia grado 1-3, anemia grado 1-2, trombocitopenia grado 1-2 y la disfunción hepática fue frecuente. No se reportaron muertes relacionados al tratamiento (291). Otro estudio fase II JBCRN 00 evaluó 59 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico, el 86% de las pacientes habían sido expuestas a tratamiento previo en forma adyuvante o para enfermedad metastásica. La tasa de respuesta global fue de 50%, la tasa de respuesta fue 65% en pacientes tratados con Trastuzumab y Capecitabina en 1º línea para enfermedad metastásica, también se encontraron tasas de respuesta alta en pacientes tratados con este esquema en 2º y 3º línea. Además, la SG fue mejor en las pacientes que recibieron Trastuzumab y Capecitabina como 1º línea de tratamiento comparado con los que lo recibieron en 2º o 3º línea (292).

98. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se recomienda** Trastuzumab/Lapatinib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** La combinación de Trastuzumab y Lapatinib es una opción para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo cuya enfermedad ha progresado a Trastuzumab. En un ensayo randomizado de 296 pacientes que progresaron a uno o más líneas de tratamiento de Trastuzumab asociado a quimioterapia se les asignó aleatoriamente a Lapatinib solo o a la combinación con Trastuzumab. En comparación a Lapatinib solo, la combinación de Trastuzumab y Lapatinib lograron una mejor SLP (11 vs. 8 semanas con HR 0.74) y una mejor SG (14 vs. 10 meses, HR 0.74). De 148 pacientes en el brazo de Lapatinib solo, 77 pacientes pasaron a la terapia de combinación, con la exclusión de éstos, se observó un mayor beneficio en SG con el tratamiento combinado (14 vs 8 meses, HR 0.65) (293)

**b. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo**

99. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Antraciclinas (Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal o Epirubicina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Las antraciclinas son agentes importantes para el tratamiento del cáncer de mama, sin embargo, su uso en el contexto adyuvante a menudo limita la aplicación en mujeres con enfermedad metastásica. Un posible inconveniente del uso de los regímenes de antraciclina es el riesgo de toxicidad cardíaca acumulada, que puede limitar la duración de la terapia basada en antraciclinas. La antraciclina de mayor uso es la Doxorrubicina, seguida de Epirubicina; sin embargo, la Doxorrubicina Liposomal pegilada administrada cada 4 semanas parece ser igualmente activa y menos tóxica en comparación con la Doxorrubicina administrada cada tres semanas. El estudio fase III CAELYX/DOXIL evaluó Doxorrubicina liposomal versus Doxorrubicina de 509 pacientes con cáncer de mama metastásico como primera línea de tratamiento, 56% de las recibieron antraciclinas previamente, a los que se asignó aleatoriamente recibir Doxorrubicina cada tres semanas o Doxorrubicina liposomal pegilada. Se demostró una: tasa de respuesta global ligeramente superior a favor de Doxorrubicina pegilada (38 vs. 33 %), una similar SLP (mediana, 7,8 vs. 6,9 meses, HR 1.00) y SG (22 vs 21 meses, HR 0.94), un aumento en el riesgo de cardiotoxicidad (26 vs. 7%, HR 3,16), altas tasas de alopecia, náuseas, vómitos y neutropenia. Por el contrario, la doxorrubicina liposomal se asoció con una mayor tasa de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis y mucositis (294).

100. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** el uso de Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel o Nab-paclitaxel) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Para las pacientes en las que está indicado un taxano, la elección de cualquiera de ellos se basa en los perfiles de seguridad y las preferencias del paciente con respecto a los esquemas de tratamiento. Por ejemplo, los riesgos de neuropatía y mialgia son mayores con Paclitaxel que con Docetaxel, el Paclitaxel se puede administrar en pacientes con disfunción hepática leve a moderada, sin embargo el Docetaxel no; el Docetaxel administrado cada tres semanas es el agente, dentro de los taxanos, más mielosupresor. En un estudio fase III que incluyó 449 pacientes con cáncer de mama metastásico que progresaron a un régimen de antraciclinas, se comparó Docetaxel con Paclitaxel, ambos cada 3 semanas. Docetaxel produjo una mediana de tiempo a la progresión significativamente mejor (5.7 vs. 3.6 meses) y una mejor SG (15.4 vs. 12.7 meses) en comparación con Paclitaxel. Sin embargo, la toxicidad hematológica y no hematológica fue peor con Docetaxel. Aunque este estudio demostró la superioridad del Docetaxel cada 3 semanas, el Paclitaxel semanal (que es el esquema de administración preferido) no se ha comparado con Docetaxel cada tres semanas en el contexto metastásico (295). Un estudio fase III evaluó el uso de Nabpaclitaxel 260mg/m<sup>2</sup> vs. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Los resultados demostraron mayores tasas de respuesta del Nabpaclitaxel comparado con el Paclitaxel (33% vs. 19%, p=0.001) y un mayor tiempo a la progresión (23 vs. 16.9 semanas, HR 0.75, p=0.006). Sin embargo, el Nabpaclitaxel se asoció a una mayor toxicidad neurológica grado 3 pero con la ventaja de recuperarse tras una mediana de 22 días (296). Otro estudio fase III comparó Paclitaxel y Nabpaclitaxel como agente único o con la administración opcional de Bevacizumab. El estudio randomizó 799 pacientes a Bevacizumab con Paclitaxel semanal (90 mg/m<sup>2</sup>) o Nabpaclitaxel (150 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas. Un tercer brazo incluyó Ixabepilona (16 mg/m<sup>2</sup>) pero fue cerrado tras el primer análisis interino. No se demostró diferencia significativa en SLP entre Paclitaxel y Nabpaclitaxel (11 vs. 9.3 m, HR 1.20, IC 95% 1-1.4) ni en SG (26.5 vs. 23.5 m, HR 1.17, IC 95% 0.92-1.47). Además, se evidenció una alta tasa de toxicidad grado 3 o más en el brazo de Nabpaclitaxel vs. Paclitaxel con respecto a toxicidad neuropática (27 vs. 18%) y hematológica (55 vs. 22%) (297).

101. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio multicéntrico fase II evaluó Capecitabina monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratados con Antraciclinas y Taxanos. Las pacientes recibieron 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día 1-14, seguido por una semana de descanso. La mediana del tiempo a la progresión fue 4.9 meses. Treinta y cinco (28%) pacientes alcanzaron respuesta objetiva, incluyendo 5 (4%) respuestas completas. La mediana de SG fue 15.2 meses; además, Capecitabina mostró un perfil de seguridad favorable, con una baja incidencia de eventos adversos grado 3-4. El efecto adverso más frecuente fue el síndrome mano-pie y los efectos gastrointestinales (298). Un estudio de fase II que incluyó 309 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos, Her2 negativos que progresaron a inhibidores de aromatasa aleatorizó a las pacientes a recibir Everolimus (10 mg/d) más Exemestano (25 mg/d), Everolimus solo (10 mg /d) o Capecitabina solo (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). De estas, 104 recibieron Everolimus más Exemestano; 103, Everolimus solo; y 102, Capecitabina sola. La mediana de seguimiento fue de 37.6 meses. La mediana de SG fue de 23.1 meses para Everolimus más Exemestano vs 29.3 meses para Everolimus solo (HR 1.27, IC 90%, 0.95-1.70) y 25.6 meses para el grupo que recibió Capecitabina sola (HR 1.33, IC 90%, 0.99-1.79). La mediana de SLP fue de 8.4 meses para Everolimus más Exemestano vs 6.8 meses para Everolimus sólo (HR 0.74, IC 90%, 0.57-0.97), la mediana de SLP fue 8.4 meses vs 9.6 meses cuando se comparó Everolimus más Exemestano vs Capecitabina sola (HR 1.26, CI 90%, 0.96-1.66). Los efectos adversos de grado

¾ fueron más frecuentes con Capecitabina (74%, n=75) cuando se comparó con la combinación de Everolimus y Exemestano (70%; n=73) o Everolimus solo (59%, n = 61). Los eventos adversos graves fueron más frecuentes con Everolimus más exemestano (36%; n=37) al ser comparados con Everolimus solo (29%, n=30) o Capecitabina (29%, n=30) (299).

102. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Gemcitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La gemcitabina asociado a taxano es un tratamiento de elección en cáncer de mama metastásico, sin embargo su uso como monodroga es utilizado frecuentemente, gemcitabina también cruza la barrera hematoencefálica y es una buena opción en pacientes con compromiso del sistema nervioso central. A pesar que la gemcitabina es bien tolerada y activa, en un estudio de fase III que incluyó 410 pacientes con cáncer de mama metastásico no expuestas previamente a una antraciclina se comparó la administración de gemcitabina y epirrubicina y se demostró la superioridad de la antraciclina sobre la gemcitabina en el tiempo a la progresión (6.1 y 3.4 meses, p=0.0001), en la SG (19.1 y 11.8 meses, p=0.0004), y en la tasa de respuesta (40.3% y 16.4%, p<0.001). Para gemcitabina (n=190) y epirrubicina (n=192), las toxicidades comunes de grado 3/4 fueron neutropenia (25.3% y 17.9%) y leucopenia (14.3% y 19.3%) (300)

103. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** sales de Platinos (Carboplatino o Cisplatino) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo analizó 145 casos con cáncer de mama triple negativo y comparó la tolerabilidad de Cisplatino y Carboplatino. Ambos grupos recibieron Paclitaxel semanal y sal de platino. En general 87% de los pacientes en el grupo de Cisplatino y 82% en el grupo de Carboplatino experimentaron respuesta clínica objetiva después de 4 ciclos (respuesta completa o respuesta parcial, p=0.570). La respuesta patológica completa fue similar en ambos grupos (44% vs 42%). En el análisis de sobrevida no se encontró diferencia con ambos grupos. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia y leucopenia (301).

104. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** los Inhibidores de microtúbulos (Vinorelbine o Ixabepilone **(Preferido)**) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Vinorelbine, usado con poca frecuencia en el cáncer de mama metastásico a pesar de generar poca náusea, vómitos y pérdida de cabello, es activo como monoterapia y ha logrado una tasa de respuesta objetiva del 25 al 45%, incluso en pacientes expuestos a múltiples líneas de tratamiento (302) (303). Ixabepilona es un epotilone que tiene actividad en pacientes resistentes a taxanos, antraciclinas y capecitabina, en monoterapia la ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) obtuvo una tasa de respuesta objetiva de 19% con una duración de la respuesta de 5.7 meses, una mediana del tiempo libre a la progresión de 3.1 meses y una mediana de la sobrevida global de 8.6 meses. Los eventos grado 3-4 relacionados al tratamiento fueron: neuropatía sensorial (14%), fatiga/astenia (13%), mialgia (8%) y estomatitis/mucositis (6%). La neuropatía sensorial de grado 3-4 se resolvió en un periodo promedio de 5.4 semanas. (304). Algunos datos sugieren que la ixabepilona puede tener menos actividad en comparación con los taxanos, aunque puede ser mejor tolerada (305). Su utilidad tras múltiples líneas de tratamiento, a menudo, está limitada por sus toxicidades de neuropatía, anemia y fatiga, sin embargo, ixabepilona cruza la barrera hematoencefálica y por ende puede

ser una opción de tratamiento en pacientes con compromiso del sistema nervioso central (306).

105. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas se asocian a tasas de respuesta que alcanzan hasta 60% en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente no tratados, aunque son más tóxicos que el tratamiento con un solo agente, en el cual se use o no antraciclina. Un estudio fase III que comparó Doxorubicina y Docetaxel con Doxorubicina y Ciclofosfamida como primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico, encontró que el tiempo a la progresión y el tiempo al fallo al tratamiento fue significativamente mayor en pacientes con Doxorubicina Y Docetaxel (59%) que en el grupo tratado con AC (47%) ( $p=0.009$ ). La tasa de respuesta global fue también alta en el grupo que recibió Doxorubicina y Docetaxel y presentaron compromiso visceral o 3 o más órganos afectados o aquellos tratados con quimioterapia previa. La SG fue similar con ambos esquemas de tratamiento. La neutropenia grado 3-4 fue frecuente en ambos grupos, aunque la neutropenia febril (33% vs 10%,  $p < 0.001$ ) y las infecciones (8% vs 2%,  $p = 0.001$ ) fueron más frecuentes para los pacientes que recibieron Doxorubicina y Docetaxel (307).

106. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Ciclofosfamida/Epirubicina/Fluorouracilo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un ensayo prospectivo aleatorizado se comparó Epirubicina sola 75 mg/m<sup>2</sup> con 5-Fluorouracilo (5 FU) 500 mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> y Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> (FEC 50) y 5 FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> y Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> (FEC 75) como tratamiento de primera línea en 412 mujeres con cáncer de mama metastásico. Las tasas de respuesta global fueron comparables entre FEC 50 (44.6%) y FEC 75 (44.7%) y ambas fueron mejores que la Epirubicina sola (30.6%) ( $p=0.04$  y  $p=0.0006$ , respectivamente). La tasa de respuesta completa fue mejor en FEC 75 (15.5%) que con FEC 50 (7%) ( $p=.025$ ) o Epirubicina (4%) ( $p=0.002$ ). El tiempo hasta la progresión y la SG no fueron diferentes entre los tres grupos, pero se produjeron más recaídas tempranas en los grupos Epirubicina y FEC 50; la SG pareció ser mejor durante los primeros 8 meses en el grupo de FEC 75, y la diferencia de SG entre el grupo de Epirubicina y el grupo de FEC 75 fue muy pequeña (308).

107. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Doxorubicina/Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio piloto fase II evaluó 54 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron Doxorubicina, Docetaxel y Ciclofosfamida como primera línea de tratamiento. Se halló una tasa de respuesta objetiva de 77% (respuesta completa 6%). La tasa de respuesta objetiva en pacientes con compromiso visceral, óseo y hepático fue 82%, 82% y 80%, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue 52 semanas, la mediana de tiempo a la progresión fue 42 semanas. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, la mediana de SG no fue alcanzada, mientras que la SG a 2 años fue 57%. Las principales toxicidades fueron las hematológicas (neutropenia grado 3-4 en el 100% de los pacientes neutropenia febril en 34%). No se reportaron muertes relacionadas a eventos adversos. Eventos adversos agudos o crónicos severos fueron infrecuentes y los eventos Docetaxel específico fueron leves, un solo paciente discontinuo tratamiento por retención de fluidos (309).

108. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Fluorouracilo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un estudio prospectivo randomizado en pacientes con cáncer de mama metastásico no expuestas a quimioterapia previa, donde se asignó aleatoriamente dos grupos, uno que recibió FAC (Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Fluorouracilo) a dosis estándar y otro a altas dosis. A las pacientes que recibieron FAC a altas dosis se les administró 3 ciclos de la misma seguido de dosis estándar, después de alcanzar 450 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina, los pacientes de ambos grupos continuaron con CMF hasta la progresión de la enfermedad. 14 pacientes (24%) lograron remisión completa (RC) y 32 (54%) lograron remisión parcial (RP), con una tasa de respuesta global de 78%. No hubo diferencias en las tasas de RC ni en la de RP entre los grupos de FAC a dosis estándar vs dosis alta, la mediana de sobrevida para ambos grupos fue 20 meses, las toxicidades hematológicas y gastrointestinales fueron mayores en el grupo tratado con dosis altas de quimioterapia (310).

109. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Epirubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III en el que se comparó la efectividad y tolerabilidad de la Epirubicina asociado a Paclitaxel (EP) con Epirubicina asociado a Ciclofosfamida (EC) como quimioterapia de primera línea para el cáncer de mama metastásico, se encontró que la mediana de tiempo de SLP fue de 7 meses para el grupo EP y de 7.1 meses para el grupo EC (HR= 1.07, p= 0.41), la mediana de tiempo de SG fue de 13 meses para el grupo EP y de 14 meses para el grupo EC (HR 1.02, p= 0.8). Los pacientes EP, en comparación con los pacientes EC, tuvieron más mucositis de grado 3 y 4 (p= 0.0006) y neurotoxicidad grado 3 y 4 (p <0.0001). En conclusión, en términos de sobrevida no observó diferencias entre EP y EC (311).

110. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluorouracilo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio de fase III que incluyó 323 mujeres con cáncer de mama metastásico se randomizó a 2 brazos, uno recibió Capecitabina administrada intermitentemente (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 de cada 21 días) o continuamente (650 mg / m<sup>2</sup> dos veces al día durante 21 cada 21 días, o CMF (Ciclofosfamida oral 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 14 con Metotrexato intravenoso 40 mg/m<sup>2</sup> y 5/Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 cada 28 días). La SLP ajustada (p=0.2), la tasa de respuesta objetiva (20%; p=0.8) y la mediana SLP a 6 meses (CRI, 0,86; IC 95%: 0.67 a 1.10; p=0.2) fueron similares. Neutropenia febril, infección, estomatitis y eventos adversos graves fueron más comunes con CMF; el síndrome mano-pie fue más común con Capecitabina. El uso de CMF no es tan frecuente en el cáncer de mama metastásico, pues produce la misma tasa de respuesta en comparación con la Capecitabina oral (20%), por tanto, el CMF puede estar indicado en pacientes que no pueden tolerar Capecitabina o en pacientes en los que un régimen oral no es factible por cualquier razón. (312)

111. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Capecitabina/Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III evaluó la eficacia y tolerabilidad de Capecitabina y Docetaxel comparado con Docetaxel monoterapia en pacientes con cáncer de mama

metastásico pretratado con Antraciclinas. La terapia combinada presentó una eficacia superior en el tiempo a la progresión (mediana de tiempo de 6.1 meses vs 4.2 meses) (HR 0.652, IC 95%, 0.54-0.78, p=0.0001) y SG (14.5 meses vs 11.5 meses) (HR 0.77, IC 95%, 0.63-0.94, p=0.012) y tasa de respuesta objetiva (42% vs 30%, p=0.006). Los efectos colaterales gastrointestinales y síndrome mano-pie fueron los más frecuentes con la terapia combinada, mientras que la mialgia, artralgia y neutropenia febril fueron más frecuentes con el agente único. La mayor cantidad de eventos adversos grado 3 se presentó con la terapia de combinación (71% vs 49%, respectivamente), mientras que los eventos adversos grado 4 fueron ligeramente más frecuentes en el grupo de Docetaxel monoterapia (31% vs 25%) (313).

112. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se sugiere** Gemcitabina/Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio fase III que incluyó 529 pacientes con cáncer de mama metastásico se comparó el uso de Gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8) y Paclitaxel (175 mg / m<sup>2</sup> el día 1) con Paclitaxel solo y se obtuvo una mediana de SG de 18.6 vs a 15.8 meses ( p=0.049, con un cociente de riesgo de Cox ajustado de 0.78, IC 95%, 0.64 a 0.96; p=0,0187). El tiempo a la progresión fue más largo (6.14 v 3.98 meses, p =0.0002) y la tasa de respuesta fue mejor (41.4% v 26.2%; P =0.0002) con la dupleta. Hubo más neutropenia grado 3 - 4, fatiga grado 2 - 4 y la neuropatía fueron ligeramente más frecuentes con la dupleta (314). En un estudio fase III que incluyó 475 pacientes con cáncer de mama metastásico se les asignó aleatoriamente a recibir Gemcitabina y Docetaxel (G 1000 mg /m<sup>2</sup> días 1 y 8; D 75 mg/m<sup>2</sup> día 1) o Capecitabina y Docetaxel (C 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día días 1 a 14; D 75 mg/m<sup>2</sup> día 1) cada 21 días y tras la progresión recibieron monoterapia cruzada. El tiempo a la progresión (HR 1.1, CI 95%, 0.88 a 1.37, p=0.38), SG (HR 1.03, IC 95%, 0.83 -1.28, p=0.78) y la tasa de respuesta objetiva (34.8% vs. 40.8%, p=0.24) no fueron significativamente diferentes. La Gemcitabina y Docetaxel causó mayor fatiga, hepatotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia pero no neutropenia febril; la Capecitabina y Docetaxel causó más síndrome mano-pie, toxicidad gastrointestinal y mucositis. (315)

113. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Gemcitabina/Carboplatino como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La combinación de Gemcitabina - cisplatino es activa en el cáncer de mama metastásico. Gemcitabina - Carboplatino, inicialmente utilizado ampliamente en cáncer de ovario y pulmón, también se ha utilizado en cáncer de mama. Un estudio piloto fase II evaluó la eficacia y el perfil de seguridad de Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> - Carboplatino 2 AUC días 1 y 8 cada 21 días. En 15 pacientes con cáncer de mama avanzado. Se observaron 2 (13.3%) respuestas completas, 6 (40%) respuestas parciales, representando una tasa de respuesta global de 53.3% en la población con intención a tratar. La mediana de tiempo a la progresión fue 4.5 meses y la mediana de SG fue 28.8 meses. Dos (13.3%) pacientes presentaron anemia grado 3, siete (46.6%) con neutropenia grado 3 y cuatro (26.6%) con neutropenia grado 4 (316).

**c. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 negativo**

114. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo, **se recomienda** ablación o supresión ovárica más terapia endocrina como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, AUGE) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un ensayo aleatorizado en el que se comparó la combinación de tamoxifeno y la supresión ovárica con buselina con buselina o tamoxifeno solos se evidenció la superioridad de la combinación en cuanto a tasa de respuesta objetiva (48%, 34% y 28%,  $p=0,11$ ), SLP (9.7, 6.3 y 5,6 meses,  $p=0,03$ ) y la SG (3.7, 2.5 y 2.9 años,  $p=0,01$ ) y en la mediana de SG a 5 años (34.2%, IC 95%, 20.4% - 48.0%; 14.9%, IC 95%, 3.9% - 25.9% y 18.4%, IC 95%, 7.0% - 29.8%), respectivamente. (317,318) Por otra parte, pequeños estudios han sugerido que la adición de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) a un inhibidor de la aromatasa es tan eficaz en las mujeres premenopáusicas como un IA es en mujeres posmenopáusicas (319) (320). La supresión ovárica también permite a las mujeres premenopáusicas aprovechar la adición de agentes selectivos que se han evaluado en el contexto posmenopáusicos, como los inhibidores de la quinasa 4/6 dependiente de ciclina (CDK 4/6) y el everolimus. La supresión y ablación ovárica han mostrado resultados equivalentes en ensayos clínicos Sin embargo, para las mujeres con progresión de enfermedad en un régimen que incluya la supresión ovárica, los niveles séricos de estradiol deben ser monitorizados para asegurar el estado menopáusico. Si se observan niveles altos de estradiol a pesar de la supresión ovárica, se debe realizar la ablación ovárica y si el estradiol está dentro del rango posmenopáusico, se debe continuar con la terapia de siguiente línea. Por tanto, la mejor indicación de manejo en pacientes premenopáusicas, es la supresión ovárica o la ablación más terapia endocrina.

115. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, que no deseen o no toleren supresión ovárica, **se recomienda** Tamoxifeno como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, AUGÉ) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado que evaluó la eficacia de la ooforectomía bilateral con Tamoxifeno 10 mg dos veces al día en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, además evaluó la eficacia del crossover. La respuesta inicial fue vista en 10 de 27 pacientes (37%) tratados con ooforectomía y 7 de 26 pacientes (27%) tratadas con Tamoxifeno. No se encontró diferencia estadísticamente significativa. La respuesta del crossover fueron vistas en 5 de 15 (33%) tratadas con ooforectomía, incluyendo 3 respuestas en 10 no respondedores a Tamoxifeno; y 2 de 18 (11%) pacientes tratados con Tamoxifeno. No se observó diferencia en el tiempo a la progresión con los tratamientos iniciales o en la SG. Por lo tanto, no se observó una desventaja general en el uso de Tamoxifeno en comparación con la ooforectomía como terapia inicial, y la falta de respuesta a Tamoxifeno no se relacionó con la falta de respuesta a la ooforectomía posterior (321).

116. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas o con más de 1 año sin exposición a terapia endocrina, **se recomienda** supresión ovárica con Ribociclib/Tamoxifeno o Inhibidor Aromatasa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III aleatorizado Monaleesa-7 evaluó el uso de Ribociclib más Goserelina con Tamoxifeno o un IA vs. Goserelina con Tamoxifeno o un IA más placebo en 672 pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos HER2 positivo y se demostró una duplicación en la SLP (23.8 m vs. 13 m, HR 0.5, IC 95% 0.441-0.694,  $p=0.0000009$ ; TRG (51% vs. 36%,  $p=0.0003$ ) así como una tasa de beneficio clínico (80% vs. 67%,  $p=0.0003$ ) con una toxicidad manejable. Este estudio francamente positivo ha permitido considerar el uso de Ribociclib en pacientes premenopáusicas. (322)

117. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o

Exemestano) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** En un metaanálisis de 23 ensayos aleatorios que incluyó 8504 mujeres con cáncer de mama metastásico, se demostró la eficacia de los IA como tratamiento de primera línea y su superioridad al tamoxifeno en las mujeres posmenopáusicas. El tratamiento con un IA resultó en una mejor de la SG en comparación con Tamoxifeno (HR 0.89) y con otras terapias endocrinas (HR 0.87) (323). De acuerdo a este metaanálisis y otros estudios se puede concluir que los IA tienen mejores resultados comparados con Tamoxifeno y que otras terapias endocrinas; sin embargo, estas diferencias son modestas (324,325). Los estudios prospectivos aleatorios comparativos han demostrado que ningún IA es superior a los otros. En un estudio de 128 mujeres con cáncer de mama avanzado, Exemestano y el Anastrozol mostraron una tasa de respuesta objetiva y SG similar (15% en ambos grupos y SG de 31 y 33 meses, respectivamente) (326). Aunque los datos farmacocinéticos sugieren que Letrozol es un IA más efectivo, otros datos sugieren que una vez que se alcanza un determinado umbral de inhibición de la enzima aromatasa, las diferencias en la supresión de estrógenos entre los IA no están asociadas con diferencias clínicamente significativas en la eficacia.

118. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin enfermedad visceral y no expuesta a terapia endocrina, **se recomienda Fulvestrant** como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** El beneficio de la monoterapia con fulvestrant sobre un IA en el tratamiento de primera línea se mostró en el ensayo FALCON de fase III. En este estudio de 462 mujeres con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos que no habían recibido tratamiento hormonal previo, fueron asignadas al azar a Fulvestrant o Anastrozol; las que recibieron Fulvestrant obtuvieron una mejor SLP en un seguimiento de 25 meses (16.6 vs.13.8 meses; HR: 0.8). El análisis de subgrupos mostró un beneficio de SLP aún mayor para las pacientes cuya enfermedad no debutó con compromiso hepático ni pulmonar (22,3 vs 13,8 meses), no hubo diferencias en la SG y los efectos adversos más comunes fueron la artralgia y los sofocos siendo mayores para el fulvestrant. (327,328). En el ensayo S0226 del grupo Southwest Oncology, 707 mujeres (60% sin terapia endocrina previa) con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, fueron asignadas al azar al tratamiento con Anastrozol y Fulvestrant o Anastrozol solo, se encontró que la SLP fue mayor en el grupo que recibió la combinación (15 vs.13.5 meses, HR 0.80), con una tendencia a la mejoría de la SG (47.7 vs. 41.3 meses, HR 0.81) (330). En el Ensayo FACT la combinación de Fulvestrant y Anastrozol comparado con Anastrozol solo fue similar en cuanto a los resultados de supervivencia. Alrededor de 514 mujeres con enfermedad recurrente (1/3 de ellas no recibieron terapia endocrina previa), fueron asignadas aleatoriamente a Fulvestrant y Anastrozol o Anastrozol solo, la combinación obtuvo un TP escasamente mayor (10.8 vs. 10.2 meses, HR 0.99) y SG similar (37.8 vs 38.2 meses, HR 1,0). (330,331) Al analizar estos dos últimos ensayos, se observó más casos de pacientes sin terapia endocrina previa en el ensayo SWOG S0226 que en el ensayo FACT, mientras que en el ensayo FACT hubieron muchos pacientes con cánceres de mama no metastásicos a diferencia del estudio SWOG S0226. Estos dos factores, u otros desconocidos, podrían explicar la diferencia en los resultados de ambos ensayos, es por ello que se necesitan más ensayos para determinar si la combinación es superior a Anastrozol o Fulvestrant solo.

119. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, **se recomienda Palbociclib (Preferido) o Ribociclib y un Inhibidor de aromatasa** como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La combinación de un inhibidor de CDK 4/6 (Palbociclib – Ribociclib) y Letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos, ha demostrado mejorar la SLP. Palbociclib fue aprobado por la FDA en un estudio fase II en el que se demostró la superioridad de la asociación Palbociclib y Letrozol frente a Letrozol monoterapia (332). En el estudio fase III que incluyó a 666 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RE positivo y HER2 negativo, se observó que la combinación de Palbociclib y Letrozol al compararse con Letrozol monoterapia mejoró la SLP (24.8 vs.14.5 meses, HR 0.58) y la TRO (42 vs 35%). Entre las toxicidades reportadas, la neutropenia fue mayor con la combinación (79,5 vs. 6,3%), así como la fatiga, náuseas y alopecia (333). Ribociclib, otro inhibidor selectivo de CDK 4/6, también ha sido aprobado por la FDA en combinación con Letrozol, demostrando una mayor eficacia que Letrozol monoterapia. Un estudio de fase III que incluyó 668 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, comparó Letrozol monoterapia con Ribociclib y Letrozol como primera línea de tratamiento. La SLP a los 18 meses fue mayor con la combinación de Ribociclib y Letrozol (63% vs. 42%) y la TRO también fue mayor (41 vs. 28%). Los eventos adversos de grado 3 ó 4 fueron más frecuentes con la combinación, destacando neutropenia (59 vs. 0,9%) e incremento de TGP (9 vs.1%) y TGO (5,7 vs 1,2%). A pesar de esta mayor frecuencia de eventos adversos, sólo el 7,5% de las pacientes requirió la interrupción permanente tanto del Ribociclib como de Letrozol (334).

120. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)**

**Resumen de la evidencia:** No hay una secuencia óptima para la terapia endocrina tras la progresión, tampoco se han encontrado diferencias en eficacia entre los IA en la segunda línea de tratamiento (335,336), (337), (338), por ejemplo en un ensayo de fase III, 713 mujeres con progresión de enfermedad a una terapia endocrina anterior fueron asignadas al azar a Letrozol o Anastrozol. Aunque la ORR fue significativamente mayor con letrozol (19 vs.12%), no hubo diferencias significativas en SLP ni en SG (339). La estrategia de cambiar de un IA a otro tras la progresión ha mostrado diferentes resultados, por lo que se debe optar por otra clase de agente o una combinación con terapia target; por ejemplo, en una revisión sistemática de 9 estudios se evaluó la administración de Exemestano como segunda línea de tratamiento después de la progresión a un IA no esteroide (Anastrozol o Letrozol), el ORR varió de 2 a 26% con una tasa de beneficio clínico que osciló entre 12 a 55%,(340) sin embargo, en el ensayo prospectivo más grande que comparó el Exemestano solo con Exemestano y Everolimus después de un IA no esteroideo previo, la tasa de respuesta y SLP fue significativamente menor en el brazo de Exemestano solo.

121. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo que han progresado a un Inhibidor de aromatasa, **se sugiere** Tamoxifeno como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un análisis combinado de dos estudios randomizados y doble ciego evaluó una estrategia secuencial de Tamoxifeno seguido de Anastrozol o viceversa en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos. Anastrozol como tratamiento de primera línea prolongó en forma significativa el tiempo a la progresión comparado con Tamoxifeno (10.7 vs 6.4 meses, respectivamente, p=0.022). Tamoxifeno como tratamiento de segunda línea, posterior a Anastrozol o viceversa, no fue cegado. El tratamiento de segunda línea con Tamoxifeno mostró una TRO de 10.1% y una tasa de beneficio clínico (TRO más enfermedad estable durante ≥ 6

meses) de 48.7%. Los pacientes que recibieron como segunda línea de tratamiento Anastrozol y recibieron Tamoxifeno de primera línea presentaron una tasa de respuesta objetiva de 7.4% y un beneficio clínico de 56.8%. Estos datos mostraron que el tratamiento secuencial de una primera línea con Anastrozol seguido de Tamoxifeno provee un uso efectivo de estas drogas en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con enfermedad avanzada (341).

122. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Palbociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** El ensayo PALOMA 3, asignó al azar a 521 mujeres con cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo para recibir Palbociclib y Fulvestrant o placebo y Fulvestrant. Se incluyeron pacientes con recurrencia durante o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina adyuvante o progresión a la terapia endocrina en el set metastásico con progresión a un IA en mujeres posmenopáusicas; además las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas (21% de la población) también eran elegibles y recibieron goserelina. La mediana de seguimiento fue de 8.9 meses y se obtuvieron los siguientes resultados: mejora en la SLP a favor de Palbociclib y Fulvestrant (9.5 vs. 4.6 meses, HR 0.46), sin embargo, la combinación tuvo tasas más alta de neutropenia (65 vs. 1%) y fatiga (39 vs 28 %). Los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes fueron más altos entre los que recibieron Fulvestrant y Palbociclib en comparación con Fulvestrant solo; por tanto, la combinación es una opción razonable en este tipo de pacientes. (342)

123. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromatasa, **se recomienda** Everolimus/Exemestano como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III BOLERO-2, en el que se incluyó 724 mujeres con cáncer de mama receptores hormonales positivos metastásico que habían progresado a Anastrozol. Las pacientes que fueron asignadas aleatoriamente a Exemestane (25 mg diarios) y Everolimus (10 mg diarios) obtuvieron una mejor SLP (7 vs. 3 meses, HR 0.45) y TRO (9.5 vs. 0.4%) comparado con Exemestano monoterapia; sin embargo, no hubo diferencias en la SG (31 vs. 26.6 meses, HR 0.89). El Everolimus se asoció a toxicidades como estomatitis, disnea, neumonitis y elevación de enzimas hepática (343).

124. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromatasa, **se sugiere** Everolimus/Tamoxifeno como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio fase II randomizado que incluyó 111 mujeres posmenopáusicas que habían progresado a un IA fueron asignadas al azar a un tratamiento con Tamoxifeno con o sin Everolimus. En comparación con el Tamoxifeno sólo, el tratamiento combinado con Everolimus dió como resultado una mejora en el tiempo a la progresión (8.6 vs. 4.5 meses, HR 0.54), y riesgo de muerte (HR 0.45), no hubo diferencias en tasa de respuesta objetiva (14 vs. 13%) y el tratamiento combinado resultó en una mayor incidencia de estomatitis grado 3 ó 4 y neumonitis de cualquier grado.(344). Por tanto, la combinación de Everolimus más Tamoxifeno es una opción para las pacientes tratadas previamente con un IA y puede ser preferible para aquellas poco tolerantes a un IA.

125. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, **se sugiere** progestinas como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El Acetato de Megestrol y el Acetato de Medroxiprogesterona son agentes progestativos con actividad en el cáncer de mama metastásico. Un estudio randomizado comparó Acetato de Megestrol (AM) con Acetato de Medroxiprogesterona (AMP) en pacientes con cáncer de mama avanzado que progresaron a Tamoxifeno. noventa y ocho pacientes entraron al estudio y 92 fueron evaluables, 48 pacientes recibieron MA y 44 AMP. La edad, la ubicación del tumor y el tratamiento previo no fueron diferentes, pero se encontró un mayor número de tumores con receptor de estrógeno negativo en el grupo que recibió AM, la tasa de respuesta fue más alta en los pacientes que recibieron AMP (25% vs 43%), predominantemente en lesiones óseas, 12% para los que recibieron AM y 45% en el grupo de MPA. y mareos. La mediana de tiempo SLP fue comparable, 15 vs 10 meses y la SG no fue diferente (20 vs 16 meses). La toxicidad fue frecuente, se presentó en el 83% vs 74% de los pacientes: incremento del apetito, náusea y mareos en más de 20% y una preponderancia de la pirosis y disnea en el grupo de AM y flushing, sudoración y temblores. Los síntomas Cushingoides estuvieron presentes en cerca un cuarto de los pacientes tratados por más de 3 meses. Los eventos tromboembólicos y cardiovasculares fueron distribuidos en ambos grupos. Los pacientes en el grupo de AMP presentaron con más frecuencia incremento de peso corporal, presión sistólica y la creatinina sérica que aquellos tratados con AM (345). El acetato de megestrol se dosifica típicamente a 160 mg diarios, ya que las dosis más altas no son más eficaces, pero se asocian con mayor aumento de peso, retención de líquidos, sangrado vaginal y una menor calidad de vida (346).

126. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, **se sugiere** estrógenos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los compuestos estrogénicos pueden usarse como tratamiento para el cáncer de mama metastásico, la eficacia de los estrógenos se demostró en un ensayo en el que participaron 143 mujeres que fueron asignadas aleatoriamente a Dietilestilbestrol (DES) o Tamoxifeno, ambos dieron como resultados similares la tasa de respuesta (41 vs. 37%) y la SLP (5 v. 6 meses), sin embargo, se demostró que el DES era significativamente más tóxico; 12 % de los pacientes con DES suspendieron el tratamiento debido a la insuficiencia cardíaca congestiva, intolerancia gastrointestinal, tromboflebitis y edema en las extremidades inferiores. Ninguno de los pacientes tratados con Tamoxifeno suspendieron el tratamiento. (347) La eficacia y los efectos secundarios del acetato de Megestrol y el acetato de Medroxiprogesterona en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado se compararon en un estudio prospectivo aleatorizado. El análisis se realizó en 92 pacientes (48 recibieron Megestrol y 44 Medroxiprogesterona, la mediana de SLP fue 15 vs. 10 meses y la SG no fue diferente, 20 vs. 16 meses respectivamente. La toxicidad fue frecuente (83% vs.74%) en ambos grupos de pacientes. El Megestrol produjo más aumento del apetito, náuseas y mareos, pirosis y disnea y la Medroxiprogesterona, sofocos, sudoración y temblores, la aparición de episodios tromboembólicos y eventos cardiovasculares fue frecuente en ambos grupos. (345)

127. En pacientes posmenopáusica con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, **se sugiere** Andrógenos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los Andrógenos, que incluyen la testosterona, la Fluoximesterona y el Danazol, son inferiores a los Estrógenos en dosis altas y rara vez se usan para tratar el cáncer de mama metastásico. Un estudio fase II conducido por Piedmont Oncology Association evaluó la actividad de Fluoximesterona en 28 pacientes que no respondieron a tratamiento hormonal previo con Tamoxifeno y una Progestina. De los 9 pacientes que respondieron a tratamiento hormonal previo, el 11% presentó respuesta completa y parcial. Ninguno de los pacientes que no habían respondido previamente lograron remisión. Once pacientes presentaron deterioro del estado funcional durante el tratamiento. Con este estudio podemos concluir que los antiandrógenos pueden ser una alternativa de tratamiento de tercera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico que han respondido a algún tratamiento hormonal previo (348).

128. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no resistentes a la terapia endocrina y que alcancen máxima respuesta, **se sugiere** continuar con terapia endocrina hasta la progresión como una opción de manejo. **(Recomendación, GEICAM (Débil a favor))**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo que incluyó 138 pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos sin evidencia de progresión de enfermedad con tratamiento previo de quimioterapia, recibieron capecitabina metronómica u hormonoterapia (Inhibidor de aromatasas, modulador del receptor de estrógeno y/o goserelina). Los pacientes con hormonoterapia tuvieron una mayor mediana de SLP (13 vs 8 meses,  $p=0.011$ ), y de SG sin embargo no fue significativa (43 vs 37 meses,  $p=0.4$ ); adicionalmente el grupo que recibió hormonoterapia presentó mayor tolerancia al tratamiento, mientras que los pacientes con quimioterapia experimentaron mayor toxicidad grado 3-4 (349). En una revisión sistemática sobre tratamiento de mantenimiento hormonal y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico, la terapia endocrina demostró prolongar la SLP, logrando un mejor control de síntomas y mejora de la calidad de vida comparado con tratamiento de quimioterapia (350).

**d. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 positivo**

129. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, **se sugiere** Pertuzumab/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasas como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de fase II PERTAIN incluyó 258 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivo HER2 positivo que fueron asignadas a Pertuzumab, Trastuzumab y IA (Anastrozol o Letrozol) o Trastuzumab más un IA, mostró una mejor SLP con la combinación de los 3 fármacos (18.9 vs. 15.8 meses, HR 0.65). Se observaron eventos adversos de grado 3 o mayor en el 50 % de las pacientes que recibieron los 3 fármacos frente al 39 % de los que recibieron Trastuzumab y un IA. Aunque estos resultados son discutiblemente fuertes para un régimen que excluye la quimioterapia, cabe mencionar que la mitad de las mujeres recibieron quimioterapia con un taxano durante 18 a 24 semanas antes del inicio de la terapia endocrina (351).

130. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, **se sugiere** Trastuzumab/Anastrozol como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio fase III TAnDEM se asignaron aleatoriamente 207 pacientes posmenopáusicas a la combinación de Trastuzumab y Anastrozol o Anastrozol solo, la terapia de combinación dio como resultado una mejor SLP (4.8 vs. 2.4 meses, HR 0.63). Si bien solo hubo una tendencia no significativa hacia la mejora de la SG (28.5 vs. 23.9 meses), el 70 % de las pacientes tratadas con Anastrozol cruzó a un régimen con Trastuzumab tras la progresión. La combinación se asoció con una mayor incidencia de toxicidades incluyendo fatiga, diarrea, vómitos y pirexia, las toxicidades graves (grado 3/4) fueron raras en ambos brazos de tratamiento. (352)

131. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, **se sugiere Lapatinib/Letrozol** como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La combinación de Lapatinib más Letrozol es también una opción en el tratamiento de primera línea. En un ensayo aleatorizado de 219 mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento con Lapatinib y Letrozol o Letrozol monoterapia, se encontró una mejor SLP (8.2 vs 3.0 meses, HR 0.71) y en la tasa de beneficio clínico (48 vs. 29%, HR 0.4), en el grupo que recibió la combinación. La combinación se asoció con una mayor tasa de toxicidad grave (grado 3-4), incluyendo diarrea y lesiones dérmicas papulares. El impacto de Lapatinib más Letrozol no ha sido reportado, sin embargo, basándose en un aumento clínicamente significativo de la SLP, la FDA y la EMA han aprobado el Lapatinib en combinación con un IA en este contexto (353).

### iii. Radioterapia en cáncer de mama metastásico o recurrente

132. En pacientes con cáncer de mama operadas no expuestas a radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local o ganglionar aislada (axilar, supraclavicular, infraclavicular o cadena mamaria interna), **se recomienda radioterapia posterior a resección quirúrgica** como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Para las mujeres que no se sometieron a RTPM inmediata, la RT externa es un tratamiento estándar para una recurrencia aislada de la pared torácica postmastectomía. La administración óptima de RT generalmente implica el tratamiento de toda la pared torácica y las áreas de drenaje de los ganglios linfáticos, incluso si la recurrencia se localizó en una pequeña área de la pared torácica. El tratamiento limitado de la pared torácica aumenta el riesgo de futuras recurrencias en las regiones supraclavicular y axilar (354–357). Las técnicas de RT habitualmente empleadas son similares a las utilizadas para el cáncer de mama recién diagnosticado. En general, el control local a largo plazo se logra en el 42 al 86% de las pacientes, y las tasas de SG a 5 y 10 años varían de 35 a 82 y 26 a 62%, respectivamente. Lamentablemente, solo alrededor de un tercio de los pacientes tratados permanecen libres de metástasis a distancia a los cinco años (358–363).

### 7.6.3 Cáncer de mama en condiciones especiales

#### A. Cáncer de mama con compromiso del sistema nervioso.

##### i. Metástasis cerebral

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común asociado con metástasis cerebrales en los Estados Unidos (364). El riesgo de recaída en el sistema nervioso central (SNC) entre las pacientes con cáncer de mama varía significativamente según la etapa de la enfermedad. En el cáncer de mama temprano, menos del 3% presentará metástasis cerebrales (364)(365). Por el contrario, las metástasis cerebrales sintomáticas se diagnostican en el 10 al 16% de las pacientes con cáncer de mama metastásico (364)(366).

La metástasis cerebral (MC) es un evento tardío que se presenta en el curso natural de la enfermedad avanzada. Los fenotipos triples negativo y en pacientes con sobreexpresión del HER2, en cambio, pueden presentarla como el primer lugar de recurrencia o dentro del contexto de enfermedad oligometastásica.

Los factores de riesgo asociados son pacientes jóvenes (< 40 años), con receptor de estrógeno negativo, pobre diferenciación, sobreexpresión HER2, un tipo histológico basal, metástasis pulmonares y la ascendencia afroamericana (364)(366)(367). El subtipo de cáncer de mama parece estar asociado con la incidencia de metástasis cerebrales. En un estudio de cohortes con 1434 mujeres tratadas con terapia conservadora de mama más quimioterapia sistémica, las metástasis cerebrales se desarrollaron en 36 pacientes (2.5%). Sin embargo, el riesgo de metástasis cerebrales a los diez años difería según el subtipo de cáncer de mama: Luminal A: 0.7%, Luminal B: 12%, Luminal B con sobreexpresión HER2: 8%, HER2 puro: 12% y Triple negativo: 7% (365).

Los signos y síntomas varían según la ubicación de la lesión, pero en general pueden presentar cefalea, signos de presión intracraneal, debilidad motora, convulsiones, déficit cognitivo y alteraciones mentales.

El pronóstico de los pacientes es pobre; sin embargo, el tratamiento efectivo puede aliviar los síntomas y ocasionalmente aumentar la supervivencia. Los pacientes con MC pueden lograr sobrevividas superiores a 3 años, logrando al año una tasa de supervivida superior al 25% (368).

Los factores pronósticos son el estado funcional, la resección quirúrgica, la clasificación de Análisis de Particiones Recursivas (APR) del Grupo de Oncología y Radioterapia (RTOG), no presentar metástasis extracraneales, número de lesiones y respuesta a la terapia con corticoides.

**Tabla N° 20: Clasificación de Análisis de Particiones Recursivas (APR) del Grupo de Oncología y Radioterapia (RTOG)**

Análisis de Particiones Recursivas (APR)	Características	Sobrevida media
Clase I	KPS $\geq$ 70%, edad < 65 años y con el tumor primario controlado así como no metástasis extra-axial.	11 meses

Clase III	KPS <70%	3 meses
Clase II	Si no reúne criterios I o III	6 meses
KPS: Karnofsky performance score.		

- **Manejo**

Con respecto al manejo, en las pacientes con cáncer de mama metastásico y sobreexpresión del HER2 que desarrollan solo metástasis cerebral con enfermedad extracranial controlada, se debe manejar la lesión cerebral sin modificar la terapia sistémica.

Para pacientes con cáncer de mama y sobreexpresión del HER2 con recurrencia de enfermedad solo a nivel cerebral. Se debe reiniciar la terapia anti-HER2 inicial si esta hubiese sido detenida tras el control local de la enfermedad.

Es probable que el aumento en la frecuencia de metástasis cerebrales en pacientes tratadas con Trastuzumab, se deba al incremento en la supervivencia de estas pacientes, a la incapacidad de penetrar la barrera hematoencefálica y no al fármaco per se. Un metanálisis del 2011, informó un aumento de la incidencia de metástasis cerebrales asociadas con el uso de trastuzumab adyuvante (odds ratio 1,58, IC 95% 1,08-2,30). Sin embargo, el riesgo global de metástasis cerebrales fue bajo en ambos grupos, en todos los ensayos. Un análisis separado de más de 3400 pacientes que participaron en el ensayo aleatorizado HERA de trastuzumab adyuvante versus observación, informó que el trastuzumab no aumentó el riesgo de un evento en el sistema nervioso (2% en ambos brazos). Además, el uso de trastuzumab adyuvante se asoció con una menor incidencia de eventos del SNC en años subsiguientes en comparación con aquellos que no fueron tratados con trastuzumab (47 frente a 57 %, respectivamente), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p= 0.06$ ) (365,367,369,370).

Además, la combinación de Lapatinib y Capecitabina es una alternativa razonable a la radioterapia holocraneal, particularmente en pacientes asintomáticas y con baja carga tumoral. Se desconoce si Lapatinib más capecitabina debe ser el régimen preferido en el tratamiento de primera línea de pacientes con metástasis cerebrales HER2 positiva. Se requiere una evaluación adicional comparando esta combinación con la terapia estándar (por ejemplo, RT total).

Sin embargo, en el estudio LANDSCAPE, 45 pacientes con metástasis cerebrales previamente no tratadas, fueron tratados con Lapatinib (1250 mg diarios) más Capecitabina (2000 mg / m<sup>2</sup> en los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días). Más del 90% de las pacientes habían sido previamente expuestas a Trastuzumab. Con una mediana de seguimiento de 21 meses, 29 de 44 pacientes evaluables (66%) tuvieron una respuesta parcial. El tiempo mediano hasta la progresión fue de 5.5 meses y en 32 pacientes, el primer sitio de progresión fue en el sistema nervioso central. La supervivencia general a los seis meses fue del 91%. Se observó toxicidad grave (grado 3/4) en 22 pacientes (49%), incluyendo diarrea (n = 9), síndrome mano-pie (n = 9), fatiga (n = 6) y erupción cutánea (n = 2) . Estos datos sugieren que la combinación de Lapatinib y Capecitabina es activa como tratamiento de primera línea para pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de mama HER2 positivo (371).

En relación al control local, las pacientes con metástasis cerebral única o pequeñas lesiones potencialmente resecables deben ser tratadas con cirugía o radiocirugía. Para las pacientes seleccionadas con un buen estado funcional, radiocirugía es una opción razonable para el tratamiento de metástasis recurrentes del sistema nervioso central. En un estudio(372), los resultados de la radiocirugía se informó en 79 pacientes que fueron tratadas inicialmente con radioterapia holocraneal (96%) y/o resección quirúrgica (18%) para las metástasis cerebrales. Aunque menos de la mitad tenía enfermedad sistémica estable en el momento de la RC, el 97% presentó buen estado funcional (Karnofsky  $\geq$  70%). Se informaron los siguientes resultados: La mediana de supervivencia sin recidiva en el sistema nervioso central fue de seis meses (rango, 4 a 11 meses). Con una mediana de seguimiento de 17 meses, el 61% experimentó una progresión local con progresión sistémica simultánea en un 16%. La SG media fue de 10 meses (rango, 4 a 18 meses). Los factores asociados con un mayor riesgo de muerte incluyeron el HER2 negativo (HR 2.4, IC del 95%, 1,3-3,7) y la enfermedad sistémica progresiva (HR 2.7).

No hay estudios aleatorizados que permitan concluir si la cirugía o la RT estereotáctica son igualmente eficaces. Estudios retrospectivos indican que ambos tratamientos pueden lograr resultados comparables. Por lo tanto, la decisión del tratamiento debe hacerse individualmente con respecto a la localización anatómica y el tamaño de la lesión, la facilidad para la cirugía, el riesgo clínico agudo y la preferencia del paciente.

Si se realiza cirugía o radiocirugía, se debe valorar el uso de la radioterapia holocraneal, previa evaluación de los beneficios del control intracraneal y el riesgo de efectos neurocognitivos con el paciente. Los pacientes que se someten a una resección quirúrgica de una única metástasis cerebral tienen un 50 a 60% de riesgo de recidiva local en el sitio quirúrgico dentro de los próximos 6 a 12 meses (373–375). La RT holocraneal reduce el riesgo en más de la mitad del fracaso local y distante en otros sitios del cerebro, pero no mejora la supervivencia global (376). Además, la RT holocraneal está asociado con fatiga, alopecia y un mayor riesgo de deterioro neurocognitivo que puede reducir la calidad de vida.

El grupo cooperativo N107C/CEC.3 aleatorizó pacientes con una variedad de tumores sólidos que tenían resección quirúrgica de una metástasis cerebral a radioterapia externa holocraneal o radiocirugía estereotáctica (RCE). Los resultados preliminares no mostraron diferencias en la supervivencia global; sin embargo, hubo beneficio en la supervivencia libre de deterioro cognitivo con RCE (377).

En radiocirugía estereotáctica, el tratamiento de dosis única es adecuado para lesiones de hasta 3.5 cm de tamaño. Se debe brindar una dosis de 20-25 Gy (80-90% de isodosis), siempre que no se haya realizado recientemente radioterapia holocraneal (RTH) o se planee consecutivamente. Para tumores con un volumen  $>$  4 ml (es decir un diámetro  $>$  2 cm), la dosis de referencia no debe exceder de 18 Gy. Cuando se combina con RTH, la dosis de radiocirugía se debe restringir a 18 Gy y en tumores más grandes a 15 Gy. El Volumen objetivo clínico (VOC) comprende el cerebro, cerebelo y el tronco cerebral.

La RT estereotáctica es una terapia local menos tóxica comparado a la radioterapia holocraneal, apropiada en pacientes con un número limitado de metástasis. La RT estereotáctica a la cavidad quirúrgica se ha convertido en la alternativa preferida a la RT holocraneal postoperatoria en la mayoría de los pacientes. Esta práctica es apoyada por estudios observacionales (378–381), así como dos ensayos aleatorios (376) que muestran que RT estereotáctica disminuye el riesgo de deterioro neurocognitivo en

comparación con RT holocraneal y mejora el control local en comparación con la observación (375).

En un ensayo de grupo cooperativo multicéntrico (376), 194 pacientes con metástasis cerebrales resecaadas fueron asignadas aleatoriamente a RT estereotáxica postoperatoria (12 a 20 Gy en una sola fracción dependiendo del volumen de la cavidad) o RT holocraneal (30 Gy en 10 fracciones de 37.5 Gy en 15 fracciones). A los seis meses, las pacientes asignadas a RT estereotáxica tenían un menor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con aquellas que fueron asignadas a RT holocraneal (52 frente a 85%) y la mediana de SG similar (12,2 frente a 11,6 meses). En particular, RT estereotáxica se asoció con peores tasas de control del sitio quirúrgico (80 versus 87% a los 6 meses y 61 frente a 81% a los 12 meses), así como el control intracraneal general (55 versus 81 % a los 6 meses) en comparación con RT holocraneal. Una posible explicación de la tasa relativamente alta de recurrencia local después de la RT estereotáxica observada en este ensayo es que el 40% de las cavidades eran más anchas que 3 cm y, por lo tanto, recibieron una dosis de fracción única más baja, lo que puede ser insuficiente para controlar la enfermedad microscópica (382).

Un segundo ensayo aleatorizado de un solo centro comparó RT estereotáxica postoperatoria (12 a 16 Gy en una sola fracción) con observación en 132 pacientes que se sometieron a una resección completa de una a tres metástasis cerebrales. Con una mediana de seguimiento de 11 meses, las tasas de control local fueron más altas para la RT estereotáxica en comparación con la observación (85 versus 66% a los 6 meses y 72 frente a 43 % a los 12 meses). En las pacientes tratadas con RT estereotáxica, el factor de riesgo más importante para la recidiva local fue el diámetro preoperatorio del tumor > 2,5 cm (375).

La RT estereotáxica fraccionada es factible para tumores mayores de 2 cm y lesiones en sitios anatómicos críticos, como cerebelo por el mayor riesgo de encarcelamiento. Por otra parte, el fraccionamiento es preferible para las metástasis del tronco encefálico, para evitar las reacciones tardías de mal pronóstico. Dependiendo del volumen de tratamiento, se utilizan esquemas de fraccionamiento de 4 x 8.7 Gy, 5 x 7 Gy, 6 x 5 Gy o 10 x 4 Gy. En caso de irradiación total a la mama adicional, se recomienda 6 x 5 Gy.

## ii. Carcinomatosis o metástasis leptomeníngea (CL/ML)

El compromiso de las leptomeninges (membranas aracnoide y piamadre) tiene un pronóstico pobre, con una mediana de SG de 4 meses y una tasa de SG al año de solo 13% (383), lamentablemente esto no ha variado mucho en la última década.

Los objetivos del tratamiento son: estabilizar o mejorar la función neurológica, prolongar la sobrevida y si no es posible la paliación de los síntomas.

La categoría de riesgo en las pacientes con CL es como consigna:

**Tabla N° 21: Categorías de riesgo en Carcinomatosis leptomeníngea.**

Riesgo alto	Riesgo bajo
Karnosky Performance Status Score (KPSC) < 60	KPSC > 60

Déficit neurológico múltiple o establecido	Déficit neurológico mínimo o no establecido
Enfermedad sistémica sin opciones de tratamiento	Enfermedad sistémica con opciones de tratamiento efectivas
Encefalopatía o enfermedad bulky a nivel del SNC	
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers, Version 1.2005	

- **Manejo**

Si un paciente cumple los criterios de alto riesgo el manejo debe estar enfocado en el alivio de los síntomas:

- Radioterapia holocraneal: Considerar en caso de ML focal, evidenciado por RNM y si el paciente tiene ML a nivel de los sulcos cerebrales.
- Manejo medico con analgesicos, corticoides y anticonvulsivantes, solo si ha cursado con un episodio convulsivo.
- Manejo quirúrgico como la derivación ventriculoperitoneal (DVP), en el caso de hidrocefalia obstructiva secundaria. Se debe de discutir los pros y contra de su indicación dentro de un equipo multidisciplinario.

La DVP puede aliviar la hidrocefalia y otros síntomas de presión intracraneal elevada (384). Un informe de DVP en 37 pacientes con hidrocefalia causada por metástasis leptomeníngicas informó un alivio sustancial de los síntomas en la mayoría de los pacientes y con una complicación de hemorragia cerebral probablemente causada por la mala técnica. Ningún paciente sufrió infección o siembra abdominal, quizás porque la supervivencia postoperatoria fue relativamente corta (385).

Existen factores que limitan este procedimiento como un tamaño ventricular no dilatado, variar las presiones intracerebrales post procedimiento y producir mayores síntomas focales así como infecciones, incorrecta ubicación del dispositivo y hasta un riesgo de siembra tumoral en la cavidad abdominal (386).

Por otro lado si un paciente cumple los criterios de bajo riesgo. Aparte del manejo indicado líneas arriba se debe tener un enfoque en el control de la enfermedad:

Previo al inicio del tratamiento con quimioterapia y radioterapia, idealmente se debería realizar una cisternografía con radionucleótido para identificar si hay algún nivel de obstrucción del LCR, lo cual disminuiría la eficacia y aumentaría la toxicidad. Por otro lado, hasta dos tercios de las pacientes tienen alteración del flujo del LCR y a menudo sin evidencia de hidrocefalia o lesiones focales en imágenes (387–389). Se ha descrito sitios comunes de obstrucción en: base del cerebro, canal espinal y en la cortical de las convexidades.

La quimioterapia intratecal es uno de los pilares en el tratamiento de las metástasis leptomeníngicas, aunque su efectividad puede ser limitada y su superioridad comparada con el tratamiento sistémico, aún no se ha establecido en estudios randomizados.

La vía intraventricular, es la inyección de quimioterapia directamente al ventrículo lateral a través de un reservorio subcutáneo y un catéter intraventricular (Dispositivo de Omayo) o la vía intralumbar en el saco lumbar por punción lumbar.

**Tabla N° 22: Ventajas y desventajas de la vía intraventricular vs intralumbar**

Vía	Ventajas	Desventajas
Intraventricular (IV)	<p>Permite una distribución uniforme de la quimioterapia a través del neuroeje (390).</p> <p>Beneficio en supervivencia con quimioterapia (QT) IV comparado con QT IL (390,391). La administración IV se comparó con la administración IL en un subgrupo de análisis de un ensayo aleatorio que compara la citarabina liposomal con metotrexato en 100 pacientes con ML. En general, la quimioterapia intratecal se administró en los ventrículos en el 72% de los casos y en la punción lumbar en el 28%. Para las pacientes que recibieron citarabina liposomal, no hubo diferencias estadísticamente significativas basadas en la vía de administración. Para las tratadas con metotrexato intratecal, la vía ventricular parecía preferible (supervivencia libre de progresión 19 frente a 43 días, <math>p = 0.048</math>).</p>	<p>Morbimortalidad postoperatoria y mayor tasa de infecciones.</p> <p>En un estudio prospectivo de un solo centro con 112 pacientes tratadas con una media de 9 inyecciones de QT IV cada uno (en su mayoría citarabina liposomal), la tasa global de complicaciones relacionadas con el catéter fue del 10% (390–392). Hubo 7 infecciones; de estas, 3 ocurrieron dentro de los 30 días de la cirugía y 4 probablemente relacionadas con el acceso del reservorio para la inyección de quimioterapia. Todas las pacientes afectadas presentaron un síndrome meníngeo febril, y la meningitis bacteriana se confirmó en la mayoría; un caso fue fatal. Las complicaciones menos comunes del reservorio incluyeron leucoencefalopatía focal a lo largo del catéter en el lóbulo frontal derecho que requirió la extirpación del dispositivo (<math>n = 2</math>) y hemorragia intraventricular en un paciente en anticoagulación oral (<math>n = 1</math>).</p> <p>Una revisión retrospectiva en 107 pacientes informó resultados similares, con 19 complicaciones; 10 relacionadas con la colocación (incluyendo 2 infecciones y 2 hemorragias mortales) y 9 relacionadas con el uso. Además, 8 pacientes desarrollaron una presión intracraneal elevada sintomática (rango de 0,5 a 11 meses después de la colocación del depósito) que requirió conversión a shunt ventriculoperitoneal (393).</p>
Intralumbar (IL)	<p>Procedimiento sencillo con limitadas complicaciones en manos experimentadas.</p>	<p>Colocación inadvertida de QT en el espacio epi o subdural. Se ha descrito en casi un 10% (394).</p> <p>Incluso en ausencia de obstrucción al flujo de LCR, la administración de quimioterapia IL produce concentraciones impredecibles de fármacos en los ventrículos y sobre las convexidades cerebrales (390).</p>

		Los niveles de fármaco en el LCR ventricular después de QT IL son sólo una décima parte de los logrados después de una dosis IV equivalente.
--	--	--

Dentro de las opciones de manejo intratecal tenemos:

- **Metotrexato (MTX):**

Este agente es activo a las ML secundarias al cáncer de mama. En el LCR, el MTX tiene una vida media de 4.5 horas. La dosis de inducción estándar es 10 a 15 mg 2 a 3 veces por semana durante 4 semanas. De lograrse un LCR control negativo, se reduce la frecuencia de administración a una semana por 4 a 8 semanas y luego un mantenimiento de cada 2 semanas por varios meses y luego mensual por 2 a 4 meses. La duración óptima del tratamiento según la respuesta, es desconocida; sin embargo, un tratamiento mayor de 6 meses puede no ser necesario (395). De no lograrse negatividad del LCR, se puede indicar otras 4 semanas de inducción y/o otro agente adicional.

El MTX elimina con éxito las células malignas del LCR en 20 a 61% de los casos (395–397). La eficacia clínica de IT MTX y RT es ilustrada por varias series retrospectivas (398–400). En un informe, la supervivencia media varió de tres meses en pacientes con cáncer de mama a ocho meses en aquellos con linfoma, aunque los pacientes que respondieron en algunos casos sobrevivieron sustancialmente más tiempo (398–400).

- **Citarabina liposomal:**

La citarabina liposomal es utilizada mayormente en las ML secundarias a tumores sólidos como cáncer de mama manteniendo una concentración terapéutica en el LCR hasta de 28 días. En cambio, la citarabina convencional es utilizada en ML de leucemia o linfoma con una vida media de menos de cuatro horas en el LCR y se elimina completamente dentro de uno a dos días (401). El régimen habitual de citarabina liposomal es de 50 mg IT cada dos semanas y la frecuencia de administración disminuye en las pacientes que responden.

Entonces, en las pacientes con cáncer de mama y CL, se recomienda el uso de QT IT con metotrexato y/o citarabina liposomal. En un estudio, 61 pacientes con ML de diversos tumores sólidos fueron asignados aleatoriamente a citarabina liposómica o MTX IT (402,403). Hubo un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta la progresión neurológica (58 frente a 30 días, con MTX IT) y se presentó una tendencia no significativa hacia el aumento de la supervivencia media (105 frente a 78 días) con citarabina liposomal. La mejora de la SLP neurológica se asoció con un modesto aumento de la toxicidad (402,403).

En un segundo estudio, 100 pacientes con tumores sólidos fueron asignados aleatoriamente a citarabina liposomal o MTX. En general no hubo diferencias significativas en la SLP con los dos agentes (35 y 37,5 días, respectivamente) (404).

Los estudios observacionales también proporcionan alguna evidencia de la eficacia de la citarabina liposomal. En una serie no aleatorizada, 12 de 43 mujeres con ML de cáncer

de mama tuvieron una citología negativa del LCR después del tratamiento, una tasa similar a otros agentes (405).

La reducción de la frecuencia en la administración de citarabina liposomal es una ventaja importante, aunque este beneficio puede ser parcialmente compensado por una mayor incidencia de meningitis química. Para minimizar esta complicación, debe administrarse dexametasona por vía oral (4 mg dos veces al día) durante un total de cinco días, preferiblemente iniciando la terapia un día antes y continuando durante cuatro días después de la instilación de citarabina liposomal. Las complicaciones neurológicas menos comunes de las formulaciones tanto convencionales como liposomales incluyen encefalopatía, convulsiones, mielopatía y un síndrome de pseudotumor cerebral.

**Tabla N° 23: Fármacos y dosis de administración intratecal recomendados.**

Fármaco	Dosis
Metotrexato (MTX)	Inducción: 10 - 15 mg 2 a 3 veces x semana x 4 semanas.
Citarabina liposomal	50 mg cada 2 semanas

No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal combinada con más de 1 agente, en el tratamiento de ML. Combinaciones de agentes se han utilizado en pacientes con metástasis leptomenígeas de tumores sólidos, aunque su superioridad a la terapia de agente único no está aprobada (406,407). En un estudio no aleatorizado, 55 pacientes fueron tratados con MTX o MTX más citarabina e hidrocortisona (406,407). La terapia combinada se asoció con una mayor tasa de respuesta citológica (38 versus 14 %) y una mayor supervivencia media (19 frente a 10 semanas). Sin embargo, este beneficio aparente podría reflejar el uso preferencial de la terapia de combinación en pacientes de mayor riesgo.

Existen varios agentes quimioterapéuticos, que cuando se administran a dosis adecuadas, logran concentraciones terapéuticas dentro del LCR.

La quimioterapia sistémica ofrece varias ventajas teóricas en comparación con la quimioterapia intratecal (IT) en pacientes con ML:

- Se evitan los riesgos de la cirugía para la colocación de un reservorio ventricular y de las complicaciones asociadas al reservorio.
- Los pacientes con una obstrucción en el flujo del LCR pueden ser tratados sin la corrección de la anomalía del flujo.
- Se puede administrar una gama más amplia de agentes citotóxicos
- La quimioterapia sistémica puede proporcionar una distribución más uniforme de fármacos, y la enfermedad voluminosa puede responder porque el fármaco se administra tanto a través del LCR como a través de la circulación arterial.
- Podría teóricamente permitir el tratamiento simultáneo de la enfermedad sistémica activa y leptomenígea.

La barrera hematoencefálica es normal o sólo parcialmente alterada en la enfermedad leptomenígea, por lo que los estudios de terapia sistémica se han centrado en agentes que son liposolubles o que se pueden administrar con seguridad en dosis altas.

**Tabla N° 24: Quimioterapia sistémica en CL/ML**

Drogas	Dosis	Resumen de la evidencia
MTX altas dosis	8g/m <sup>2</sup>	<p>En un estudio, los pacientes con ML de tumores sólidos, incluido mama, fueron tratados con dosis altas de MTX (8 g/m<sup>2</sup>) y rescate de leucovorina. Se negativizó el LCR en 13 de 16 pacientes en comparación con 9 de los 15 controles históricos tratados con MTX IT. Todos alcanzaron niveles citotóxicos en LCR (397).</p> <p>En otro estudio, las respuestas antitumorales objetivas no se observaron a pesar de alcanzar niveles terapéuticos MTX en LCR, aunque con dosis menores de MTX (700 mg/m<sup>2</sup>, seguido de una infusión de 23 horas de 2800 mg/m<sup>2</sup>) (408).</p>
Citarabina altas dosis	3g/m <sup>2</sup> cada 12 horas o infusión intravenosa continua de dosis > 4 g/m <sup>2</sup> durante 72 horas.	<p>Después de la administración sistémica, la concentración de citarabina en el LCR es aproximadamente del 6 al 22% de la del suero (409,410) (411).</p> <p>No ha demostrado ser útil en el tratamiento de ML en tumores sólidos.</p>
Capecitabina	1000 - 1500 mg 2v al día cada 3 semanas	<p>Se ha observado respuestas y la estabilización de la enfermedad en varios pacientes con ML de mama y cáncer de pulmón (412)(413)(414,415)(414–416). Algunas respuestas continuaron durante más de 12 meses. Se requiere experiencia clínica adicional para determinar la utilidad de este agente. (414–416)(409).</p>
Trastuzumab IT	6 mg/kg cada 3 sem	<p>El uso de trastuzumab intratecal en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo se ha descrito en informes de casos, con respuestas citológicas y radiográficas observadas en algunos pacientes (417)(418)(419–421). Sin embargo, la seguridad y la dosificación no se han estudiado sistemáticamente y el uso del trastuzumab IT sigue siendo investigado.</p>

No se recomienda de forma rutinaria el uso de QT IT y QT sistémica en pacientes con cáncer de mama y CL. Evaluar cada caso dentro de un equipo multidisciplinario. Si la combinación del fármaco sistémico e intratecal es mejor que la droga sistémica sola aún no hay evidencia al respecto. El único ensayo para abordar esta pregunta incluyó pacientes con cáncer de mama y metástasis leptomeningeas. En este pequeño ensayo(422), las mujeres fueron asignadas aleatoriamente para recibir (n = 17) o no recibir (n = 18) metotrexato IT (MTX). Se administró terapia sistémica y radioterapia (RT) según se considerará apropiado para cada paciente. No se observó ninguna diferencia significativa en la condición neurológica, ni en la supervivencia media. Sin embargo, las complicaciones neurológicas relacionadas con el tratamiento fueron significativamente más frecuentes en el grupo de terapia IT (47 versus 6%, p = 0.0072).

En pacientes con CL/ML donde la diseminación del tumor abarca todos los compartimientos del líquido cefalorraquídeo (LCR) técnicamente el volumen a irradiar sería el eje cráneo axial; pero debido al riesgo de mielotoxicidad, se recomienda indicar radioterapia localizada a nivel de la enfermedad bulky o en las regiones sintomáticas. Sin embargo, en caso de múltiples placas o nódulos circunscritas en el eje, se debería considerar en el contexto de multidisciplinaria radioterapia en el neuroaxis.

Un estudio evaluó la importancia clínica de la enfermedad voluminosa metastásica del SNC en pacientes con metástasis leptomenígeas. Se demostró que 40 pacientes (24 mujeres y 16 hombres) con edades de 32 a 74 años (mediana, 56,5 años) con metástasis leptomenígeas citológicamente documentadas por imágenes de resonancia magnética craneal o espinal no presentaban enfermedad metastásica del SNC (grupo A, 20 pacientes) o voluminosa enfermedad metastásica del SNC (grupo B, 20 pacientes). Veintinueve pacientes fueron tratados con radioterapia de campo involucrado, y todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia intraventricular secuencial. La supervivencia media fue de 7 meses en el grupo A (rango, 5-12 meses) en comparación con 4 meses en el grupo B (rango, 2-12 meses) ( $P < 0,01$ ; Mantel-Cox log rank análisis). La causa de la muerte fue similar en ambos grupos de pacientes. En pacientes con metástasis leptomenígeas, la demostración neuro radiográfica de una enfermedad voluminosa metastásica del sistema nervioso central predice independientemente la supervivencia y es útil para determinar qué pacientes son candidatos a la quimioterapia intraventricular y RT (423).

El Volumen objetivo clínico (VOC) comprende el cerebro, cerebelo y el tronco cerebral. En caso de manifestación leptomenígea y metástasis infratentorial, el campo debe de ampliarse al margen caudal de la 2da vértebra cervical. En CL se debe de incluir, además, el espacio meníngeo con la lámina cribosa y las cisternas basales.

Se recomienda una dosis total de 30 Gy en 5 fracciones semanales de 3 Gy por fracción. En pacientes con una esperanza de vida  $> 12$  meses, se recomienda 20 Gy en 5 fracciones semanales de 2 Gy por fracción, con el objetivo de reducir la toxicidad cerebral. En cambio en pacientes con pobre pronóstico se recomienda una dosis única de 5 x 4 Gy. Estas recomendaciones aplican para MC y CL.

## **B. Cáncer de mama con metástasis ósea**

El hueso es el lugar más frecuente de recurrencia en cáncer de mama. En pacientes con cáncer de mama operable, la incidencia acumulada de metástasis ósea es 8% a 2 años y 27% a 10 años de seguimiento. Los factores de riesgo para metástasis ósea es edad menor de 35 años, tumor mayor de 2 cm, 4 o más ganglios comprometidos y receptor de estrógeno negativo (424).

La presencia de metástasis ósea aislada tiene mejor pronóstico que la metástasis visceral, con una mediana de 20 meses después de la primera recurrencia ósea comparado con 3 meses después de la primera recurrencia hepática (425). Sin embargo hay que considerar la morbilidad asociada con la metástasis ósea, más de 50% desarrolla algún evento óseo (424).

### **- Manejo**

Se recomienda asociar a la quimioterapia, terapia endocrina y biológica, bifosfonatos (ácido zoledrónico o pamidronato) o Denosumab, en pacientes con cáncer de mama

metastásico con compromiso óseo que tengan una expectativa de vida > 3 meses; siempre asociado a suplementos de calcio (1200 a 1500 mg) y vitamina D3 (400 a 800 UI).

El tratamiento con bifosfonatos o denosumab previene eventos esqueléticos relacionados (EER) como fracturas óseas, dolor óseo, necesidad de radioterapia, compresión medular e hipercalcemia (423,426,427)(428). Los bifosfonatos como el ácido zoledrónico y pamidronato, han demostrado en varios estudios randomizados aleatorizados su eficacia en prevenir EER. Denosumab es un anticuerpo completamente humanizado dirigido al RANK ligando, un mediador de la función del osteoclasto. Un estudio randomizado controlado (423,426,427) de cáncer de mama metastásico demostró equivalencia y superioridad en el tiempo de aparición de EER con denosumab comparado con el ac. zoledrónico. Ningún estudio de bifosfonatos o denosumab ha demostrado un impacto en sobrevida en pacientes con metástasis óseas.

El esquema recomendado de los bifosfonatos es una dosis mensual durante el primer año y luego cada 3 meses hasta 2 años.

Hay extensa evidencia de estudios randomizados que apoyan el uso de bifosfonatos en pacientes con metástasis ósea. Los estudios incluyen ácido zoledrónico en los estados unidos e ibandronato y clodronato en países europeos (429) (430–434) (435,436).

Un estudio fase III, demostró que el ácido zoledrónico administrado 1 vez cada 12 semanas vs la dosis estándar de 1 vez cada 4 semanas no compromete la eficacia en las pacientes con metástasis ósea. La tasa de EER fue del 22% en la administración de cada 4 semanas y del 23.2% si se administra cada 12 semanas (437).

El ácido zoledrónico puede ser superior al pamidronato en metástasis líticas de mama (429).

Los estudios originales brindan el tratamiento hasta por 24 meses; sin embargo hay evidencia limitada sobre continuar un tratamiento mayor a ese tiempo (432,434)(438).

Se recomienda contar con una evaluación dental previa y procedimientos dentales durante el tratamiento por el riesgo de osteonecrosis mandibular (ONM) así como dosificar el bifosfonato según funcional renal. Los bifosfonatos y el denosumab están asociados con un riesgo de ONM. Una pobre higiene bucal o procedimientos dentales durante el tratamiento son factores de riesgos para ONM. Factores de riesgos adicionales para el desarrollo de ONM son la administración de quimioterapia, corticoides, enfermedad periodontal y abscesos dentales(439).

Cuando se inicia el tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CLcr). El CLcr se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de CockcroftGault. No se recomienda en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CLcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con Zometa, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 mol/l ó > 3,0 mg/dl.

#### **Tabla N° 25: Indicación de ácido zoledrónico según función renal.**

En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CLcr 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda las siguientes dosis:

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada
> 60	4 mg
50 - 60	3.5 mg
40 - 49	3.3 mg
30 - 39	3 mg
* Ficha técnica o resumen de las características del producto: Ácido zoledrónico.	

Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg·hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

Si un paciente tiene riesgo de fractura patológica debe contar con una evaluación ortopédica con la intención de estabilizar la fractura. En la ausencia de riesgo de fractura y con dolor no controlado, se recomienda radioterapia.

Los objetivos del tratamiento paliativo de las metástasis óseas son el alivio del dolor, la preservación de la función y el mantenimiento de la integridad del esqueleto. Cuando el dolor óseo se limita a un sólo sitio o un número limitado de sitios, la RT a los sitios de dolor pueden proporcionar alivio del dolor en aproximadamente 60 a 85% de los casos, con una respuesta completa al dolor en 15 a 58% (440).

La fijación quirúrgica de fracturas patológicas en huesos largos u otros huesos que soportan peso, puede ser indicada antes de la radioterapia externa para disminuir el dolor y facilitar la rehabilitación en las metástasis óseas sintomáticas.

En otros casos, la fijación profiláctica para prevenir fracturas patológicas, o la estabilización quirúrgica de una columna inestable puede ser recomendada antes de la RT. El sistema de puntuación de Mirels brinda unos criterios objetivos para la predicción de riesgo de fractura en la enfermedad metastásica de los huesos largos.

**Tabla N° 26: Sistema de clasificación Mirels para predecir fracturas patológicas**

Score	Tamaño	Lugar	Imagen Radiográfica	Grado de dolor	Definición
1	1/3 de la corteza	Extremidad superior	Lesiones osteoblástica	Leve	No inminente
2	1/3 a 2/3 de la corteza	Extremidad inferior	Lesiones mixtas osteoblásticas y osteolíticas	Moderado	Borderline
3	> 2/3 de la corteza	Región peritrocantérica	Lesiones puramente osteolíticas	Función limitada	Fractura inminente

Puntos	Riesgo de fractura	Recomendación
≤ 7	< 10 %	Observar
8	15 %	Considerar fijación
≥ 9	33 % para 9 puntos y > 50% para 10 puntos a más	Fijación profiláctica

Sistema de puntuación reproducido con permiso de: Johnson SK, Knobf MT. Intervenciones quirúrgicas para pacientes con cáncer con fracturas patológicas inminentes o reales. Orthop Nurs 2008; 27: 160. DOI: 10.1097 / 01.NOR.0000320543.90115.d5 (441). Copyright © 2008 Asociación Nacional de Enfermeras Ortopédicas. Está prohibida la reproducción no autorizada de este material.

En el caso de Inestabilidad de columna vertebral se utiliza la clasificación SINS.

**Tabla N°27: Sistema de clasificación para inestabilidad de columna vertebral (SINS)**

Clasificación de SINS	Puntuación
Ubicación Juncional (occipito-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1) Columna móvil (C3-C6, L2-L4) Semirígido (T3-T10) Rígido (S2-S5)	3 2 1 0
Dolor* Si Dolor ocasional pero no mecánico Lesión sin dolor	3 1 0
Lesión ósea Lítica Mixto (lítico / blástico) Blastico	2 1 0
Alineación radiológica de la columna vertebral Subluxación / traslación presente Deformidad de novo (cifosis / escoliosis) Alineación normal	4 2 0
Colapso del cuerpo vertebral > 50% de colapso <50% de colapso Sin colapso con > 50% cuerpo involucrado Ninguno de los anteriores	3 2 1 0
Afectación posterolateral de los elementos vertebrales† Bilateral Unilateral Ninguno de los anteriores	3 1 0

\* Mejora del dolor con decúbito y / o dolor con movimiento / carga de la columna vertebral.  
† Fractura de la faceta, del pedículo o de la articulación costovertebral o reemplazo por tumor.

Los puntajes de SINS se organizaron como puntuación total, tres categorías clínicas y escala binaria con sus correspondientes niveles de estabilidad donde la consulta quirúrgica se recomienda para una puntuación total  $\geq 7$ .

Puntaje Total (0-18 SINS)	1 2 3 4 5 6	7 8 9 10 11 12	13 14 15 16 17 18
Tres categorías clínicas (3 puntos)	Estable	Potencialmente inestable	Inestable
Escala binaria (2 puntos)	Estable	Inestabilidad actual o potencial. Consulta quirúrgica recomendada	

Si un paciente cursa con compresión medular. Se debe realizar un manejo conjunto del cirujano de columna y del radiooncólogo, para evaluar la posibilidad de cirugía descompresiva o radioterapia de emergencia, respectivamente. Durante muchos años, la descompresión posterior mediante laminectomía para pacientes con compresión medular fue el abordaje inicial en el paciente con compromiso neurológico. Sin embargo, las comparaciones retrospectivas de las series de casos de pacientes tratados con laminectomía con o sin RT vs RT sola, reveló ninguna ventaja para el enfoque quirúrgico(442). Un pequeño ensayo aleatorizado no encontró diferencias entre los pacientes sometidos a laminectomía seguido por RT vs RT sola (443).

Los resultados de un ensayo aleatorio (444) indican que la resección y estabilización del tumor seguida por RT aumenta la probabilidad de recuperar la capacidad de caminar y de mantener la deambulación después del tratamiento en comparación con los tratados con RT solo. Se requiere una cuidadosa selección para identificar aquellos pacientes con una esperanza de vida adecuada y un buen performance status, candidatos para este manejo. Aunque se han planteado preguntas sobre el beneficio de la cirugía, hasta que se disponga de más información de los ensayos prospectivos aleatorizados, se debería ofrecer a las pacientes seleccionadas cuidadosamente. La descompresión quirúrgica es el método preferido para pacientes con una columna vertebral inestable y para tumores relativamente radorresistentes que comprimen la médula espinal.

### C. Cáncer de mama en varones (CMV)

El CMV representa  $< 1\%$  de todos los cáncer de mama con una edad promedio al diagnóstico de 60 a 70 años (10,445,446).

Los factores de riesgos descritos son exposición a radiación, administración de estrógenos y enfermedades relacionadas al estrogenismo como Cirrosis hepática y Síndrome de Klinefelter (447). Se ha observado que algunas mutaciones podrían estar involucradas como el BRCA 2(448,449), BRCA 1, PTEN, TP53, PAL B2 y MMR asociado al cáncer colorrectal hereditario no polipósico (Síndrome de Lynch) (450–452).

#### - Manejo

En relación al manejo del CMV se comparten los mismos lineamientos que en el de las mujeres. En pacientes con cáncer de mama temprano se debe realizar una terapia locorregional con cirugía: mastectomía radical modificada o cirugía conservadora + radioterapia. Los datos que apoyan una mastectomía radical modificada en lugar de una mastectomía radical, provienen de estudios retrospectivos que muestran

consistentemente tasas de recurrencia local y supervivencia equivalentes (453–455). En una revisión de los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), 1541 casos de CMV fueron identificados y casi el 20% fueron tratados con cirugía conservadora (456). Si bien este estudio no informó los resultados, al menos un estudio retrospectivo con 7 varones tratados con cirugía conservadora, con una mediana de 67 meses informó que ninguno presentó recurrencia de la enfermedad (457).

En relación a la biopsia de ganglio centinela (BGC), se recomienda realizar BGC en pacientes varones con cáncer de mama y ganglio clínicamente negativo. Según el panel de expertos convocados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la BGC para varones con cáncer de mama ganglio clínicamente negativo es "aceptable" (128,458). Aunque no se ha llevado a cabo grandes estudios para establecer la sensibilidad y la especificidad de la BGC en cáncer de mama con ganglio clínicamente negativo en varones, reportes pequeños sugieren que es factible y precisa (458).

Los varones con una BGC negativa no requieren cirugía adicional. Sin embargo, el papel de una disección completa del ganglio axilar para los varones con una BGC positiva es controvertido. Dada la falta de datos para brindar una recomendación, el enfoque a los pacientes con una BGC positiva se manejará similar a las mujeres.

Los varones con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado (T3N0 o EC III) o el cáncer de mama inflamatorio se debe manejar similar a las mujeres en este escenario, dado la falta de evidencia. Dado su baja incidencia, hay limitados estudios randomizados que avalen las modalidades de tratamiento; debido a ello se aceptan las recomendaciones obtenidas del cáncer de mama en mujeres en base a la respuesta obtenida y que al momento no hay evidencia que la respuesta en varones sea diferente al mostrado en mujeres.

En los pacientes varones con cáncer de mama que expresan RH positivos, se recomienda indicar terapia endocrina con Tamoxifeno. El tiempo de duración dependerá de las características patológicas de riesgo y la tolerancia del paciente al fármaco. Aproximadamente, el 85% de los pacientes con CMV presentan RE positivo y 70% de ellos RP positivo (447,459). Un estudio retrospectivo, comparó a un grupo de varones que se sometieron a mastectomía y no recibieron tamoxifeno vs los varones tratados con Tamoxifeno, los últimos tuvieron mejor SG a los 5 años (61 vs 44 %, respectivamente) y mejor SLE (56 vs 28 %) (38).

El Tamoxifeno es mayormente utilizado como terapia endocrina comparado a los inhibidores de aromatasa (IA) debido a la mayor evidencia que avala su uso. En un análisis retrospectivo de 257 varones con EC I al III, 50 varones recibieron IA y 207 varones tamoxifeno. En una mediana de seguimiento de 42 meses, el tratamiento con IA se asoció con un mayor riesgo de mortalidad comparado con tamoxifeno (32% vs 18%, HR 1.55, IC 95%, 1.13 - 2.13). Estos datos avalan la seguridad del tamoxifeno comparado al IA.

Sobre la base del estudio ATLAS en mujeres (460), que demostró que 10 años es superior en lugar de 5 años de tamoxifeno, en base a las características tumorales (por ejemplo, grado histológico, compromiso ganglionar y tamaño del tumor), aquellos que toleren el tratamiento son candidatos apropiados para el tratamiento prolongado con tamoxifeno. En el resto, la decisión de continuar el tratamiento más allá de los 5 años debe basarse en una consideración individual de sus efectos secundarios (por ejemplo: sofocos, disfunción sexual) y decisión del paciente. A pesar de los posibles beneficios de supervivencia del tamoxifeno, varios estudios indican que una gran proporción de

hombres interrumpen el tratamiento antes de los 5 años, lo que puede estar asociado con peores resultados. En un estudio de 116 varones, las tasas de adherencia cayeron de 65 % en el 1er año a 18% en el 5to año. La baja adherencia se asoció con una tasa significativamente menor a 10 años de SLE (42 vs. 73%, respectivamente,  $p = 0.007$ ) y SG (50 vs. 80%,  $p = 0.008$ ). Los factores asociados con la baja adherencia incluyeron: Edad  $\leq 60$  años (HR 1.10, IC del 95%, 1.01-1.21), falta de apoyo social (HR 2.45, IC 95%, 1.32-4.55) y el desarrollar efectos adversos (HR 2.19, IC 95% 1.57-3.04) (461).

#### **D. Cáncer de mama asociado a la gestación**

El cáncer de mama asociado a la gestación se define como aquel que aparece durante la gestación o en el primer año post parto. Es la neoplasia maligna más común asociada con el embarazo, con una incidencia de 1 en 10.000 a 1 en 3.000 (462).

Se caracteriza por presentar mayor compromiso locorregional, mayor tamaño tumoral, ser pobremente diferenciado, no expresar RH y/o tener sobreexpresión del HER2 hasta en un 30% de los pacientes (463) (464).

La evaluación de las pacientes incluye un examen físico, una mamografía con protección al feto, una ecografía de mama bilateral y en la región axilar así como biopsia con aspiración de aguja fina a nivel ganglionar para confirmar el compromiso metastásico y biopsia core en el primario.

Los estudios de estadiaje deben de minimizar la exposición del feto a la radiación. Para las pacientes con T1 - T2 y cN0; una radiografía de tórax con protección al feto, un hemograma completo, un perfil hepático y renal son apropiados. En pacientes con T3 o > cN1 se debe solicitar además ecografía hepática y considerar el uso de RM de tórax y abdomen sin contraste.

Dentro de la evaluación de la gestante debe de realizarse un monitoreo fetal a cargo del ginecólogo - obstetra y consejería a la gestante acerca de los riesgos de su embarazo. La estimación de la fecha de parto ayudará en el planeamiento del tratamiento sistémico y de la cirugía locorregional.

#### **- Manejo**

Dentro de las opciones de manejo para el control del primario se recomienda la MRM o la cirugía conservadora siempre y cuando la radioterapia adyuvante se postergue hasta el periodo post parto. En un estudio 16 pacientes con cáncer de mama gestacional, 10/16 fueron tratados con cirugía conservadora. No ocurrieron recidivas locales con una mediana de seguimiento de 87 meses. Entre los 10 pacientes tratados con cirugía conservadora, 3 eligieron el aborto terapéutico y 7 optaron por continuar su embarazo. Con respecto a estos 7 fetos, no hubo anomalías congénitas ni restricción del crecimiento. Todos los niños eran normales física y neurológicamente (465). Se llegó a la conclusión de que la cirugía conservadora de mama puede ser una alternativa a la mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama gestacional y es seguro para el feto.

En un estudio prospectivo con 4 pacientes con cáncer de mama, tratadas con quimioterapia y cirugía conservadora durante el embarazo. Tres pacientes fueron sometidas a cirugía en el período posparto y una paciente fue sometida a cirugía durante el segundo trimestre del embarazo. No hubo recidivas locales después de la cirugía de conservación con una mediana de seguimiento de 44 meses, demostrando de esta forma que la cirugía conservadora es una opción más de manejo en la paciente gestante.

No hay evidencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad de la biopsia de ganglio centinela (BGC) en la paciente con cáncer de mama asociado a la gestación. Se recomienda no utilizar BGC en la paciente con cáncer de mama con < de 30 semanas de gestación.

La BGC no debe ser ofrecida a mujeres embarazadas con < de 30 semanas de gestación, ya que este es el período crítico para la organogénesis fetal. Además, dado que pequeñas cantidades del coloide radioactivo pueden ser excretadas en la leche materna, se debe evitar la lactancia durante algunos días después del procedimiento(462). Los agentes utilizados para la identificación del ganglio centinela son el tinte azul y el radio-coloide de tecnecio. El colorante azul puede ser azul de metileno, linfazurina, azul de isosulfán y azul de patente (patent blue). Los colorantes azules tales como la linfazurina (un fármaco de la clase C) no se han ensayado en animales gestantes o humanos y por lo tanto no deben utilizarse en la paciente embarazada o lactante. Los radio-coloides incluyen el coloide de azufre de tecnecio y la albúmina marcada con tecnecio, que se consideran agentes más seguros.

La cantidad de radioactividad utilizada en la BGC es muy baja en comparación con los procedimientos estándar de radionucleótidos. La dosis de radioactividad oscila entre 250  $\mu\text{Ci}$  (1/40 de la dosis de gammagrafía ósea) y 2 mCi; con la ventaja que la mayor parte del radio-colóide inyectado permanece en el lugar de la inyección o se desplaza al (los) ganglio (s) centinela, ambos extirpados durante el procedimiento. Por lo tanto, cantidades mínimas de coloide radioactivo pueden llegar al feto con efectos inofensivos. Los estudios recientes afirman que la exposición fetal a la radiación utilizando agentes radio-coloides como el tecnecio- 99 para la linfocintigrafía y la localización del ganglio centinela es baja y no debe considerarse una contraindicación(466). Pandit-Taskar et al. (467) informó que la exposición fetal máxima estimada puede ser menos del 3% de la pauta mensual de 0,5 mSv según la Comisión Reguladora Nuclear (CRN), y menos del 0,3% de 5 mSv según los límites de exposición profesional del CRN durante el periodo de gestación. Estos datos sugieren que la linfocintigrafía y la BGC pueden aplicarse con seguridad durante el embarazo y que no se asocian con un aumento significativo del riesgo para el feto. Debido al número limitado de casos reportados y pequeños estudios retrospectivos que evalúan el uso de la BGC en las pacientes gestantes. La sensibilidad y especificidad del procedimiento no ha sido establecida, por ende, la decisión de utilizar BGC debe ser discutida con el paciente dentro de un equipo multidisciplinario.

Las indicaciones de quimioterapia sistémica son las mismas que en la paciente no gestante, con la salvedad que no se debe indicar el tratamiento durante el primer trimestre de gestación. La quimioterapia basada en antraciclinas y agentes alquilantes son las que tienen mayor evidencia en este escenario. La información recolectada sobre quimioterapia en el primer trimestre de gestación evidencia su mayor asociación con riesgo de malformación fetal. Doll y col. analizaron un total de 139 casos de pacientes expuestas a quimioterapia durante el primer trimestre de embarazo para una variedad de neoplasias malignas y reportó una incidencia del 17% de malformaciones (468). La frecuencia de malformación fetal en el 2do y 3er trimestre es aproximadamente 1.3%, que no difiere del riesgo que tienen las pacientes gestantes no expuestas a quimioterapia.

Un estudio prospectivo evaluó la seguridad del esquema FAC (5 FU 500 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y 4, Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 72 horas y Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) durante una mediana de cuatro ciclos durante el 2do y 3er trimestre; no se reportaron malformaciones congénitas, mortinatos o abortos espontáneos. Berry y col.

concluyeron que la quimioterapia podría ser administrada durante el segundo y tercer trimestre sin complicaciones (469).

Hay evidencia limitada sobre el uso de taxanos durante la gestación. Si se considera su uso según el estado de la enfermedad, se recomienda paclitaxel semanal luego del primer trimestre. La terapia anti HER2, endocrinoterapia y radioterapia están contraindicados durante la gestación y deben ser indicados en el periodo postparto. Una revisión (470) de 11 casos diagnosticados durante el segundo y tercer trimestre fueron tratados con Doxorubicina, Fluorouracilo y Ciclofosfamida y cuatro casos fueron tratados con taxanos, no se detectaron malformaciones congénitas. Se reportó el caso de una gestante con cáncer de mama bilateral sincrónico tratada con paclitaxel semanal, expuesta previamente a antraciclinas. El paclitaxel semanal se administró preoperatoriamente durante el embarazo sin interurrencias tras el parto ni malformaciones (471).

Se realizó una revisión (472) de los informes que documentan el uso de taxanos, vinorelbine, trastuzumab y lapatinib durante el embarazo en la literatura inglesa, con el fin de evaluar su perfil de seguridad en pacientes embarazadas. La administración de taxanos y vinorelbine parece ser seguro durante los 2do y 3er trimestres del embarazo, con un perfil de toxicidad favorable. Por el contrario, los agentes anti-HER-2 pueden ser detrimental en el desarrollo normal del riñón fetal y deben evitarse durante el embarazo.

Los reportes de casos sobre terapia anti HER2 en la gestación describen oligo o anhidramnios y falla renal fetal (473,474) (475,476). Si la paciente con cáncer de mama asociado a la gestación se encuentra en tratamiento sistémico, de preferencia no administrar quimioterapia luego de la semana 35 o dentro de las 3 semanas de la fecha probable de parto para evitar el riesgo potencial de toxicidad hematológica durante el parto.

### **E. Cáncer de mama inflamatorio (CMI)**

El CMi tiene una presentación agresiva y poco frecuente, estimada en 1 al 6% de los casos de cáncer de mama en los Estados Unidos (477). No contamos al momento con data local.

El diagnóstico se basa en sus características clínicas como un tiempo de enfermedad < 3 meses, eritema y/o edema en piel (piel de naranja) en más de un tercio del área de la mama y la presencia o no de tumor palpable. Su apariencia clínica “inflamatorio”, se debe a la presencia de émbolos tumorales que obstruyen el drenaje linfático a nivel dérmico. El AJCC 8vo reporte, clasifica al tumor primario del CMi como T4d y un EC IIIB, IIIC o IV según la presencia de compromiso ganglionar o a distancia, respectivamente.

Dentro de la evaluación de las pacientes con sospecha de cáncer de mama inflamatorio se debe considerar una mamografía bilateral, ultrasonido cuando sea necesario y una RNM de manera opcional. Para evaluar la presencia de enfermedad a distancia en la paciente con CMi asintomática se debe solicitar un perfil hepático, gammagrafía ósea o Fluoruro de sodio PET / CT, tomografías de tórax y abdomen - pelvis. En caso de resultados equívocos o sospechosos con los estudios de imagen standard considerar FDG PET/CT.

#### **- Manejo**

La terapia sistémica preoperatoria (neoadyuvancia) consiste en un régimen basado en antraciclinas con o sin taxanos, como tratamiento inicial de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio. Idealmente debe completar toda la quimioterapia planeada preoperatoriamente, si no esta debería ser completada posterior a la cirugía. No hay estudios randomizados que evalúen la terapia sistémica óptima del CMi, debido a su pobre incidencia. Las recomendaciones de la terapia sistémica están basadas entonces en análisis retrospectivos, estudios prospectivos con poca población y extrapolación de la información obtenido del CM no inflamatorio (CMNi) localmente avanzado.

La evidencia ha demostrado que el tratamiento preoperatorio inicial con quimioterapia en el CMi logra impacto en sobrevida, debido a que la mastectomía sola tiene un riesgo de recurrencia del 20% y una supervivencia media de sólo 2 años. La combinación de quimioterapia, mastectomía y radioterapia logra un control local en el 80% de los pacientes (478).

Un análisis retrospectivo evaluó el impacto en sobrevida de la adición de paclitaxel a los regímenes basados en antraciclina. Las tasas de respuesta objetiva (completas y parciales) fueron similares: grupo 1 (solo antraciclinas) 74% y grupo 2 (antraciclinas seguido de Taxanos) 82%. La supervivencia global media (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron mejores en los pacientes tratados con Paclitaxel, y estas diferencias alcanzaron significación estadística en los pacientes con RE negativa (SG media: grupo 1, 32 meses, grupo 2: 54 meses,  $p = 0,03$ , SLP mediana: grupo 1: 18 meses, grupo 2: 27 meses,  $p = 0,04$ ) (479).

Un estudio prospectivo demostró que la respuesta completa patológica (pCR) es superior en pacientes con CMi tratadas con antraciclinas y taxanos semanal comparado a solo antraciclinas como quimioterapia preoperatoria (45% vs. 16%;  $p = 0.01$ ) (480). Además los pacientes con pCR a nivel axilar tienen una mayor SG y SLE comparado con los pacientes con enfermedad residual.

Las pacientes con CMi con expresión de RH deben de recibir terapia endocrina secuencial posterior al tratamiento preoperatorio planeado. Además, las pacientes con sobreexpresión de HER 2 se benefician de terapia anti HER2 según las mismas recomendaciones brindadas para el paciente con cáncer de mama no inflamatorio (CMNi).

Si el paciente con CMi responde a la quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante), se debe indicar una mastectomía con disección axilar en los niveles I/II y radioterapia secuencial. Si el paciente no responde a la terapia neoadyuvante, se debería indicar una terapia sistémica adicional y/o una radioterapia preoperatoria. Se realizó un análisis retrospectivo para determinar si la mastectomía combinada con la radioterapia ofrecía ventajas sobre la radioterapia sola en pacientes con CMi que habían sido tratados con quimioterapia basada en antraciclinas (481). Los pacientes que se sometieron a mastectomía seguido de radioterapia tuvieron una menor incidencia de recurrencia local que los pacientes que recibieron sólo radioterapia (16.3% frente a 35.7%,  $p = 0.015$ ).

Una experiencia de 20 años en el M.D. Anderson Cancer Center sobre el manejo combinado con quimioterapia, luego mastectomía o cirugía conservadora y finalmente radioterapia en el CMi (482). Evidenció que la modalidad combinada logró un 28% de sobrevida libre de enfermedad (SLE). Por el contrario, los tratamientos de modalidad única sólo alcanzaron una SLE inferior al 5%.

La cirugía conservadora de mama y la biopsia de ganglio centinela están contraindicadas en el CMi. La biopsia de ganglio centinela no es un método confiable para evaluar el compromiso ganglionar en pacientes con CMi expuestas a quimioterapia preoperatoria (483). El uso de cirugía conservadora se ha asociado a pobre cosmesis y tasas de recurrencia local superiores comparado a mastectomía.

La reconstrucción mamaria inmediata no está recomendada en pacientes con cáncer de mama inflamatorio localmente avanzado. La reconstrucción mamaria inmediatamente después de la mastectomía puede comprometer el planeamiento de la radioterapia, información extrapolada del CMNi localmente avanzado (484). Se debe explicar al paciente sobre las ventajas y desventajas de la reconstrucción mamaria inmediata vs tardía y es vital un manejo multidisciplinario en este escenario.

Los pacientes con CMi EC IV o recurrente deben ser tratados según las recomendaciones expuestas para el CMNi.

#### **F. Carcinoma de origen desconocido probable primario de mama**

El carcinoma de origen desconocido se define como la existencia de enfermedad metastásica sin primario detectable al diagnóstico. Se debe sospechar primario de mama si la paciente presenta histología de adenocarcinoma o carcinoma NOS a nivel axilar, mediastinal y/o supraclavicular así como debutar con metástasis a distancia en tórax, peritoneo, retroperitoneo, hepática, cerebral u ósea.

Dentro de los exámenes diagnósticos en una paciente con sospecha de cáncer de mama oculto, se debe solicitar mamografía y ecografía de mama bilateral, de ser negativo y/o no adecuado para evaluar la real extensión de la enfermedad, se recomienda resonancia magnética de mama (RMM) bilateral, TAC tórax, abdomen y pelvis. Un estudio (485) examinó la capacidad de la RMM para detectar el cáncer de mama oculto y para facilitar la cirugía conservadora. La RMM identificó la lesión primaria de mama en 28 de 40 mujeres (70%), permitiendo realizar sólo cirugía conservadora y radioterapia en 16 (47%) pacientes.

##### **- Manejo**

En las pacientes con compromiso axilar metastásico probable primario de mama, se recomienda mastectomía y disección axilar ganglionar, aunque el uso de la RMM podría ayudar en la decisión para optar por cirugía conservadora y/o disección axilar seguido de radioterapia local. La evidencia para brindar recomendaciones en el manejo del cáncer de mama oculto con compromiso axilar proviene de un número limitado de estudios retrospectivos.

La RM ha demostrado su utilidad en definir el sitio primario en pacientes con cáncer de mama oculto y además facilitar la conservación de la mama en pacientes seleccionadas. En un estudio retrospectivo en Roswell Park Cancer Institute, encontró 10 casos de cáncer de mama oculto a pesar de mamografía, ultrasonido y resonancia. De los 10 pacientes, 8 recibieron sólo radioterapia, uno excisión local amplia más radioterapia y otro fue sometido a MRM. Ningún paciente tuvo recidiva en un promedio de 57 meses de seguimiento (486).

El tratamiento sistémico del CMO probable primario de mama debe ser de acuerdo al EC del tumor, fenotipo y performance status del paciente; según las recomendaciones brindadas para el CM invasivo.

## 7.6.4 Esquemas de Tratamiento Sistémico

Tabla N° 28: Esquemas de Tratamiento Sistémico por Escenarios clínicos.

Escenario	Esquemas	Dosis	AUNA (Grade)
Neoadyuvancia Her2 positivo	Docetaxel Carboplatino Pertuzumab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Carboplatino: 6 AUC* EV día 1,</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	Paclitaxel Carboplatino Pertuzumab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 12 semanas,</li> <li>● Carboplatino: 6 AUC* EV día 1,</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	Doxorrubicina Ciclofosfamida Docetaxel Pertuzumab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Docetaxel: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, y</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	Doxorrubicina Ciclofosfamida Paclitaxel Pertuzumab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 12 semanas,</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	Docetaxel Ciclofosfamida Pertuzumab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, y</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>

		completar 1 año	
	<b>5 - Fluorouracilo</b> <b>Epirubicina</b> <b>Ciclofosfamida</b> <b>Docetaxel</b> <b>Pertuzumab</b> <b>Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 5 - Fluorouracilo: 500 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Epirubicina: 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Docetaxel: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, y</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>5 - Fluorouracilo</b> <b>Epirubicina</b> <b>Ciclofosfamida</b> <b>Paclitaxel</b> <b>Pertuzumab</b> <b>Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 5 - Fluorouracilo: 500 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Epirubicina: 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 12 semanas,</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Paclitaxel</b> <b>Pertuzumab</b> <b>Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 12 semanas,</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<p>* AUC: Área bajo la curva. Formula de Calvert: Dosis Total (mg) = AUC x (TFG + 25), TFG: Tasa filtración glomerular                      Se debe considerar el uso de factor estimulante de colonias (FEC) en cada uno de lo esquemas de acuerdo a tolerancia y SP del paciente</p>		
<b>Adyuvancia Her2 positivo</b>	<b>Doxorrubicina</b> <b>Ciclofosfamida</b> <b>Paclitaxel</b> <b>Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 12 semanas o 175 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 14 días por 4 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Doxorrubicina</b> <b>Ciclofosfamida</b> <b>Docetaxel</b> <b>Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días por 4 ciclos y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>

		completar 1 año	
	<b>Docetaxel Carboplatino Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Carboplatino: 6 AUC* EV día 1, cada 21 días por 6 ciclos,</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Docetaxel Ciclofosfamida Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Paclitaxel Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 12 semanas,</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	* AUC: Área bajo la curva. Formula de Calvert: Dosis Total (mg) = AUC x (TFG + 25), TFG: Tasa filtración glomerular Se debe considerar el uso de factor estimulante de colonias (FEC) en cada uno de lo esquemas de acuerdo a tolerancia y SP del paciente		
<b>Metastásico HER2 positivo</b>	<b>Docetaxel Pertuzumab Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV,</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Paclitaxel Pertuzumab Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal,</li> <li>● Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Ado- Trastuzumab emtansine +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ado-Trastuzumab emtansine: 3.6 mg/kg EV día 1, cada 21 días</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Paclitaxel Carboplatino Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal</li> <li>● Carboplatino: 6 AUC* EV día 1,</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Docetaxel Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 80 - 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Paclitaxel Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> EV semanal ,</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>

	<b>Vinorelbine Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vinorelbine: 25mg/m<sup>2</sup> EV semanal ,</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Capecitabina Lapatinib +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Capecitabina: 1000 - 1250 mg/m<sup>2</sup> VO bid los días 1 al 14, y</li> <li>● Lapatinib: 1000 mg VO diarios cada 21 días</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Capecitabina Trastuzumab +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Capecitabina: 1000 - 1250 mg/m<sup>2</sup> VO bid los días 1 al 14 y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Lapatinib Trastuzumab +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lapatinib: 1000 mg VO diarios y</li> <li>● Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	+: Indicado en pacientes previamente expuestos a Trastuzumab		
<b>Neoadyuvancia y Adyuvancia HER2 negativo</b>	<b>Doxorrubicina Ciclofosfamida Paclitaxel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Doxorrubicina:60 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Paclitaxel: 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 12 semanas o 175 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 14 días por 4 ciclos</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Doxorrubicina Ciclofosfamida Docetaxel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Doxorrubicina:60 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de</li> <li>● Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días por 4 ciclos</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Doxorrubicina Ciclofosfamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Doxorrubicina:60 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Docetaxel Ciclofosfamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1,</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Docetaxel Doxorrubicina Ciclofosfamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días por 4 ciclos</li> <li>● Doxorrubicina:50 mg/m<sup>2</sup> EV día 1</li> <li>● Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 6 ciclos</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Ciclofosfamida Metotrexato 5 - Fluorouracilo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ciclofosfamida: 100 mg/m<sup>2</sup> VO días 1 al 14,</li> <li>● Metotrexato: 40mg/m<sup>2</sup> EV días 1 y 8; y</li> <li>● 5 - Fluorouracilo: 600 mg/m<sup>2</sup> EV días 1 y 8, cada 28 días por 6 ciclos</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Epirrubicina Ciclofosfamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Epirrubicina: 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y</li> <li>● Ciclofosfamida: 830 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días por 8 ciclos.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>

<b>Metastásico HER2 negativo</b>	<b>Doxorrubicina</b>	● Doxorrubicina: 60 - 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Doxorrubicina liposomal pegilada</b>	● Doxorrubicina liposomal pegilada: 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Epirubicina</b>	● Epirubicina: 60 - 90 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Paclitaxel</b>	● Paclitaxel: 80mg/m <sup>2</sup> EV semanal o 175 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Docetaxel</b>	● Docetaxel: 60 - 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Nab Paclitaxel</b>	● Nab Paclitaxel: 100 - 125 mg/m <sup>2</sup> EV días 1, 8 y 15, cada 28 días o 260 mg/m <sup>2</sup> EV, cada 21 días	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Capecitabina</b>	● Capecitabina: 1000 - 1250 mg/m <sup>2</sup> VO bid los días 1 al 14, cada 21 días	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Gemcitabina</b>	● Gemcitabina: 800 - 1200 mg/m <sup>2</sup> EV los días 1, 8 y 15 cada 28 días	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Carboplatino</b>	● Carboplatino: 6 AUC* EV día 1 cada 21 días	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Cisplatino</b>	● Cisplatino: 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Vinorelbine</b>	● Vinorelbine: 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 semanal	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Ixabepilone</b>	● Ixabepilone: 40 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días.	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Doxorrubicina Ciclofosfamida</b>	● Doxorrubicina: 60 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 ● Ciclofosfamida: 600 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días.	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Ciclofosfamida Epirubicina 5 - Fluorouracilo</b>	● Ciclofosfamida: 400 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, ● Epirubicina: 50 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 8 y ● 5 - Fluorouracilo: 500 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 8, cada 28 días.	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Doxorrubicina Docetaxel Ciclofosfamida</b>	● Doxorrubicina: 60 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 ● Docetaxel: 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 ● Ciclofosfamida: 600 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días	<b>FUERTE A FAVOR</b>
<b>Ciclofosfamida Doxorrubicina 5 - Fluorouracilo</b>	● Ciclofosfamida: 500 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, ● Doxorrubicina: 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y ● 5 - Fluorouracilo: 500 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 8 cada 21 días	<b>FUERTE A FAVOR</b>	

	<b>Epirrubicina Ciclofosfamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Epirrubicina: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y</li> <li>● Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Ciclofosfamida Metotrexato 5 - Fluorouracilo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ciclofosfamida: 100 mg/m<sup>2</sup> VO días 1 al 14,</li> <li>● Metotrexato: 40mg/m<sup>2</sup> EV días 1 y 8; y</li> <li>● 5 - Fluorouracilo: 600 mg/m<sup>2</sup> EV días 1 y 8, cada 28 días.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Capecitabina Docetaxel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Capecitabina: 950 mg/m<sup>2</sup> VO bid los días 1 al 14 y</li> <li>● Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Gemcitabina Paclitaxel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gemcitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> EV los días 1 y 8</li> <li>● Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Gemcitabina Docetaxel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gemcitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> EV los días 1 y 8,</li> <li>● Docetaxel: 100mg/m<sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Gemcitabina Carboplatino</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gemcitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> EV los días 1 y 8</li> <li>● Carboplatino: 2AUC* EV días 1 y 8 cada 21 días</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	* AUC: Área bajo la curva. Fórmula de Calvert: Dosis Total (mg) = AUC x (TFG + 25), TFG: Tasa filtración glomerular		
<b>Neoadyuvancia y Adyuvancia RH positivos, HER2 negativo</b>	<b>Tamoxifeno</b>	Tamoxifeno: 20 mg VO diarios	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Anastrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anastrozol: 1 mg VO diarios</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Letrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Letrozol: 2.5 mg VO diarios</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Exemestano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Exemestano: 25 mg VO diarios</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Goserelina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Goserelina: 3.6 mg SC cada 28 días ó 10.8 mg SC 90 días</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Triptorelina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Triptorelina: 3.75 mg IM cada 4 semanas ó 11.25 mg IM cada 12 semanas</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Leuprolide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Leuprolide: 22.5 mg SC cada 3 meses ó 30 mg SC cada 4 meses</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
<b>Metastásico RH positivos,</b>	<b>Tamoxifeno</b>	Tamoxifeno: 20 mg VO diarios	<b>FUERTE A FAVOR</b>

<b>HER2 negativo</b>	<b>Anastrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anastrozol: 1 mg VO diarios</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Letrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Letrozol: 2.5 mg VO diarios</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Exemestano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exemestano: 25 mg VO diarios</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Fulvestrant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fulvestrant: 500 mg IM día 1 y 15 del 1º ciclo, luego 500 mg en ciclos de cada 28 días.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Palbociclib Letrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclib: 125 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días y</li> <li>Letrozol: 2.5 mg VO diarios.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Ribociclib Letrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ribociclib: 600 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días y</li> <li>Letrozol: 2.5 mg VO diarios.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Ribociclib Tamoxifeno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ribociclib: 600 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días y</li> <li>Tamoxifeno: 20 mg VO diarios.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Palbociclib Fulvestrant +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclib: 125 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días y</li> <li>Fulvestrant: 500 mg IM día 1 y 15 del 1º ciclo, luego 500 mg en ciclos de cada 28 días.</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR (Preferido)</b>
	<b>Everolimus Tamoxifeno +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Everolimus: 10 mg VO diarios y</li> <li>Tamoxifeno: 20 mg VO diarios</li> </ul>	<b>FUERTE A FAVOR</b>
	<b>Everolimus Exemestano +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Everolimus: 10 mg VO diarios y</li> <li>Exemestano: 25 mg VO diarios.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
<b>Metastásico RH positivos, HER2 negativo</b>	<b>Anastrozol Pertuzumab Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anastrozol: 10 mg VO diarios</li> <li>Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, y</li> <li>Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Anastrozol Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anastrozol: 10 mg VO diarios</li> <li>Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	<b>Lapatinib Letrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lapatinib: 1500 mg VO diarios</li> <li>Letrozol: 2.5 mg VO diarios.</li> </ul>	<b>DÉBIL A FAVOR</b>
	+ También considerado en pacientes expuestos a terapia endocrina previamente		

**7.6.5 Eventos adversos o colaterales del tratamiento**
**Tabla N° 29: Eventos adversos o colaterales del tratamiento sistémico**

AGENTE	TOXICIDADES	MANEJO Y SUGERENCIAS
<b>ALQUILANTES:</b> - <b>Ciclofosfamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hematológica: la mielosupresión es dosis limitante, la neutropenia ocurre entre el 7° – 14° día y se recupera al 21° día, la trombocitopenia suele ocurrir con altas dosis de tratamiento.</li> <li>● Cardíaca: es observada con altas dosis de la droga y se hace frecuente luego de la infusión de antraciclinas.</li> <li>● GI: náuseas y vómitos a partir de las 2 – 4 horas de infusión hasta las 24 h.</li> <li>● Renal: Insuficiencia renal. SIADH</li> <li>● Cistitis hemorrágica (5 – 10%)</li> <li>● Piel y anexos: hiperpigmentación de piel y uñas, alopecia: inicia 3 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento.</li> <li>● Hipersensibilidad: rinitis e irritación faríngea, usualmente se resuelve a los 3 días de culminada la infusión o uso de la misma.</li> <li>● Fertilidad: amenorrea con falla ovárica, la esterilidad podría ser permanente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: Dep Cr &lt; 20cc/min disminuir la dosis al 50 – 75%.</li> <li>● Uro protección con MESNA e hidratación para evitar la toxicidad vesical según dosis.</li> <li>● El manejo de las reacciones de hipersensibilidad se realizará con esteroides y antihistamínicos.</li> </ul>
<b>ANTRACICLINAS</b> - <b>Doxorrubicina</b> - <b>Doxorrubicina liposomal</b> - <b>Epirubicina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hematológica: Doxorrubicina: Neutropenia (75%, entre el 10° – 14° día y se recupera en la 3° semana), trombocitopenia y anemia. Doxorrubicina liposomal: neutropenia (12 – 62%), anemia (6 – 74%), trombocitopenia (13 – 65%). Epirubicina: neutropenia (80%), anemia (13 - 72%), trombocitopenia (5 - 48%). la trombocitopenia suele ocurrir con altas dosis de tratamiento.</li> <li>● Cardiovascular: Doxorrubicina: cardiomiopatía aguda o tardía (5 – 8% a una dosis acumulada de 450mg/m<sup>2</sup>, 6 – 20% a 500mg/m<sup>2</sup>). Doxorrubicina liposomal: &lt; 10% bajo riesgo. Epirubicina: cardiomiopatía (0.9% a una dosis acumulada de 550mg/m<sup>2</sup>, 1.6% a 700mg/m<sup>2</sup> y 3.3% a 900mg/m<sup>2</sup>).</li> <li>● GI: Doxorrubicina: náuseas (90% si dosis es &gt; 60mg/m<sup>2</sup>; 30 – 90%, si dosis es &lt; 60mg/m<sup>2</sup>), vómitos y mucositis. Dox. Liposomal: náuseas y vómitos (17 - 46%), mucositis (&lt;14%), astenia (40%), constipación (&lt;30%), diarrea (5 – 21%). Epirubicina: Náuseas y vómitos (92%), mucositis (58%) y diarrea (7 – 25%)</li> <li>● SNC: Doxorrubicina liposomal: fiebre (8 – 21%) Epirubicina: letargia (1 – 46%)</li> <li>● Piel y anexos: Doxorrubicina liposomal: síndrome mano pie (45%), rash (28%),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: No requiere ajuste de dosis</li> <li>● Compromiso hepático: Transaminasas 2 – 3 veces ULN: administrar 75% de la dosis, Transaminasas &gt; 3 veces ULN o bilirrubina 1.2 – 3 mg/dl: administrar el 50% de la dosis, bilirrubina 3.1 – 5 mg/dl: administrar 25% de la dosis, bilirrubina &gt; 5 mg/dl: no administrar droga</li> <li>● La suspensión de la droga depende del grado de la mucositis, se requiere el manejo de la misma con geles orales bio adherentes.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>alopecia (20%). Epirrubicina: alopecia (70 - 95%)</li> <li>Fertilidad: Doxorubicina: amenorrea (60 – 75%) Epirrubicina amenorrea. (72%).</li> <li>Neoplasias: Doxorubicina: LMA/SMD en combinación con ciclofosfamida y radioterapia (0.21%, 1.5% a los 5 y 8 años). Epirrubicina: LMA/SMD:0.27%, 0.46%, 0.55% a los 3, 5 y 8 años.</li> </ul>	
<b>PLATINOS</b> • Cisplatino • Carboplatino	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hematológica: cisplatino: anemia (25 – 30%), carboplatino: anemia (71 – 90%) neutropenia severa (18%), trombocitopenia severa luego de 2 – 3 semanas (25%)</li> <li>GI: cisplatino: náuseas y vómitos (70 – 100%), carboplatino: vómitos (65 – 80%)</li> <li>Ototoxicidad: cisplatino: dosis dependiente (30%)</li> <li>Hidro-electrolítico: cisplatino y carboplatino: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia (20 – 40%)</li> <li>Renal: cisplatino: insuficiencia renal (28 – 36%)</li> <li>Hepática: cisplatino y carboplatino: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%)</li> <li>Sensorial: cisplatino y carboplatino: neuropatía sensorial reversible (5 – 10%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compromiso renal: Dep Cr 10 – 50 cc/min administrar el 75% de la dosis, Dep Cr &lt; 10cc/min administrar el 50% de la dosis.</li> <li>El carboplatino puede ser reducido en 1 AUC en caso de mielosupresión prolongada y significativa.</li> <li>El compromiso hepático, no necesita ajuste de dosis.</li> </ul>
<b>ANTIFOLATOS</b> • Metotrexate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hematológica: la mielosupresión es dosis limitante, el nadir de la leucopenia se da entre el 4 – 7º día y se revierte a partir del día 14.</li> <li>Hepática: hipertransaminasemia transitoria se da a las 12 – 24 horas de iniciado el tratamiento , falla hepática, cirrosis y fibrosis.</li> <li>GI: náuseas, vómitos (de acuerdo a dosis del 10 – 90%) diarrea, estomatitis ulcerativa, mucositis (dosis dependiente, aparece en 3º a 7º día de iniciada la terapia y se resuelve en 2 semanas), gingivitis, glositis</li> <li>Renal: insuficiencia renal aguda, azoemia, retención urinaria</li> <li>SNC: Aracnoiditis, disfunción cerebral aguda, convulsiones (5 – 15%), encefalopatía desmielinizante, leucoencefalopatía crónica</li> <li>Piel y anexos: eritema en piel, lesiones psoriáticas, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica.</li> <li>Fertilidad: amenorrea, abortos o muertes fetales, oligospermia con falla testicular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compromiso renal: Dep Cr 10 – 50 cc/min administrar el 50% de la dosis, Dep Cr &lt; 10cc/min evitar su uso.</li> <li>Compromiso hepático: bilirrubina 3.1 – 5 mg/dl o transaminasas &gt; 3 veces sobre el nivel normal administrar el 75% de la dosis, bilirrubina &gt; 5mg/dl: evitar su uso.</li> <li>La suspensión de la droga depende del grado de la mucositis, se requiere el manejo de la misma con geles orales bio adherentes.</li> </ul>

<p><b>ANÁLOGOS DE PIRIMIDINAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 – Fluorouracilo (5FU)</li> <li>• Capecitabina</li> <li>• Gemcitabina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: 5FU: mielosupresión (nadir 9 – 14<sup>a</sup>, se recupera al día 30 día) Capecitabina: linfopenia (94%), neutropenia (2 – 26%) trombocitopenia (24%) anemia (72 – 80%). Gemcitabina: neutropenia (7 – 63%), trombocitopenia (24 – 36%), anemia (2 – 73%)</li> <li>• Cardiovascular: 5FU: Angina, arritmia, falla cardiaca isquemia miocárdica Capecitabina: edema periférico (9 – 15%). Gemcitabina: edema periférico (20%)</li> <li>• GI: 5FU: náuseas, vómitos y mucositis, diarrea. Capecitabina: diarrea (47 – 57%), náuseas (34 – 53%), vómitos (15 – 37%, estomatitis (22 – 25%), constipación (9 – 15%), anorexia (9 – 23%), incremento de bilirrubina (22 – 48%). Gemcitabina: náusea y vómitos (3 – 70%), diarrea (19 – 30%), estomatitis (10 – 11%), elevación de transaminasas (4 – 72%), incremento de bilirrubinas (4 – 26%)</li> <li>• Renal: Gemcitabina: proteinuria (32 – 45%), hematuria (1 – 35%), BUN incrementado (16%)</li> <li>• Neurológico: 5FU: síndrome agudo cerebelar, confusión euforia, parestesias, cefalea. Capecitabina: fatiga (15 – 42%), fiebre (7 – 18%), dolor (12%), parestesias (21%). Gemcitabina: fiebre (40% a las 6 – 12 horas de terminada la infusión), somnolencia (11%)</li> <li>• Ocular: 5FU: lagrimeo, estenosis del ducto lagrimal, fotofobia. Capecitabina: irritación ocular (13 – 15%)</li> <li>• Piel y anexos: 5FU y capecitabina: síndrome mano pie (45%), alopecia, dermatitis, fotosensibilidad. Gemcitabina: rash (30%), alopecia (16%), prurito (13%).</li> </ul>	<p>5FU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: No se recomienda ajuste de dosis, pero en pacientes con hemodiálisis con ClCr &lt; 50 cc/min, reducir dosis a 50%</li> <li>• Compromiso hepático: bilirrubina &gt; 5mg/dl: evitar su uso.</li> </ul> <p>Capecitabina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: ClCr 30-50 cc/min administrar el 75% de la dosis, ClCr &lt; 30 cc/min su uso está contraindicado.</li> <li>• Compromiso hepático leve a moderado, no requiere ajuste de dosis.</li> <li>• La suspensión de la droga depende del grado de síndrome mano pie, se requiere el manejo del mismo con ungüento en base a soluciones de úrea (5 – 10%)</li> </ul> <p>Gemcitabina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis</li> <li>• Compromiso hepático: Transaminasas elevadas con bilirrubinas normales no se requiere ajuste de dosis, si la bilirrubina &gt;1.6mg/dl, se deberá iniciar con dosis de 800mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<p><b>ALCALOIDES DE LA VINCA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinorelbine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: neutropenia (28 – 85%, al 5 – 10<sup>o</sup> día y se recupera al 7 – 14<sup>o</sup> día), anemia (9 – 38%).</li> <li>• GI: náuseas y vómitos (2 – 40%) constipación (35%), diarrea (12 – 17%), dolor abdominal (10 – 18%), incremento de transaminasas (2 – 67%), incremento de bilirrubina (3 – 13%)</li> <li>• Renal: incremento de creatinina (13%)</li> <li>• Neurológico: fatiga (27%), neuropatía periférica (1 – 25%), debilidad (36%)</li> <li>• Piel y anexos: alopecia (12 – 30%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis</li> <li>• Compromiso hepático: bilirrubina ≤ 2mg/dl: administrar 100% de la dosis, bilirrubina 2.1 – 3 mg/dl: administrar 50% de la dosis, bilirrubina &gt; 3mg/dl: administrar el 25% de la dosis.</li> </ul>

<p><b>TAXANOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paclitaxel</b></li> <li>• <b>Docetaxel</b></li> <li>• <b>Nab paclitaxel</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: Paclitaxel: neutropenia (14 – 98%, nadir 11<sup>o</sup> día y se recupera al 15- 21<sup>o</sup> día), trombocitopenia (1 – 20%), anemia (2 – 90%). Docetaxel: neutropenia (75 - 99% al 7 – 10<sup>o</sup> día y se recupera a la 2 semana), anemia (9 – 94%), trombocitopenia (1 – 14%) Nab-Pac: neutropenia (9 – 80%), anemia (1 – 33%), trombocitopenia (2 – 18%)</li> <li>• Cardiovascular: Paclitaxel: EKG anormal (14 – 23%), edema (21%), hipotensión (4 – 12%). Docetaxel: retención de fluidos (13 – 60%). Nab-Pacl: EKG anormal (35 – 60%)</li> <li>• GI: Paclitaxel: Náuseas y vómitos (52%), diarrea (38%), mucositis (3 - 35%) dolor abdominal con paclitaxel intraperitoneal, elevación de transaminasas (19%), y de fosfatasa alcalina (22%), astenia. Docetaxel: estomatitis (8 – 53%), náusea y vómitos (22 – 42%) elevación de transaminasas (4 – 19%), astenia (62%). Nab-Pacl: náuseas y vómitos (12 – 30%) elevación de transaminasas (39%) y fosfatasa alcalina (36%), astenia (47%).</li> <li>• Renal: Nab-Pacl: incremento de creatinina (1 – 11%)</li> <li>• Neurológico: Paclitaxel: neuropatía periférica (7 – 70%), artralgias/mialgias (60%), debilidad (17%). Docetaxel: neuropatía periférica (20 – 60%) fiebre (35%), debilidad (18 – 66%), mialgia (3 – 23%). Nab-Pacl: neuropatía periférica dosis acumulable (10 - 70%), fatiga (25%), mialgia/artralgia (44%)</li> <li>• Piel y anexos: Paclitaxel síndrome mano pie, alopecia (87%), rash (12%). Docetaxel: alopecia (56 – 76%), rash (47%), onicólisis (11 – 40%), síndrome mano pie (15%). Nab-Pac: alopecia (56%), mialgia (44%)</li> <li>• Ocular: Nab-Pacl: disturbios visuales( queratitis 11%)</li> <li>• Reacción de hipersensibilidad: Paclitaxel: 31 – 45%</li> </ul>	<p>Paclitaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis</li> <li>• Compromiso hepático: Cuando la infusión es en 3 horas: transaminasas &lt; 10 veces ULN y bilirrubina ≤ 1.25 veces ULN: 175mg/m<sup>2</sup>, transaminasas &lt; 10 veces ULN y bilirrubina 1.26 - 2 veces ULN: 135mg/m<sup>2</sup>. transaminasas &lt; 10 veces ULN y bilirrubina 2.1 - 5 veces ULN: 90mg/m<sup>2</sup> y Transaminasas ≥ 10 veces ULN y bilirrubina &gt; 5 veces ULN: evitar su uso.</li> </ul> <p>Docetaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis</li> <li>• Compromiso hepático: Transaminasas 1.6 – 6 veces ULN: administrar 75%. 175mg/m<sup>2</sup>, Transaminasas &gt; 6 veces ULN: uso de droga a juicio clínico.</li> </ul> <p>Nab-paclitaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis</li> <li>• Compromiso hepático: Transaminasas &lt; 10 veces ULN y bilirrubina 1.26 - 2 veces ULN: 200mg/m<sup>2</sup>. Transaminasas &lt; 10 veces ULN y bilirrubina 2.1 - 5 veces ULN: 130mg/m<sup>2</sup> y Transaminasas ≥ 10 veces ULN y bilirrubina &gt; 5 veces ULN: no se recomienda su uso.</li> </ul>
--	--	--

<p><b>EPOTILONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ixabepilone</b></li> <li>• <b>Eribulin</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: Ixabepilone: neutropenia (23 - 30%) Eribulin (28 – 82%, nadir 13<sup>o</sup> día, se recupera 21<sup>o</sup> día), anemia 2 – 58%</li> <li>• GI: Ixabepilone: náusea y vómito (29 – 42%), mucositis/estomatitis (29%), diarrea (22%), anorexia (19%, constipación (16%), dolor abdominal (13%), astenia (56%), Eribulin: náuseas y vómitos (18 – 35%), astenia (54%), anorexia y pérdida de peso (21%), incremento de transaminasas (18%)</li> <li>• Neurológico: Ixabepilone: cefalea (11%), neuropatía periférica dosis acumulada (65%), mialgia/artralgia (49%), debilidad (56%). Eribulin neuropatía periférica (8 – 35%), fiebre (21%), cefalea (19%), debilidad (58%), artralgia/mialgia (22%).</li> <li>• Piel y anexos: Ixabepilone: alopecia (48%), síndrome mano pie (5%). Eribulin: alopecia (45%), onicolisis.</li> </ul>	<p>Ixabepilone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis.</li> <li>• Compromiso hepático: transaminasas 2.5 a 10 veces ULN y bilirrubina 1.1 - 1.5 veces ULN: 32mg/m2., transaminasas <math>\leq</math> 10 veces ULN y bilirrubina 1.6 a 3 veces ULN: 20 - 30mg/m2., transaminasas <math>\geq</math>10 veces ULN o bilirrubina &gt; 3 veces ULN: no se recomienda su uso</li> </ul> <p>Eribulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: CICr 30 - 50 cc/min reducir a 1.1 mg/m2/dosis, CICr &lt; 30 cc/min se desconoce su uso.</li> <li>• Compromiso hepático: Child-Pugh A reducir a 1.1 mg/m2/dosis, Child-Pugh B reducir a 0.7 mg/m2/dosis, Child-Pugh C se desconoce su uso.</li> </ul>
<p><b>ANTI Her2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trastuzumab</b></li> <li>• <b>Pertuzumab</b></li> <li>• <b>Lapatinib</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: Pertuzumab: neutropenia (49 – 53%), anemia (3 – 23%). Lapatinib: neutropenia (1 – 23% con capecitabina) anemia (1 – 56% con capecitabina), trombocitopenia (1 – 18%)</li> <li>• Cardíaca: Trastuzumab: disminución del FEVI (4 - 22%). Pertuzumab: disminución de FEVI al combinarse con trastuzumab. Lapatinib disminución de la FEVI (4%)</li> <li>• GI: Trastuzumab: diarrea (25%), náusea y vómitos, diarrea (4 – 33%), diarrea (7 – 25%), dolor abdominal (2 – 22%), anorexia (14%), Pertuzumab: náuseas y vómitos (15 – 24%) diarrea (8 – 67%), estomatitis (19%), dolor abdominal (12%), Lapatinib: diarrea (1 - 65%), náusea y vómitos (17 - 40%), dolor abdominal y dispepsia (15%) mucositis y estomatitis (15%), anorexia (11%) hipertransaminasemia (1 – 46%) e hiperbilirrubinemia (1 - 45%)</li> <li>• Respiratorio: Trastuzumab: tos (5 – 26%), disnea (3 – 22%), rinitis/faringitis (12 – 14%) Lapatinib: disnea (12%), epistaxis (11%)</li> <li>• Neurológico: Trastuzumab: dolor (47%), fiebre (6 – 36%), cefalea (10 – 26%), insomnio (14%), dolor de espalda (5 – 22%), debilidad (4 – 42%). Pertuzumab: fatiga (38%), cefalea (21%), fiebre (19%). Lapatinib: fatiga (10 – 20%), cefalea (14%), debilidad (12%)</li> </ul>	<p>Trastuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiotoxicidad: Si la FEVI disminuye &gt; 16% del basal o si el FEVI se encuentra bajo el límite normal y hay una disminución de &gt; 10% del basal: detener la droga por 4 semanas y repetir el FEVI cada 4 semanas(s). Reanudar el tratamiento si a las 4 – 8s. el FEVI regresa al límite normal o permanece en una disminución &lt; 15% del basal. Discontinuar el tratamiento permanentemente si luego de 8s. persiste la disminución del FEVI o el tratamiento fue interrumpido por algún evento de cardiomiopatía por más de 3 veces.</li> <li>• Compromiso renal o hepático: no se tiene evidencia de ajuste de dosis.</li> </ul> <p>Pertuzumab:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Piel y anexos: Trastuzumab: rash (4 - 18%). Pertuzumab: rash (1 – 34%), prurito (14%) resequead de piel (11%). Lapatinib: síndrome mano pie (12 - 53% con capecitabina), rash (28 – 44%), resequead de piel (13%), prurito (12%), desórdenes en las uñas (11%)</li> <li>● Hipersensibilidad: Trastuzumab: reacción con la infusión (21 - 40%), Pertuzumab: reacción con la infusión (1 – 13%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cardiotoxicidad: Detener la droga si la FEVI es &lt; 40% o 40 – 45% con disminución absoluta del 10% del basal, repetir FEVI en 3s., si éste no mejora o empeora se recomienda discontinuar el tratamiento.</li> <li>● Compromiso renal o hepático: no se tiene evidencia de ajuste de dosis.</li> </ul> <p>Lapatinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: no se tiene evidencia de ajuste de dosis.</li> <li>● Compromiso hepático: Child-Pugh C: en combinación con capecitabina reducir la dosis a 750 mg diario y en combinación con letrozol reducir la dosis a 1000 mg diario.</li> </ul>
<p><b>INH. mTOR</b> - Everolimus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hematológica: linfopenia (1/8 – 54%), neutropenia (9 – 46%), trombocitopenia (3 – 54%), anemia (1 – 92%)</li> <li>● Cardiovascular: edema periférico (4 – 45%), hipertensión (4 – 30%)</li> <li>● GI: alteración del gusto (1 – 88%), estomatitis (8 – 86%), diarrea (5 - 50%), constipación (10 – 38%), dolor abdominal (3 – 36%), náuseas y vómitos (8 – 29%), anorexia (1 – 30%), hipertransaminasemia (1 – 89%), incremento de fosfatasa alcalina (32 – 74%)</li> <li>● Renal: incremento de creatinina (11 – 50%).</li> <li>● Respiratorio: sinusitis (3 – 39%), tos (7 – 30%), disnea (6 – 24%), epistaxis (22%), neumonitis (1 – 19%), rinitis (14%)</li> <li>● Endocrinológico: hipercolesterolemia (17 – 85%), hiperglicemia (12 – 75%), hipertrigliceridemia (73%), Hipofosfatemia (9 – 49%), hipocalcemia (17 – 37%), hipoglicemia (32%), hipocalemia (12 – 29%), amenorrea (17%), hiponatremia (16%).</li> <li>● Neurológico y neuromuscular: fatiga (7 – 45%), fiebre (15 – 329), cefalea (18 – 30%) convulsiones (5 – 29%), ansiedad/agresión (21%), debilidad (13 – 33%), artralgias (20%)</li> <li>● Otico: otitis (6 – 36%)</li> <li>● Piel y anexos: rash (18 – 59%), dermatitis acneiforme (3 – 25%), desórdenes en uñas (5 – 22%), acné (3 – 22%), prurito (13 – 21%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis.</li> <li>● Compromiso hepático: Child-Pugh A: reducir la dosis a 5 – 7.5 mg diarios, Child-Pugh B: reducir la dosis a 2.5 – 5 mg diarios, Child-Pugh C: deberá evaluarse riesgo beneficio y utilizar 2.5 mg diarios como máximo.</li> </ul>

<p><b>ANTIESTRÓGENOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifeno</li> <li>- Fulvestrant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cardiovascular: Tamoxifeno: vasodilatación (41%), flushing (33%), hipertensión (11%), edema periférico (11%), eventos tromboembólicos (2 - 5%).</li> <li>● GI: Tamoxifeno: náuseas y vómitos (5 - 26%), pérdida de peso (23%). Fulvestrant: hipertransaminasemia (2 - 14%), incremento de fosfatasa alcalina 2 - 15%),</li> <li>● Endocrinológico y metabólico: Tamoxifeno: sofocos (25 - 81%), retención de fluidos (32%), alteraciones menstruales (13 - 25%), amenorrea (16%). Fulvestrant: sofocos (7 - 13%).</li> <li>● Respiratorio: Tamoxifeno : faringitis (14%)</li> <li>● Neurológico: Tamoxifeno: cambios de humor (12 - 18%), dolor (3 - 13%, depresión (2 - 12%)</li> <li>● Neuromuscular y esquelético: Tamoxifeno: debilidad (18%), artralgias/mialgias (11 - 14%). Fulvestrant: desórdenes articulares (14 - 19%)</li> <li>● Genital: Tamoxifeno: sangrado vaginal (2 - 23%), secreción vaginal (13 - 55%)</li> <li>● Local: Fulvestrant: dolor en sitio de inyección (12 - 14%)</li> <li>● Piel y anexos: Tamoxifeno : cambios en la piel (6 - 19%), rash (13%)</li> <li>● Neoplasias: Tamoxifeno: cáncer de endometrio (0.8%)</li> </ul>	<p>Tamoxifeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis.</li> <li>● Compromiso hepático: no se requiere ajuste de dosis</li> </ul> <p>Fulvestrant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso hepático: Child-Pugh B: reducir la dosis a 250mg, Child-Pugh C: su uso no ha sido evaluado</li> </ul>
<p><b>INH.AROMATASA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anastrozol</li> <li>- Letrozol</li> <li>- Exemestane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cardiovascular: Anastrozol: vasodilatación (25 - 36%), enfermedad isquémica cardiovascular (4 - 17% mayor en pacientes con enfermedad isquémica preexistente), hipertensión (2 - 13%), angina (2 - 12%). Letrozol: edema (7 - 18%). Exemestane: hipertensión (5 - 15%).</li> <li>● GI: Anastrozol: náuseas y vómitos (8 - 19%). Letrozol: náusea (9 - 17%), aumento de peso (2 - 13%), constipación (2 - 11%). Exemestane: náusea (9 - 18%), dolor abdominal (6 - 11%), fosfatasa alcalina incrementado (14 - 15%).</li> <li>● Endocrinológico y metabólico: Anastrozol: sofocos (12 - 36%). Letrozol: hipercolesterolemia (3 - 52%), sofocos (6 - 50%). Exemestane: sofocos (13 - 33%).</li> <li>● Respiratorio: Anastrozol: faringitis (6 - 14%), tos (8 - 11%). Letrozol: disnea (6 - 18%), tos (6 - 13%).</li> <li>● Neurológico: Anastrozol: cambios de humor (19%), fatiga (19%), dolor (11 - 17%), cefalea (9 - 13%), depresión (5 - 13%). Letrozol: cefalea (4 - 20%), mareos (3 - 14%), fatiga (8 - 13%). Exemestane: fatiga (8 - 22%), insomnio (11 - 14%), dolor (13%), cefalea (7 - 13%), depresión (6 - 13%)</li> <li>● Neuromuscular y esquelético: Anastrozol: debilidad (16 - 19%), artralgias/mialgias (2 - 17%), dolor de espalda (10 - 12%), dolor óseo (6 - 11%), osteoporosis (11%). Letrozol: debilidad (4 - 34%), artralgia/artritis (7 - 25%), dolor óseo (5 - 22%), dolor</li> </ul>	<p>Anastrozol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis, si ClCr &gt; 10 cc/min</li> <li>● Compromiso hepático: no se requiere ajuste de dosis.</li> </ul> <p>Letrozol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis, si ClCr &gt; 10 cc/min</li> <li>● Compromiso hepático: Child-Pugh C y cirrosis: 2.5 mg interdiario.</li> </ul> <p>Anastrozol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis, sin embargo en usos prolongados en pacientes con daño renal moderado o severo no han sido estudiados.</li> <li>● Compromiso hepático: no se requiere ajuste de dosis, sin embargo en usos prolongados en pacientes con daño hepático moderado o severo no han sido estudiados.</li> </ul>

	<p>de espalda (5 - 18%), disminución de la densidad mineral ósea/ osteoporosis (5 - 15%), fracturas (10 - 14%). Exemestane: artralgias (15 - 29%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piel y anexos: Anastrozol: rash (6 - 11%). Exemestane: Hiperhidrosis (4 - 18%), alopecia (15%)</li> </ul>	
<p><b>ANAL. GNRH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goserelina</li> <li>• Leuprolide</li> <li>• Triptorelina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: Goserelina: edema periférico (21%). Exemestane: hipertensión (5 - 15%). Leuprolide: edema (14%).</li> <li>• GI: Goserelina: náuseas (8 - 11%), dolor abdominal (7 - 11%). Leuprolide: náuseas y vómitos (25%), alteración de la función intestinal (14%), pérdida o ganancia de peso (13%) Triptorelina: dolor abdominal (9 - 15%)</li> <li>• Endocrinológico y metabólico: Goserelina: sofocos (57%), disminución de libido (48%), atrofia mamaria (33%), aumento de volumen mamario (18%), aumento de libido (12%). Leuprolide: sofocos (12 - 98%), hiperlipidemia (12%), disminución de la libido (11%).</li> <li>• Neurológico: Goserelina: cefalea (32 - 75%), labilidad emocional (60%), depresión (54%), dolor (17%), insomnio (11%). Leuprolide: cefalea (65%), dolor (2 - 33%), depresión (31%), insomnio (31%), fatiga (17%), mareos y vértigos (16%). Triptorelina: cefalea (4 - 27%)</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: Leuprolide: desórdenes articulares (12%), debilidad (18%).</li> <li>• Piel y anexos: Goserelina: acné (42%), seborrea (26%). Leuprolide: reacción en la piel (12%).</li> <li>• Local: Leuprolide: dolor en el sitio de inyección (20%). Triptorelina:dolor en el sitio de inyección (10 - 12%)</li> <li>• Genitourinario: Goserelina: vaginitis (75%), síntomas pélvicos (9 - 18%), dispareunia (14%). Leuprolide: vaginitis (11 - 28%), desordenes urinarios (13 - 15%). Triptorelina: hemorragia vaginal (2 - 24%)</li> </ul>	<p>Goserelina y leuprolide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal y hepático: no se requiere ajuste de dosis.</li> </ul> <p>Triptorelina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal y hepático: no se ha estudiado.</li> </ul>

<p><b>ANTIANDRÓGENO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Medroxiprogesterona</b></li> <li>• <b>Megestrol acetato</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: Medroxiprogesterona: hipertensión, tromboflebitis. Megestrol: Hipertensión (&lt;8%), cardiomiopatía (1 - 3%) tromboflebitis.</li> <li>• GI: Medroxiprogesterona: dolor abdominal (5%), ganancia de peso (38%). Megestrol: diarrea (15%), náuseas y vómitos (5 - 6%), astenia (6%)</li> <li>• Endocrinológico y metabólico: Medroxiprogesterona: libido disminuido e irregularidades menstruales (&lt;5%). Megestrol: hiperglucemia (6%).</li> <li>• Neurológico: Medroxiprogesterona: cefalea y mareos (&lt;5%). Megestrol: cefalea (10%) w insomnio (&lt;6%)</li> </ul>	<p>Medroxiprogesterona y Megestrol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso renal: no necesita ajuste de dosis.</li> <li>• Compromiso hepático: Child-Pugh C: uso contraindicado. Considerar el discontinuar la droga si se presenta ictericia o alteraciones en la función hepática.</li> </ul>
<p>1. Diedra L Bragalone, PharmD, MBA, Drug information handbook for oncology, 14º ed, editorial Lexicomp, 2017.                  2. Cristiana Sessa, Luca Gianni, Marina, Garassino, Henk van Haltere. Clinical Pharmacology of anti-cancer agents. European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012.                  3. Edward Chu, MD. Vincent T. De Vita, MD. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 17º ed, editorial Jones and Barlett learning, 2017</p>		

**Tabla Nº 30: Eventos adversos o colaterales de la cirugía y radioterapia**

LUGAR AFECTADO	EFECTO SECUNDARIO	DESCRIPCIÓN
<b>MAMA</b>	<b>MALA COSMESIS</b>	Los factores que influyen en los pobres resultados de la cosmesis son: el uso del boost, un área a irradiar mayor a 2 campos (es decir, la adición a la región supraclavicular, axilar, o campo mamario interno), la totalidad de la dosis y heterogeneidad de la misma en los campos de la mama. Sin embargo, las técnicas en el boost que minimicen la morbilidad y la localización específica a irradiar ayudará a reducir el exceso de tejido mamario tomado, a dosis innecesariamente más altas.
	<b>FIBROSIS</b>	La fibrosis mamaria es más frecuente en aquellas pacientes que recibieron campos de irradiación adicionales y boost. Existe una fuerte asociación entre la dosis total, el tamaño de la fracción y la fibrosis y esto se demuestra en un estudio de la Universidad de Hamburgo que evaluó la fibrosis posradiación con un seguimiento de 6 años y utilizó los criterios LENT-SOMA. Las tasas de fibrosis mamaria grado 2-3 fueron 58% luego de 60 Gy en fracciones de 2,5 Gy, 51% después de 55 Gy en fracciones de 2,5 Gy y 20% después de 55 Gy en fracciones de 2 Gy.
	<b>DOLOR CRÓNICO</b>	Los sitios de dolor más afectados son la mama (80%), brazo ipsilateral (70%), y axila ipsilateral (81%) y la prevalencia de dolor fue del 27% después de lumpectomía con RT y 23% después de una mastectomía sola.
	<b>LACTANCIA ANORMAL</b>	Hay varios estudios que evalúan la capacidad de lactancia materna luego de tratamiento quirúrgico conservador de la mama más RT. En general, la lactancia normal no es posible y no se han encontrado diferencias en cuanto a la edad de la paciente, ni edad gestacional en el momento de recibir RT, tampoco en la dosis de RT.
<b>PIEL</b>	<b>RADIODERMITIS</b>	Es frecuente que la piel de la zona que se trata se vuelva más sensible, seca e incluso un poco roja. Estos problemas desaparecen con el tiempo y es importante el manejo de acuerdo a los grados de radiodermatitis.
<b>PARED TORÁCICA Y MÚSCULOS ASOCIADOS</b>	<b>SÍNTOMAS MOVILIDAD EN HOMBRO Y EL</b>	Los síntomas frecuentes reportados por las pacientes son dolor y rigidez de hombro. Los factores asociados son: la extensión del campo de RT, el tipo de cirugía y la extensión de la disección ganglionar axilar. Otros factores asociados con la

		<p>disminución del movimiento fueron la edad &gt; 60 años, presencia de fibrosis subcutánea y no adherencia a un ejercicio programado.</p> <p>La abducción máxima del hombro y los ángulos de flexión se reducen más en la paciente que recibe 3 - 4,5 Gy/fracción dos veces por semana que en aquellas que reciben 1.8 Gy/día cinco veces por semana. Las fracciones de radioterapia más grandes se asocian con mayores efectos tardíos, y el intervalo entre la RT y la manifestación clínica puede prolongarse (especialmente, si la dosis por fracción no es tan alta).</p>
<b>MIEMBROS SUPERIORES</b>	<b>LINFEDEMA</b>	<p>El linfedema del brazo es causado por una interrupción del proceso normal de filtración entre capilares, tejidos intersticiales y vasos linfáticos. La estasis del fluido en el tejido subcutáneo del brazo conduce a un aumento de peso y de la circunferencia de la extremidad. Los factores que contribuyen al edema del brazo son el grado de disección ganglionar y la técnica de irradiación ganglionar, otros son la obesidad y la infección.</p> <p>La extensión de la disección ganglionar antes de la irradiación ganglionar impacta sobre la tasa de linfedema subsiguiente. La adición de irradiación supraclavicular y/o axilar después de una disección ganglionar se asocia con una incidencia de linfedema que va del 9 al 58% en algunas series.</p>
<b>REGIÓN BRAQUIAL</b>	<b>PLEXOPATÍA BRAQUIAL</b>	<p>El mecanismo de la plexopatía braquial se produce por la fibrosis del tejido alrededor de los nervios periféricos y a la isquemia, estudios patológicos han demostrado pérdida de mielina, fibrosis y la obliteración del vaso nervum.</p> <p>La plexopatía braquial después de la radioterapia es infrecuente (&lt;5%) y sólo se observa con irradiación ganglionar regional. Esta se manifiesta como debilidad seguido de parálisis progresiva a partir de los 6 meses o más luego de la RT.</p>
Julia White, Michael C. Joiner, and Liyi Xie. Breast Cancer. ALERT – Adverse Late Effects of Cancer Treatment, Medical Radiology. Radiation Oncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014		

### **7.6.6 Signos de alarma**

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de cáncer de mama están relacionados a los eventos adversos secundarios a la terapia grado 3 ó más. (Ver Tabla N° 29 y 30)

### **7.6.7 Criterios de alta y seguimiento**

El manejo multidisciplinario del paciente con cáncer de mama requiere un continuo seguimiento para reducir la probabilidad de recurrencia o progresión. En general para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama la evaluación física debe ser constante, los exámenes de imágenes como la mamografía tiene que realizarse entre los 6 a 12 meses de la cirugía y radioterapia y luego ser realizada en forma anual.

### **7.6.8 Pronóstico**

El pronóstico del cáncer de mama está determinado por el estadio clínico, fenotipo, compromiso ganglionar, respuesta a la terapia neoadyuvante, desarrollo de resistencia a las terapias, presencia de eventos adversos y a las comorbilidades del paciente.

### **7.7 Complicaciones**

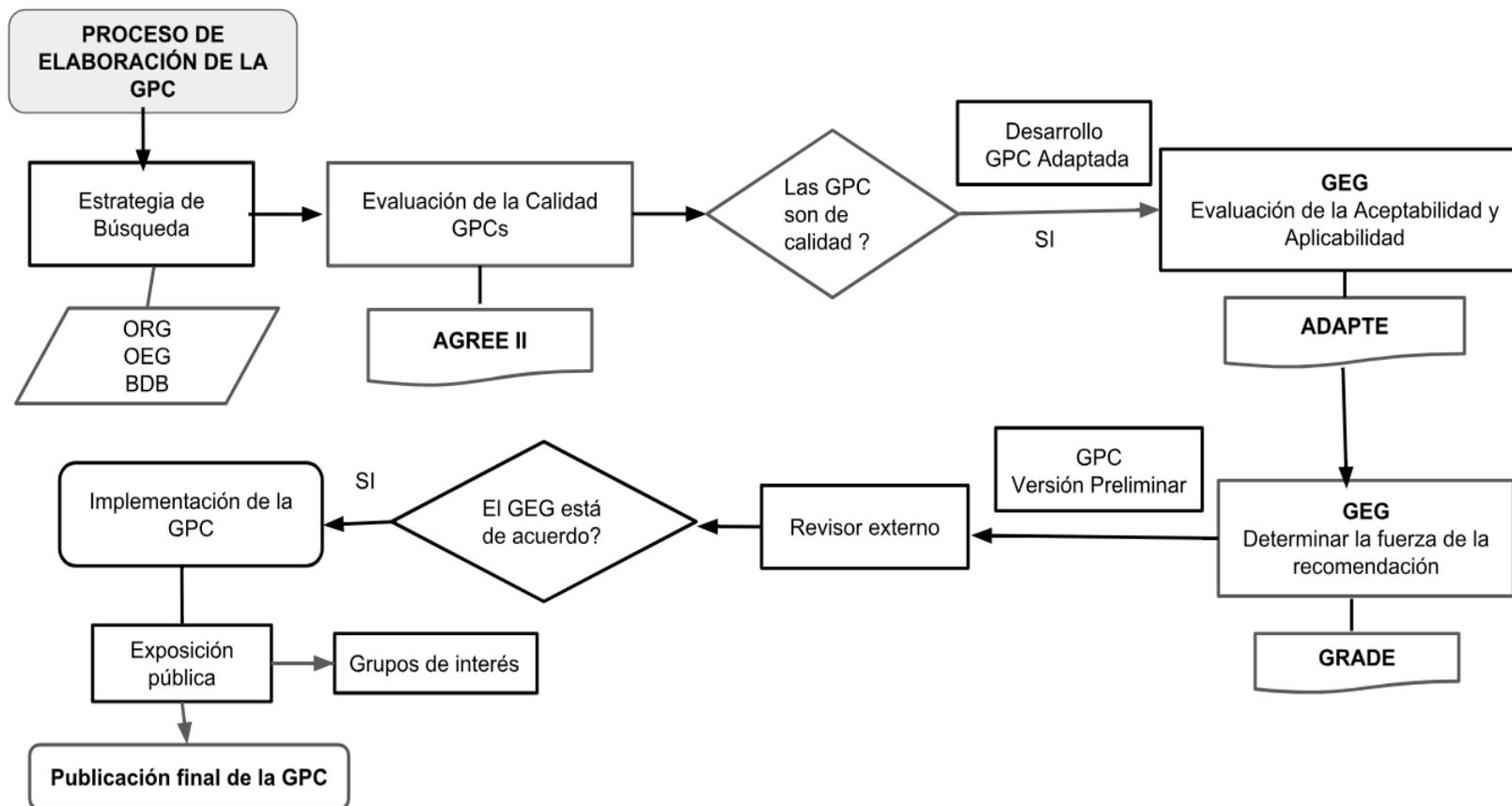
Las complicaciones a tener en consideración son las asociadas al tratamiento sistémico y/o local: radioterapia, cirugía, así como las relacionadas a la historia natural de la enfermedad. (Ver Tabla N° 29 y 30)

### **7.8 Criterios de referencia y contrareferencia**

Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, así como una gran capacidad resolutive por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (III E) dentro del Sistema de Salud.

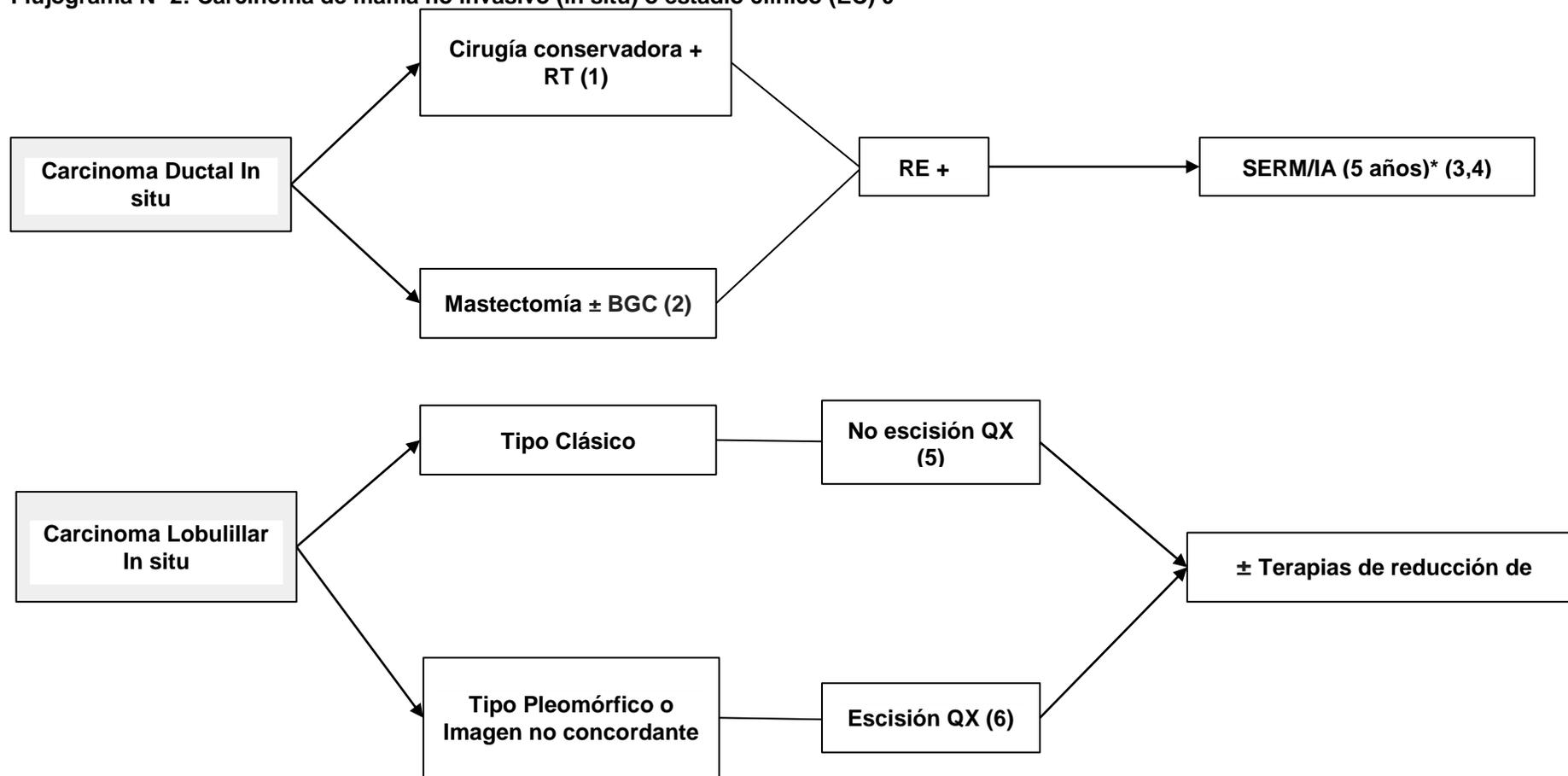
### 7.9 Flujogramas

Flujograma Nº 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - Auna.



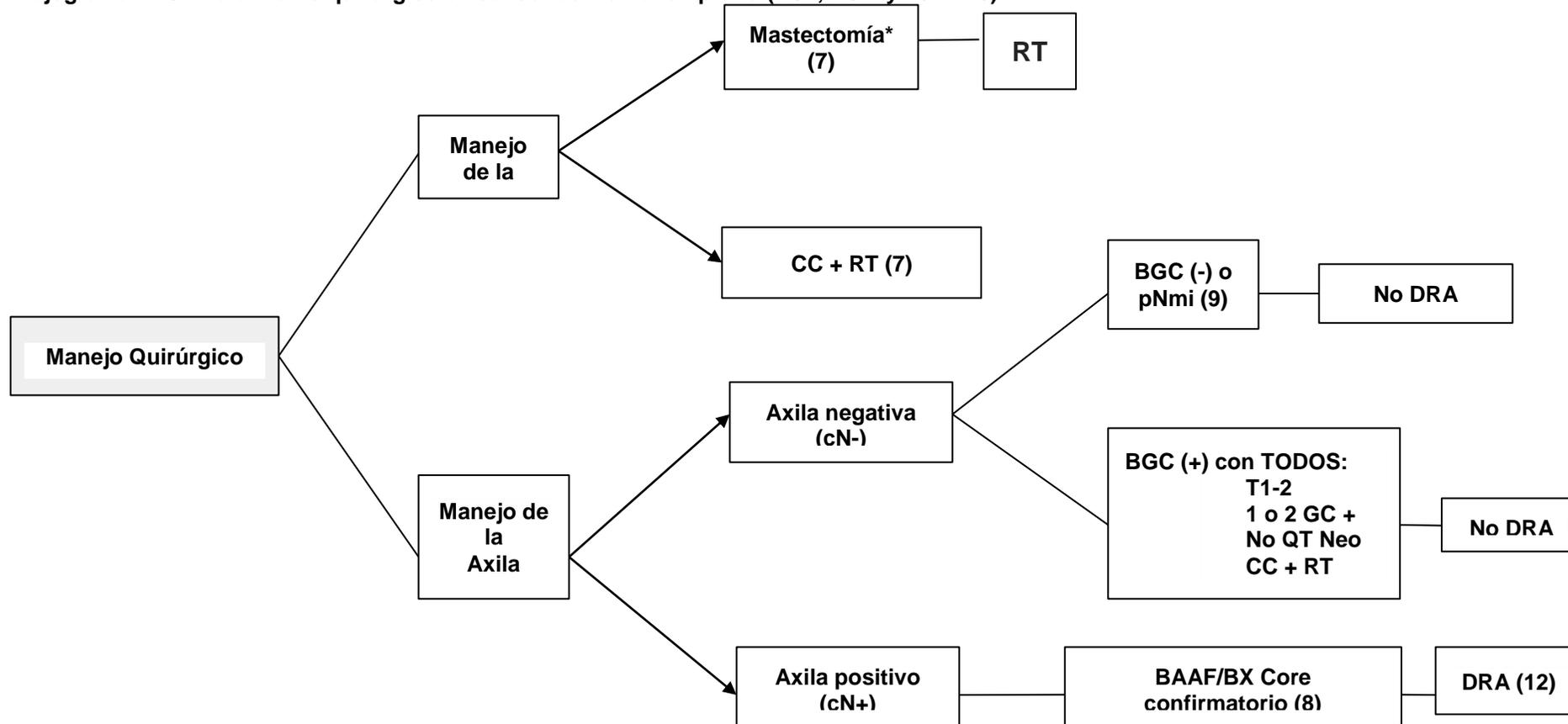
GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**Flujograma N° 2: Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0**



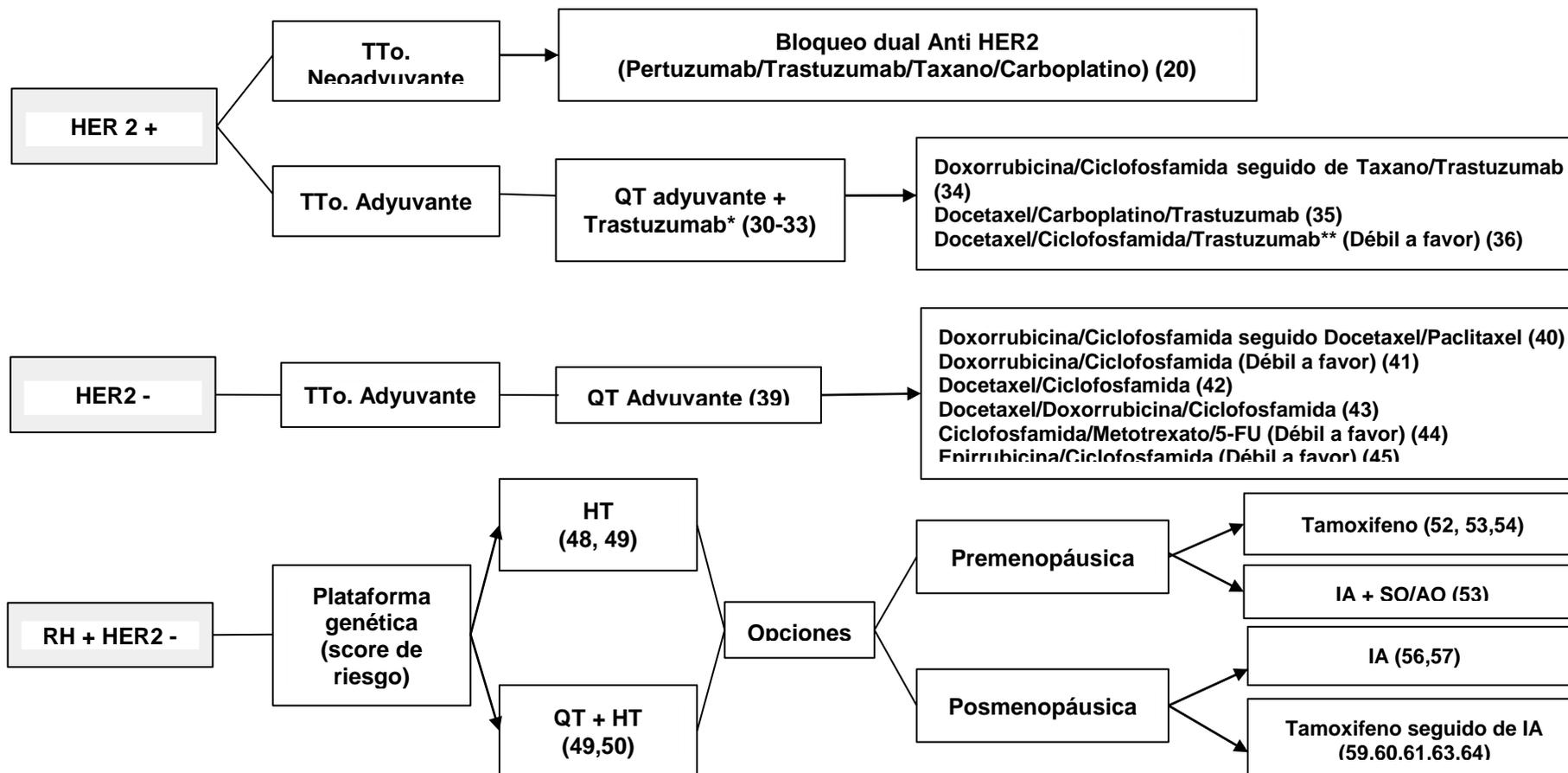
RT: Radioterapia, BGC: Biopsia de ganglio centinela, RE: Receptor de estrógeno, Qx: Quirúrgico. \*En pacientes posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo se recomienda inhibidor de aromatasa. Terapias de reducción de riesgo incluye hormonoterapia. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección A, páginas 40-43. Todas las recomendaciones son Fuerte a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel

**Flujograma N° 3: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)**



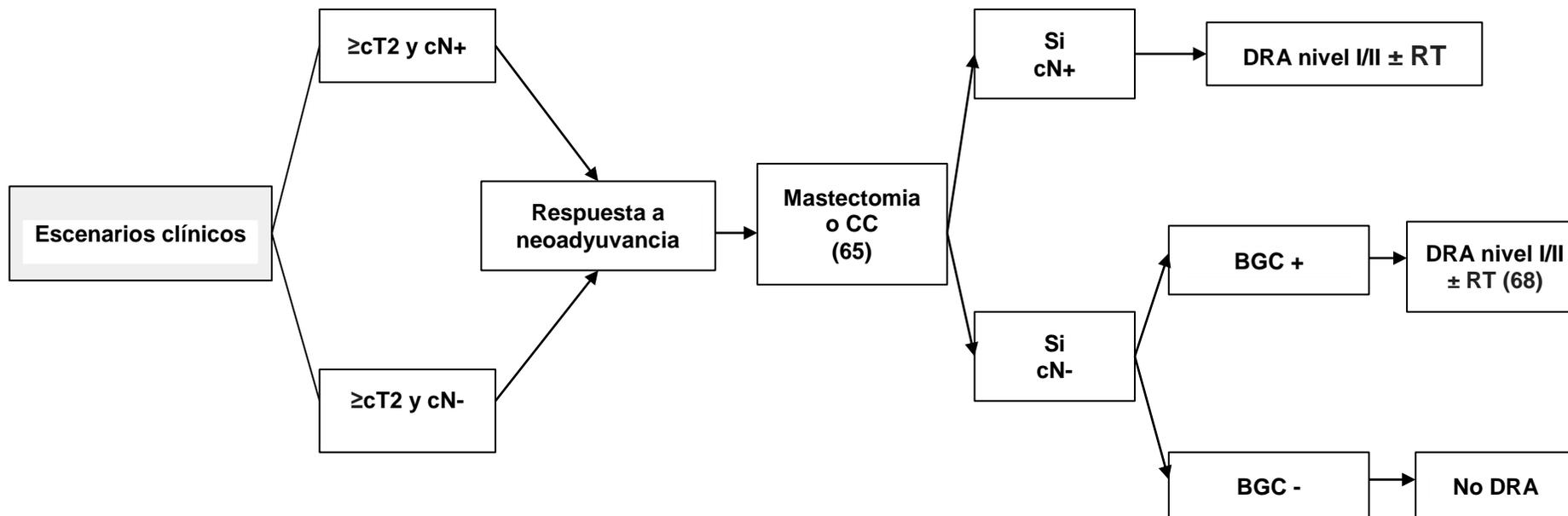
RT: Radioterapia, BG: Biopsia de ganglio centinela, QX: Quirúrgico, GC: Ganglio centinela, QT neo: Quimioterapia neoadyuvante, CC: cirugía conservadora, DRA: Disección radical de axila, pNmi: Compromiso ganglionar microscópico. T 1-2: Tamaño tumoral, según AJCC. \*En pacientes con mutación BRCA 1 / 2 se recomienda mastectomía bilateral y/o salpingooforectomía bilateral como cirugía de reducción de riesgo. La cirugía reconstructiva se recomienda el uso de expansores, implantes o tejido autólogo. En algunos EC II o T3N1M0: considerar QT neoadyuvante. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección B, páginas 43-46. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia.

**Flujograma N° 4: Tratamiento sistémico en cáncer de mama temprano**



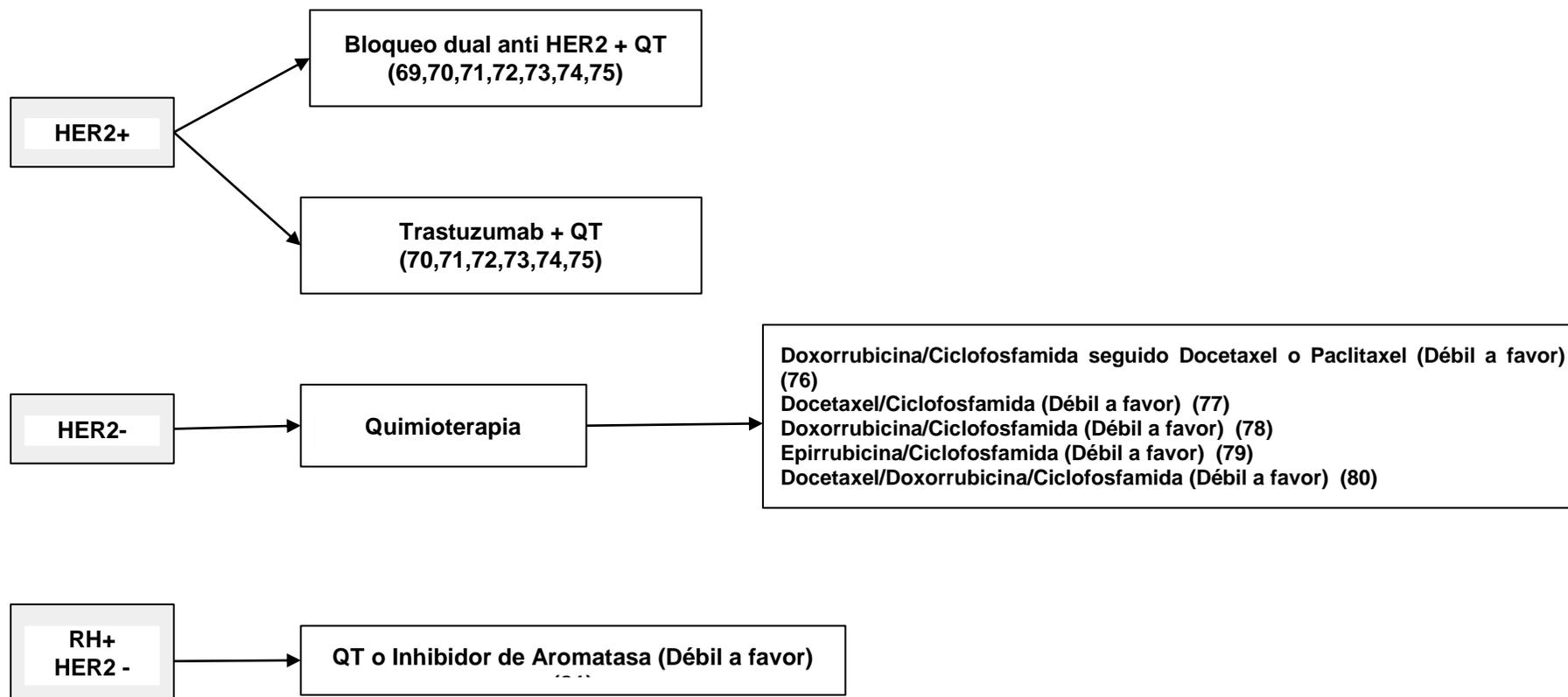
QT: Quimioterapia, HT: hormonoterapia, IA: Inhibidor de aromatasas, SO: Supresión ovárica, AO: Ablación Ovárica, T: Tamaño tumoral según AJCC, TTo: Tratamiento, 5-FU: 5 fluorouracilo. \*En pacientes con T≤0.5 cm incluso T1mi y pN0 la fuerza de recomendación disminuye. \*\*Recomendado en pacientes con contraindicación de Antraciclina. \*\*\*Recomendado en pacientes con tumores pT1 N0. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección B, páginas 49,53-68. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Flujograma N° 5: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos IIIA)**



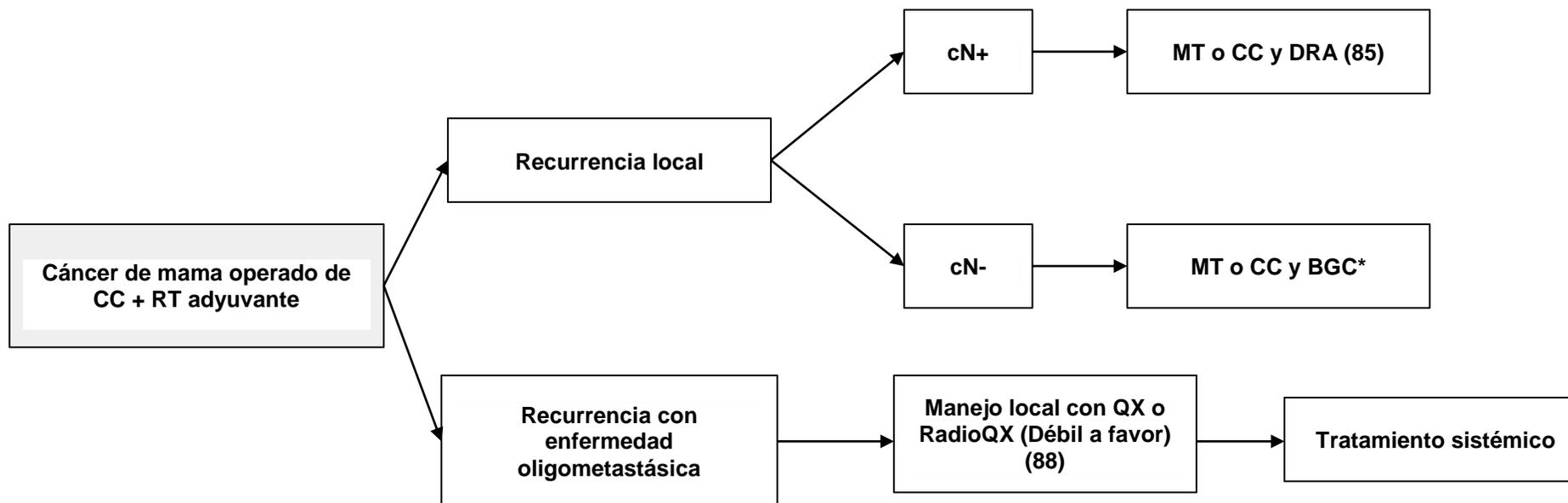
**BGC: Biopsia de ganglio centinela, DRA: Disección radical de axila, CC: Cirugía conservadora. El planeamiento quirúrgico posterior a la neoadyuvancia es con el estadiaje al diagnóstico. BGC debe ser realizado en al menos 2 GC. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección C, páginas 68-71. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**

**Flujograma N° 6: Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado**



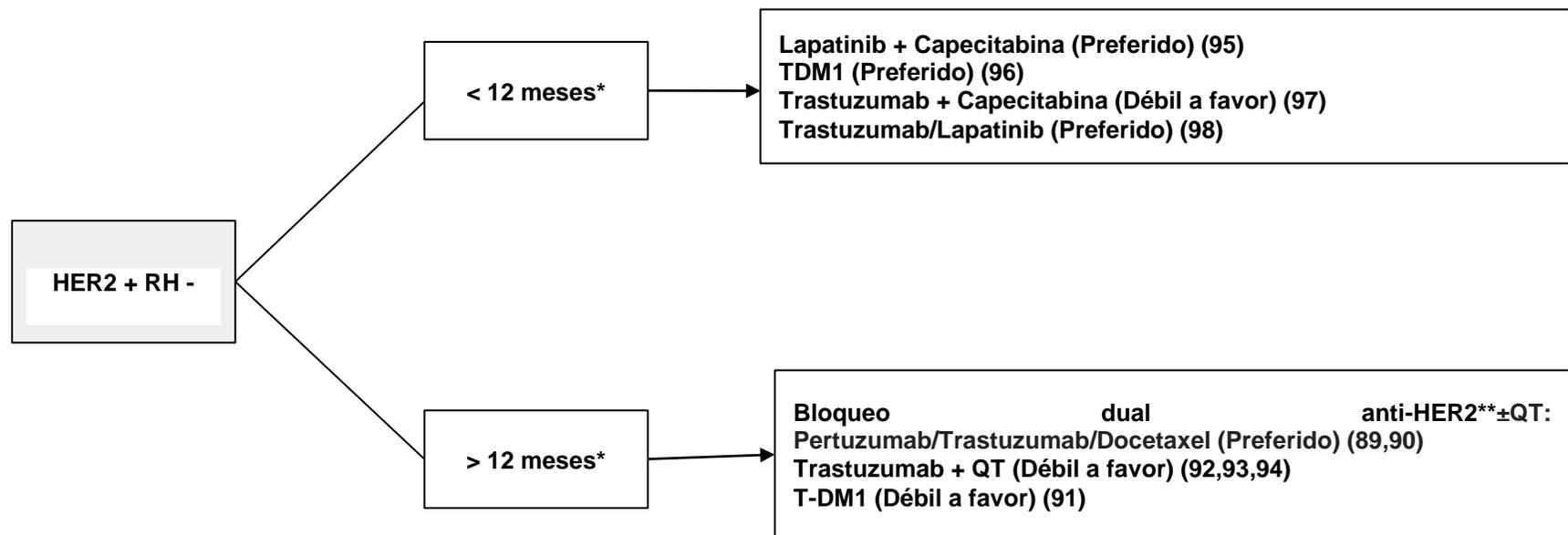
QT: Quimioterapia. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección C, páginas 71-76. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia.

**Flujograma N° 7: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente**



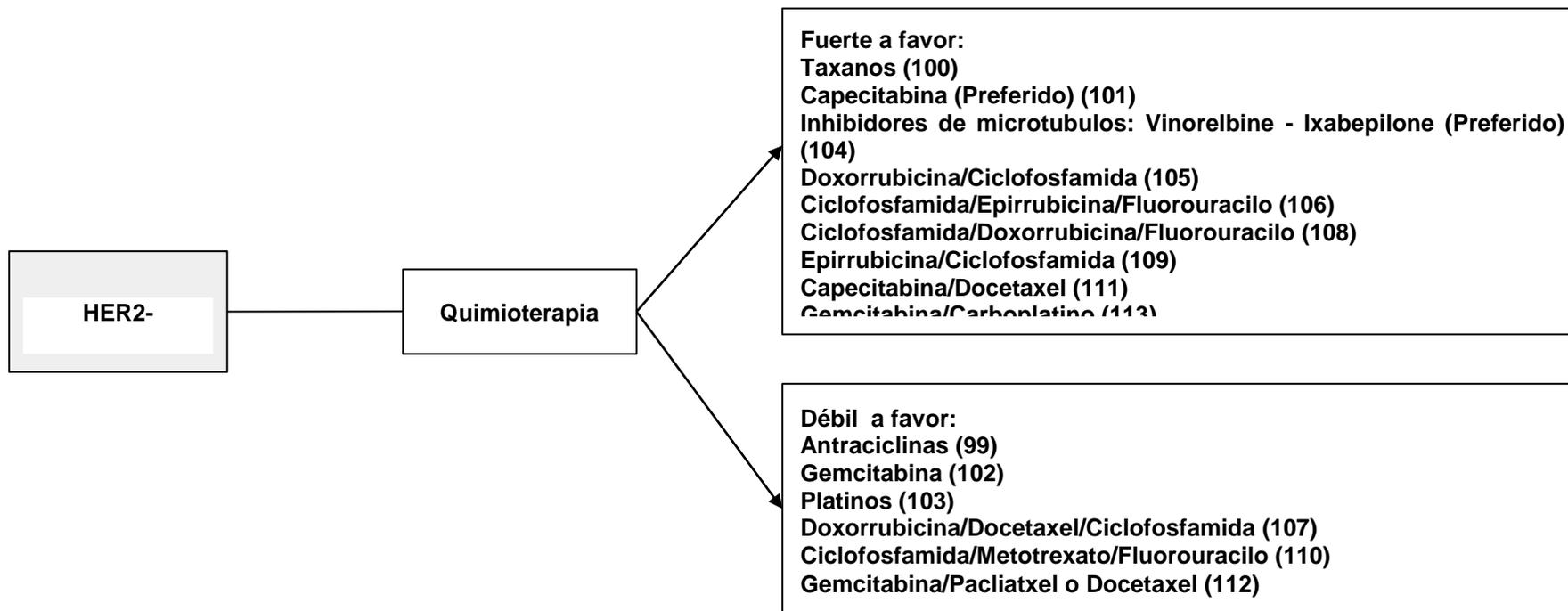
QX; cirugía, MT: Mastectomía total, CC: cirugía conservadora, DRA; disección radical de axila, BGC: biopsia de ganglio centinela, RadioQX: radiocirugía. \*Si BGC (+) proceder a DRA. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección D, páginas 77- 79. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves v Nivel de Evidencia

**Flujograma N° 8: Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo RH negativos**



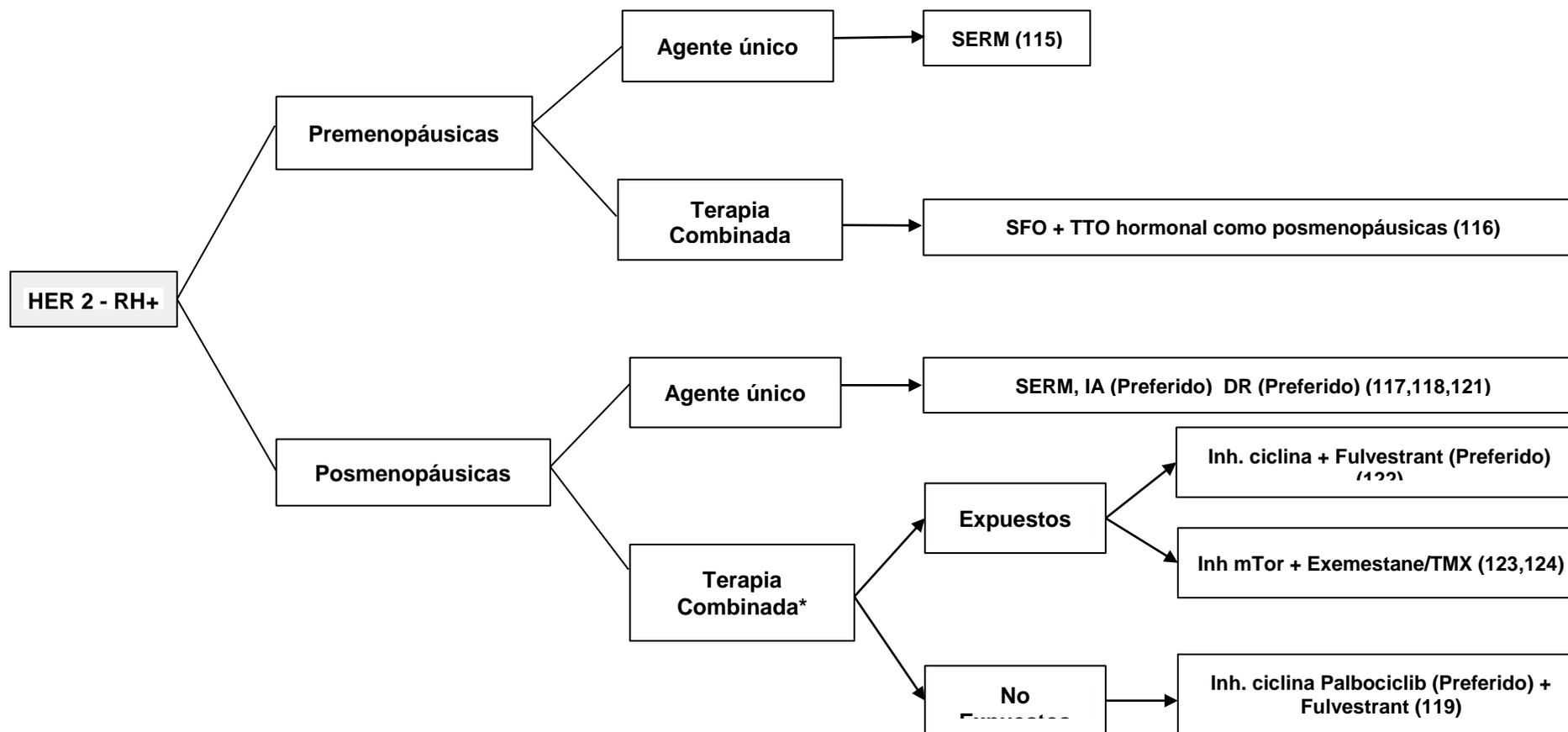
QT: quimioterapia \*tiempo desde el término del tratamiento sistémico adyuvante a la recurrencia. \*\*es preferido en pacientes sin exposición previa a trastuzumab. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección D, páginas 79-82. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves v Nivel de Evidencia

**Flujograma N° 9: Tratamiento sistémico en cáncer de mama HER2 negativo**



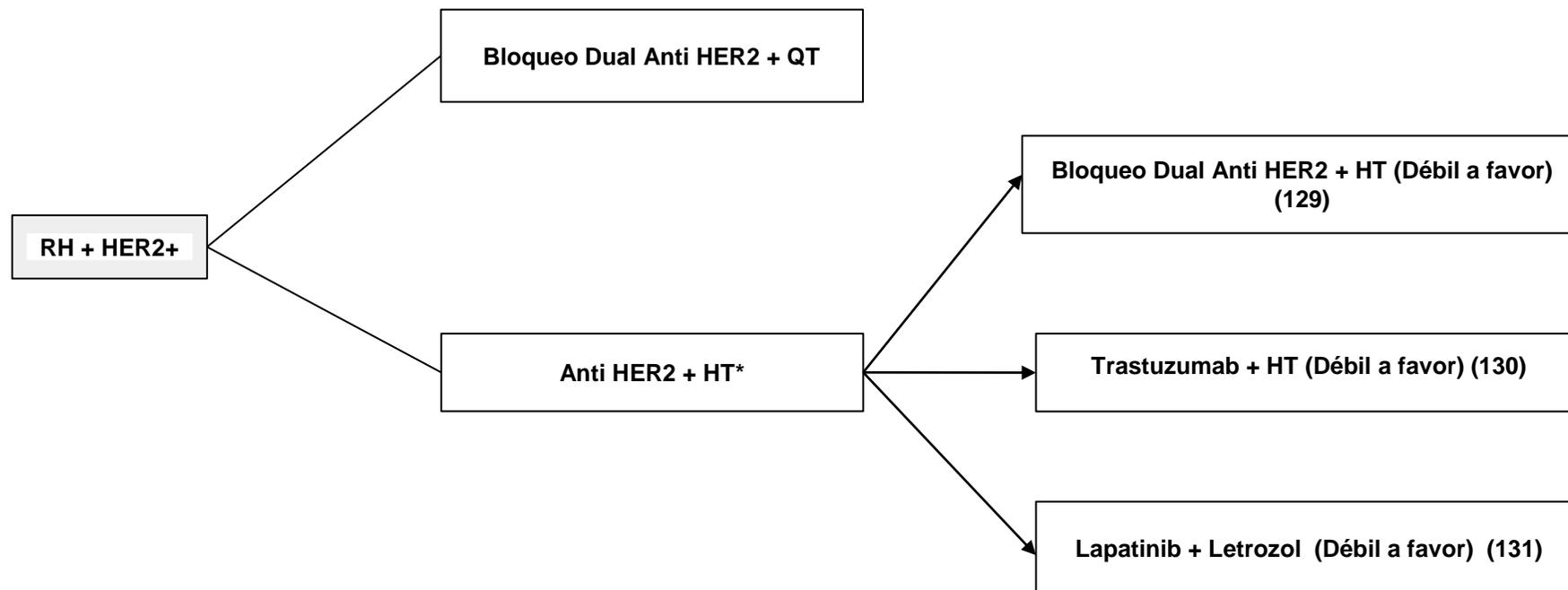
Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección D, páginas 82-88. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Flujograma N° 10: Tratamiento sistémico cáncer de mama metastásico o recurrente Receptores hormonales positivos HER2 negativo**



SERM: moduladores selectivo del receptor de estrógeno, SFO: supresión de la función ovárica, IA: Inhibidor de aromatasa, DR: “Down regulator” del receptor de estrógeno, Inh. Ciclina: Inhibidores de ciclina, TMX: tamoxifeno. Terapia combinada= IA+Inhibidor de ciclina CDK4/6. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección D, páginas 88-93. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

**Flujograma N° 11: Tratamiento del cáncer de mama metastásico o recurrente Receptores hormonales positivos HER2 positivo**



QT: Quimioterapia, HT: hormonoterapia, Anti HER2: terapia Anti receptor HER2. \*considerar en pacientes sin crisis visceral. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección D, páginas 94-95. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

## VIII. Anexos

### Anexo N° 1: Listado de GPCs de cáncer de mama publicadas preseleccionadas.

N°	Nombre de la GPC	Año de publicación	Fuente	País/Región
1.	Management of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast	2018	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
2.	Breast Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology	2017	NCCN	Estados Unidos
3.	Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer	2017	NICE	Inglaterra
4.	Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer	2017	NICE	Inglaterra
5.	Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-stage Breast Cancer.	2016	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
6.	Breast cancer reconstruction surgery (immediate and delayed) across Ontario: Patient indications and appropriate surgical options	2016	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
7.	Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression	2016	ASCO	Estados Unidos
8.	Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations	2016	ASCO	Estados Unidos
9.	Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline	2016	ASCO	Estados Unidos
10.	Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline	2016	ASCO	Estados Unidos

11.	Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor positive breast cancer after endocrine therapy.	2016	NICE	Inglaterra
12.	Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	2015	ESMO	Inglaterra
13.	Guías Clínicas AUGE. Cancer de Mama	2015	Ministerio de Salud (MINSAL)	Chile
14.	Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico	2015	GEICAM	España
15.	SEOM Clinical Guidelines in Metastatic Breast Cancer 2015	2015	Sociedad Española de Oncología Médica	España
16.	Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer	2014	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
17.	Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline	2014	ASCO	Estados Unidos
18.	Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC)	2014	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
19.	Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline	2014	ASCO	Estados Unidos
20.	Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline	2014	ASCO	Estados Unidos
21.	Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama	2013	MINSALUD	Colombia
22.	Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer	2013	NICE	Inglaterra
23.	Treatment of primary breast cancer.	2013	SIGN	Escocia

24.	Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first line treatment of metastatic hormonereceptor- positive breast cancer that overexpresses HER2	2012	NICE	Inglaterra
25.	Vinorelbine in Stage IV Breast Cancer	2012	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
26.	The Role of Aromatase Inhibitors in the Treatment of Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer	2012	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
27.	The Role of Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-positive Breast Cancer	2012	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
28.	The Role of HER2/neu in Systemic and Radiation Therapy for Women with Breast Cancer	2012	CANCER CARE ONTARIO	Canadá

**Anexo N° 2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE.**

El ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

N° R	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	RECOMENDACIÓN FINAL
8.	En pacientes con cáncer de mama temprano y axila clínicamente positiva, <b>se recomienda</b> biopsia por aguja fina (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                      En pacientes con cáncer de mama temprano y axila clínicamente positiva, <b>se recomienda</b> confirmación patológica con biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía o biopsia core. (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</p> <p>Los expertos consideran esta modificación basandose en los siguientes estudios: Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, de Freitas VA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. Radiol Bras 2015; 48:345-352. Raghavan Vidya, Fahad Maitaba Igbai and Bernadette Bickley. pre-operative axillary staging: should core biopsy be preferred to fine needle aspiration cytology? Ecancermedicalscience 2017; 11:724.</p>
10.	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela negativo, <b>no se recomienda</b> disección radical de axila. (Categoría 1, NCCN) (Recomendación,CCO) (Recomendación, GPC-Colombia)	<p><b>Se mantiene la recomendación</b></p>
16.	En pacientes con cáncer de mama temprano expuestas a radioterapia, que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, <b>se sugiere</b> el uso de tejido autólogo (preferido), implantes o expansores. (Categoría 2A, NCCN)	<p><b>Se mantiene la recomendación</b></p>

20.	En pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo ( $\geq$ cT2 y/o $\geq$ cN1), <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante con bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
21.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama con o sin boost al lecho tumoral. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, SIGN)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, SIGN)</b>  Los expertos consideraron eliminar de la recomendación con o sin boost al lecho tumoral y agregar en el extenso las indicaciones y contraindicaciones del mismo; basandose en el siguiente estudio: Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourguet A, Jager J, et al. whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast- conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):47-56.
25.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con o sin cirugía reconstructiva, con tumor $\leq$ 5 cm, ganglios axilares negativos, márgenes $\geq$ 1 mm no se recomienda radioterapia. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AUGE)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con o sin cirugía reconstructiva, con tumor $<$ 5 cm, RE positivos, sin infiltración linfovascular, ni perineural, ganglios axilares negativos y márgenes $>$ 1 mm, <b>no se recomienda</b> radioterapia post mastectomía. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AUGE)</b>  Los expertos recomendaron agregar otras características histopatológicas para completar la recomendación, basados en el siguiente estudio: Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1-T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiotherapy. Abi-Raad R and col, IJROBP 2011. 81(3): 151-157, que encontró que la presencia de 3 o más factores de riesgo de recaída se asociaba a 20% de recaída locoregional a 10 años.

27.	<p>En pacientes con cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (1-3 ganglios) <b>se recomienda</b> irradiación a toda la mama con o sin boost al lecho tumoral, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular, ganglios de mama interna y a alguna región del lecho axilar de riesgo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                  En pacientes con cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (1-3 ganglios) <b>se sugiere</b> irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular y a alguna región del lecho axilar de riesgo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que no es un estándar irradiar la cadena mamaria interna por el poco beneficio y los efectos adversos que esta produce, por tanto se omitió en la recomendación, sin embargo se debe precisar en el extenso las indicaciones específicas de ésta. LB Thorsen, BV Offersen, H Danø, etal: DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer J Clin Oncol 2016; 34:314–320. PM Poortmans, S Collette, C Kirkove, etal: Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer N Engl J Med 2015: 373:317–327.                  C Hennequin, N Bossard, S Servagi-Vernat, etal: Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 86:860–866,2013 [Erratum: Int J Radiat Oncol Biol Phys 89:1145, 2014]</p>
28.	<p>En pacientes con cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (<math>\geq 4</math> ganglios) <b>se recomienda</b> irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular y a alguna región del lecho axilar de riesgo. <b>(Categoría 1, NCCN) (1++, NICE)</b></p>	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                  En pacientes con cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (<math>\geq 4</math> ganglios) <b>se recomienda</b> irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular y a alguna región del lecho axilar de riesgo. <b>(Categoría 1, NCCN) (1++, NICE)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que no es un estándar irradiar la cadena mamaria interna por el poco beneficio y los efectos adversos que esta produce, por tanto, se omitió en la recomendación, sin embargo se debe precisar en el extenso las indicaciones específicas de ésta. LB Thorsen, BV Offersen, H Danø, etal: DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer J Clin Oncol 2016; 34:314–320. PM Poortmans, S Collette, C Kirkove, etal: Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer N Engl J Med 2015: 373:317–327.                  C Hennequin, N Bossard, S Servagi-Vernat, etal: Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 86:860–866,2013 [Erratum: Int J Radiat Oncol Biol Phys 89:1145, 2014]</p>

29.	En pacientes con cáncer de mama temprano operadas, <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama a dosis de 46 - 50 Gy en 23 - 25 fracciones o una dosis de 40 - 42.5 Gy en 15 - 16 fracciones, éstas últimas se recomiendan en pacientes que recibirán solo radioterapia total a la mama. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                      En pacientes con cáncer de mama temprano operadas, <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama a dosis de 46 - 50 Gy en 23 - 25 fracciones o hipofraccionamiento a dosis de 40 - 42.5 Gy en 15 - 16 fracciones y boost adicional (10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones) en ambos casos. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b></p> <p>Los expertos consideraron agregar en la recomendación boost adicional y dosis en las dos indicaciones de radioterapia, basandose en este estudio: Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):47-56.</p>
30.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas con tumor $\leq$ 0.5 cm incluso los T1mi y pN0, <b>se sugiere</b> quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<p><b>Se mantiene la recomendación</b></p>
36.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas, <b>se recomienda</b> Docetaxel/Ciclofosfamida/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                      En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas EC I o II y contraindicación a quimioterapia con antraciclinas, <b>se recomienda</b> Docetaxel/Ciclofosfamida/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos recomendaron precisar que la recomendación de Docetaxel/Ciclofosfamida/ Trastuzumab debe darse cuando esté contraindicado las antraciclinas basados en los siguientes estudios: Potiana Jitawatanarat, Tracey I.O connor, Ellen B, Kssoff, Ellis G. Levine, Kaweesak Chittawataranarat, Nuttapong Ngamphaiboon. Safety and Tolerability of Docetaxel, Cyclophosphamide, and Trastuzumab Compared to Standard Trastuzumab-Based Chemotherapy Regimens for Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. J Breast Cancer. 2014 Dec; 17(4): 356–362.</p> <p>Chau T. Dang, Anthony F. Yu, Lee W. Jones, Jennifer Liu, Richard M. Steingart, Daniel F. Argolo...Show More. Cardiac Surveillance Guidelines for Trastuzumab-Containing Therapy in Early-Stage Breast Cancer: Getting to the Heart of the Matter. Journal of Clinical Oncology 2016; 34, no. 10 1030-1033.</p>

37	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas pT1,N0, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
38.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm y pN0, <b>no se recomienda</b> quimioterapia adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
45.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento adyuvante con Epirubicina/Ciclofosfamida como una opción de tratamiento de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
55.	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas que no toleren terapia endocrina, <b>se sugiere</b> supresión ovárica quirúrgica o agonistas LHRH como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

57.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                      En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> Considerar terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco.</p> <p>Los expertos sugirieron colocar: Considerar terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco, bajo el sustento teórico de los siguientes estudios: Li J, Jiang Y, Liu Y, Shao Z. Identify high risk estrogen receptor-positive breast cancer patients for extended endocrine therapy. Breast 2017; 31:173-180. Ibrahim EM, Al-Hajeili MR, Bayer AM, Abulkhair OA, Refae AA. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. Med Oncol. 2017 Jul;34(7):131.</p>
61.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Inhibidor de aromatasa por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                      En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Inhibidor de aromatasa por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia)</b> Considerar terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco.</p> <p>Los expertos sugirieron colocar: Considerar terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco, bajo el sustento teórico de los siguientes estudios: Li J, Jiang Y, Liu Y, Shao Z. Identify high risk estrogen receptor-positive breast cancer patients for extended endocrine therapy. Breast 2017; 31:173-180. Ibrahim EM, Al-Hajeili MR, Bayer AM, Abulkhair OA, Refae AA. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. Med Oncol. 2017 Jul;34(7):131.</p>

62.	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Tamoxifeno por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación,CCO)</b>	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>                  En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Tamoxifeno por 4.5 ó 6 años y continuar Tamoxifeno por 5 años más (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación,CCO)</b> Considerar terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco.</p> <p>Los expertos sugirieron colocar: Considerar terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco, bajo el sustento teórico de los siguientes estudios: Li J, Jiang Y, Liu Y, Shao Z. Identify high risk estrogen receptor-positive breast cancer patients for extended endocrine therapy. Breast 2017; 31:173-180. Ibrahim EM, Al-Hajeili MR, Bayer AM, Abulkhair OA, Refae AA. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. Med Oncol. 2017 Jul;34(7):131.</p>
75.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo no candidatos a dosis intensas de Antraciclinas o Docetaxel o adultos mayores con mal estado funcional, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p>
76.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A,NCCN)</b>	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p>
78.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p>

80.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
82.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (> cT3 y/o N > 1) que logran respuesta a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) incluso respuesta clínico - radiológica completa. <b>Se recomienda</b> en la mayoría de los casos, mastectomía total con disección axilar en el nivel I y II, asociado a radioterapia en la pared torácica, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y en alguna región de riesgo en el lecho axilar, dentro de los 3 meses siguientes a la cirugía con o sin reconstrucción mamaria posterior. Dosis: 50 Grays (Gy) en 25 fracciones a 2Gy por fracción. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redacción de la recomendación de esta manera: En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía total con disección radical de axila, <b>se recomienda</b> radioterapia a la pared torácica, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y regiones de riesgo en el lecho axilar a dosis de 50 Gy en 25 fracciones. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>
84.	En pacientes con cáncer de mama cT2N0 expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía con pT3 y/o pN+, se recomienda radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

89.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, <b>se recomienda</b> Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b> <b>(Recomendación, ASCO)</b> <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
90.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, <b>se recomienda</b> Pertuzumab/Trastuzumab/Paclitaxel semanal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
91.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, <b>se sugiere</b> T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
92.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo que requieran una respuesta a corto plazo, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Paclitaxel/Carboplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, CCO)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

95.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se recomienda</b> Lapatinib/Capecitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
96.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se sugiere</b> T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, ASCO)</b> <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
97.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Capecitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
98.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Lapatinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
99.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Antraciclina (Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal o Epirubicina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, CCO)</b> <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

101.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Capecitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
102.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, CCO)</b> <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
103.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> sales de Platinos (Carboplatino o Cisplatino) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
105.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
106.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Ciclofosfamida/Epirrubicina/Fluorouracil o como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

107.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Doxorubicina/Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
108.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Ciclofosfamida/Doxorubicina/Fluorouracilo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
110.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluorouracil o como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
111.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Capecitabina/Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
112.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Gemcitabina/Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
113.	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Gemcitabina/Carboplatino como una	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

	opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
117.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente no expuesta previamente a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> inhibidores de aromatasa (Anastrozol, letrozol o exemestane). <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO)</b>
118.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente no expuesta previamente a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> un antagonista o un modulador selectivo del receptor de estrógeno (Fulvestrant o Tamoxifeno). <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO),</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin enfermedad visceral y no expuesta a terapia endocrina, <b>se sugiere</b> Fulvestrant como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO)</b> , basado en los resultados del estudio FALCON que considera al Fulvestrant como una alternativa a la combinación CDK 4/6 - IA, en particular en las pacientes con baja carga de enfermedad o en aquellas que no pueden tolerar el tratamiento combinado. Se retira tamoxifeno.
119.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente no expuesta previamente a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Palbociclib o Ribociclib - letrozol <b>(Categoría 1, NCCN) (recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Palbociclib o Ribociclib y un Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>

120.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente expuesta previamente a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestane). <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusica con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>
121.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente expuesta previamente a terapia endocrina, se sugiere Tamoxifeno. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo que han progresado a un Inhibidor de aromatasa, <b>se sugiere</b> Tamoxifeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM)</b>
122.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente expuesta previamente a terapia endocrina, se recomienda Palbociclib - Fulvestrant. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> Palbociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>
123.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente expuesta previamente a terapia endocrina con un IA, <b>se recomienda</b> Everolimus - Exemestane <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromatasa, <b>se recomienda</b> Everolimus/Exemestano como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>

124.	En toda mujer postmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente expuesta previamente a terapia endocrina con una IA, <b>se sugiere</b> Everolimus - Tamoxifeno <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromatasa, <b>se sugiere</b> Everolimus/Tamoxifeno como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>
129.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente con sobreexpresión del HER2, <b>se sugiere</b> pertuzumab/trastuzumab/IA. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Pertuzumab/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>
130.	En toda mujer posmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente con sobreexpresión del HER2, <b>se sugiere</b> trastuzumab - anastrozol. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Anastrozol como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO)</b>
131.	En toda mujer postmenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente con sobreexpresión del HER2, <b>se sugiere</b> Lapatinib - Letrozol. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Se modificó la recomendación.</b> Los expertos decidieron modificar la redaccion de la recomendacion de esta manera: En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Lapatinib/Letrozol como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO)</b>
132.	En pacientes con cáncer de mama operadas no expuestas a radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local o ganglionar aislada (axilar, supraclavicular, infraclavicular o cadena mamaria interna), <b>se recomienda</b> radioterapia posterior a	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

	resección quirúrgica como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
--	---	--

RECOMENDACIONES ELIMINADAS	SUSTENTO
El boost al lecho tumoral <b>se recomienda</b> en pacientes con características clínico patológicas de alto riesgo <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	El beneficio del boost no sólo es en pacientes con características de alto riesgo.
En una paciente con diagnóstico de cáncer de mama HER2 operada de inicio (pT2 o > N1) <b>se recomienda</b> la administración de bloqueo dual con Trastuzumab-Pertuzumab como tratamiento adyuvante. <b>(Categoría 3, NCCN)</b>	El bloque doble anti HER2 actualmente no es un estándar, aún no ha sido aprobado por la FDA y EMA
Debido a la escasa evidencia de terapia endocrina neoadyuvante en mujeres premenopáusicas, la terapia endocrina con o sin análogos de GNRH, solo debe <b>ser recomendada</b> dentro de un ensayo clínico. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	No se consideran ensayos clínicos como opciones de manejo
En relación a otros tipos de quimioterapia en la neoadyuvancia (Capecitabina, Gemcitabina, etc) así como el uso de angiogénicos (Bevacizumab), <b>no se recomienda</b> su uso en la práctica diaria, pero podría ser parte de un estudio bien diseñado. <b>(Categoría 3, NCCN)</b>	La categoría de la recomendación es opinión de expertos.
En pacientes que no logran respuesta a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia). <b>Se recomienda</b> quimioterapia sistémica adicional y/o radiación preoperatoria. <b>(Categoría 3, NCCN)</b>	La categoría de la recomendación es opinión de expertos y el caso debe ser manejado de manera individualizada.
Los pacientes con HER2 negativo que obtengan enfermedad residual a nivel del primario y/o regional en la pieza operatoria post neoadyuvancia, <b>no se recomienda</b> la administración adicional de quimioterapia salvo que la	La categoría de la recomendación es opinión de expertos y existe mucha controversia.

paciente acepte participar dentro de un protocolo de estudio bien diseñado. Esta consideración es similar en el resto de fenotipos. <b>(Categoría 3, NCCN)</b>	
En pacientes con enfermedad localmente avanzada, la irradiación a la mama <b>se recomienda</b> en EC cT3/cT4, resección R1/R2 sin posibilidad de ampliar márgenes, ypN+ y pT3pN0 R0 asociado a factores de riesgo como invasión linfovascular, grado histológico III, márgenes cercanos, premenopáusicas o < 50 años. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	Los expertos concluyeron que la indicación de radioterapia luego de cirugía en toda paciente con cáncer de mama localmente avanzado tratada con terapia sistémica preoperatoria está basado en el máximo estadiaje clínico pretratamiento, el estadiaje patológico y las características del tumor, por tanto la recomendación obvio los datos antes mencionados, acordando que seràn especificados en el resumen de la evidencia. Sustentado en el siguiente estudio: McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4691–9. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau S-WC, Yu T-K, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul 15;68(4):1004–9. Fowble BL, Einck JP, Kim DN, McCloskey S, Mayadev J, Yashar C, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(2):494-503
Si se realiza una BGC posterior a la neoadyuvancia con un resultado positivo (ypN+) sólo para 1 a 2 ganglios centinelas, <b>se recomienda</b> también disección axilar. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	Se eliminó por redundancia.
En toda paciente con cáncer de mama avanzado triple negativo, <b>se recomienda</b> TBev (Paclitaxel/Bevacizumab), como terapia combinada en el tratamiento de 1ª línea. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	La recomendación de Bevacizumab como primera línea en cáncer de mama metastásico se ha retirado del petitorio nacional según Resolución directoral 2316 -SS/DIGEMID/DAS, debido a que el beneficio no supera los riesgos producidos por la terapia biológica, en base a los argumentos de la FDA y EMA para revocar la indicación de Bevacizumab.

**Anexo N° 3:**

**Encuesta simple a los grupos de interés**

**Estimado (a) Médico:**

Oncosalud - Auna está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Cree usted que la GPC aporta información útil y relevante para el contexto asistencial?

-----  
-----

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?

-----  
-----

**Comentarios adicionales**

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

-----  
-----  
-----  
-----

**Anexo N°4: Recomendaciones observadas por el revisor externo**

N°	Recomendación Observada	Observación del Revisor Externo	Recomendación Final
16.	<p>En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano irradiada previamente, en quien se ha planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, <b>se sugiere</b> el uso de expansores, implantes o tejido autólogo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)</b></p>	<p>“Recomiendo que diga que en pacientes irradiadas previamente en contexto de terapia conservadora de mama (MP + RT post-op) la reconstrucción autóloga tiene menor tasa de complicaciones, por lo que esta forma de reconstrucción debería ser la primera opción, sin excluir el uso de expansor/prótesis como segunda opción, donde las series muestran que tienen mayor tasa de complicaciones”.            Ref: -Khansa I. Annals of Plastic Surgery. 66(5): 444-51            -Hirsh E. Plast Reconstr Surg. 2014 Nov;134(5):692e-699e            -Sbitany H. Plast Reconstr Surg. 2014 Sep;134(3):396-404</p>	<p><b>Se modificó la recomendación:</b>            En pacientes con cáncer de mama temprano expuestas a radioterapia, que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, <b>se sugiere</b> el uso de tejido autólogo (preferido), implantes o expansores. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>            Los expertos estuvieron de acuerdo en que la evidencia ha demostrado que, en mamas pre-irradiadas, el uso de implantes/expansores tiene mayor tasa de complicaciones como: contractura capsular, malposición, pobre estética y exposición implante.            Además, en una revisión retrospectiva de Khansa y cols. los pacientes con trasplante autólogo, tuvo una mejor satisfacción, OR 2.04 (p=0.015).</p>
17.	<p>En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano en quien se ha planificado mastectomía con cirugía reconstructiva y tiene indicación de radioterapia adyuvante, <b>se recomienda</b> que la radioterapia sea antes de la cirugía reconstructiva cuando se use tejido autólogo <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>“Recomiendo que las pacientes portadoras de cáncer de mama temprano en quienes se ha planificado cirugía reconstructiva y que tienen indicación de radioterapia adyuvante la RT puede ser realizada tanto antes como después de la cirugía reconstructiva, ya que la tasa de complicaciones es la misma en uno u otro momento, lo que se evidenció en una revisión sistemática publicada en 2014 (Kelley B. Ann Surg Oncol. 2014 May; 21(5): 1732-1738).            Como experto puedo decir que existen argumentos oncológicos y técnicos de la RT para realizarla tanto antes como después de la cirugía, por lo que no debiera ser imperativo que sea antes de la cirugía como aparece en la guía”.</p>	<p><b>Se modificó la recomendación:</b>            En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva con tejido autólogo, <b>se recomienda</b> radioterapia antes o después de la cirugía reconstructiva. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>            Los expertos estuvieron de acuerdo con la observación del revisor, basado en la revisión sistemática de Kelley y cols, basado en 20 estudios referidos a reconstrucción autóloga. Se observaron tasas similares de complicaciones tanto en aquellas que recibieron RT pre o post cirugía de reconstrucción.</p>

25.	<p>En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con o sin cirugía reconstructiva, con tumor &lt; 5 cm, RE positivos, sin infiltración linfovascular, ni perineural, ganglios axilares negativos y márgenes &gt; 1 mm, <b>no se recomienda</b> radioterapia post mastectomía. <b>(Categoría 1, NCCN)</b></p>	<p>“Recomiendo que se cambie el párrafo por el siguiente: En toda paciente sometida a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con o sin cirugía reconstructiva y que tenga axila negativa y bordes negativos, se recomienda radioterapia a pared torácica en caso que la paciente presente al menos 3 de los siguientes factores de mayor riesgo de recaída local: edad &lt; 40-50 años, tumor grado histológico 3, invasión linfovascular positiva, tumor &gt; 2 cms, borde &lt; 2 mm o paciente que no recibirá tratamiento sistémico. Esto corresponde a recomendación de experto basada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La inadecuada selección de trabajos que fueron incluidos en el metaanálisis de la EBCTCG (Lancet 2014; 383:2127-35), que dada la mala calidad de la RT de esos trabajos evidenció de manera errónea que la PMRT en estos pacientes era potencialmente deletérea. Esto se concluye al leer el apéndice suplementario al estudio y revisar los pocos trabajos que fueron incluidos para este análisis (Oslo X-ray, S Swedish BCG, etc).</li> <li>- Varias series retrospectivas y a una revisión sistemática (que las incluye junto a un metaanálisis) que evidencian que se podría indicar PMRT con axila negativa en caso de la presencia de más de 1 factor de riesgo de recaída dado el mayor riesgo de falla locorregional (Rowell N. Radiotherapy and Oncology 91 (2009) 23-32).</li> <li>- Una serie del Massachusetts General Hospital – Harvard de 1133 pacientes que encontró que la presencia de 3 o más factores de riesgo de recaída se asociaba a 20% de recaída loco-regional a 10 años (Abi-Raad R. IJROBP 2011. 81(3): 151-157).</li> </ul>	<p><b>Se mantuvo la recomendación original y se agregó una nueva recomendación:</b></p> <p>En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor <math>\leq 5</math> cm, RE positivos, sin infiltración linfovascular, ni perineural, ganglios axilares negativos y márgenes <math>\geq 1</math> mm, <b>no se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AUGE)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo que esta recomendación debe permanecer; ya que el contexto, está referido a una paciente con cáncer de mama temprano que ha sido sometida a estadiaje axilar quirúrgico y no tiene evidencia de ganglios comprometidos y no se adiciona otras variables patológicas asociadas a mal pronóstico que confieran una indicación de radioterapia..</p> <p>El grupo de expertos estuvo de acuerdo en adicionar la recomendación del revisor externo y que la guía del NCCN v 4.2017 menciona, basado en estudios retrospectivos:</p> <p>En pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar patológico y tumor mayor de 2 cm, márgenes cercanos, estado premenopáusico, invasión linfovascular, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Categoría 2A)</b></p>
-----	---	---	---

27.	<p>En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (1 - 3 ganglios) <b>se sugiere</b> irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular y a alguna región del lecho axilar de riesgo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>“Recomiendo que se agregue: Considerar irradiar también la cadena mamaria interna ipsilateral en caso de tumor de ubicación central o de cuadrantes internos. Esto se debe al beneficio en sobrevida global, mortalidad por cáncer de mama y sobrevida libre de metástasis a distancia demostrado por el trabajo danés de CMI (el 35% de las pacientes tenía cirugía conservadora), donde el beneficio se encontró en pacientes con 1-3 ganglios (+) con tumores ubicados en cuadrante central/interno y para las pacientes con <math>\geq 4</math> ganglios comprometidos, independientemente de la ubicación del tumor. A pesar de ser un trabajo de cohorte, aporta evidencia de igual calidad que un fase III por la metodología del estudio y las características y gran “n” de las poblaciones (Thorsen LB. J Clin Oncol. 2016 Feb). Si bien el trabajo Francés de CMI no logró demostrar beneficio en sobrevida, es importante recordar que este trabajo no sólo reclutó menos de la mitad de los pacientes requeridos sino que también la mala estimación del potencial beneficio en OS con la RT de CMI determinó que este trabajo no tuviera poder estadístico para encontrar esa diferencia.</p>	<p><b>Se modificó la recomendación:</b>                  En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (1 - 3 ganglios), <b>se sugiere</b> radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>                  Los expertos consideraron agregar la irradiación de la cadena mamaria interna dentro de una de las zonas a tratar, ya que la evidencia presentada, ha mostrado que esta disminuye la tasa de recurrencia local e inclusive repercute en la sobrevida global y la mortalidad por cáncer de mama, según el estudio de Thorsen, 2015. Además en una revisión sistemática de la EBCTG, 2014, en la que observó un beneficio en la recurrencia local y la mortalidad por cáncer de mama en los pacientes con 1-3 ganglios positivos.</p>
-----	---	--	---

28.	<p>En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (<math>\geq 4</math> ganglios) <b>se recomienda</b> irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular y a alguna región del lecho axilar de riesgo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b></p>	<p>“Recomiendo que se agregue: Considerar irradiar también la cadena mamaria interna ipsilateral en todos estos casos. Esto se debe al beneficio en sobrevida global, mortalidad por cáncer de mama y sobrevida libre de metástasis a distancia demostrado por el trabajo danés de CMI (el 35% de las pacientes tenía cirugía conservadora), donde el beneficio se encontró en pacientes con 1-3 ganglios (+) con tumores ubicados en cuadrante central/interno y para las pacientes con <math>\geq 4</math> ganglios comprometidos, independientemente de la ubicación del tumor. A pesar de ser un trabajo de cohorte basado en poblaciones, aporta evidencia de igual calidad que un fase III por la metodología del estudio y las características y gran n de las poblaciones (Thorsen LB. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):314-20). Si bien el trabajo Francés de CMI no logró demostrar beneficio en sobrevida, es importante recordar que este trabajo no sólo reclutó menos de la mitad de los pacientes requeridos sino que también la mala estimación del potencial beneficio en OS con la RT de CMI determinó que este trabajo no tuviera poder estadístico para encontrar esa diferencia”.</p>	<p><b>Se modificó la recomendación:</b>                  En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (<math>\geq 4</math> ganglios) <b>se recomienda</b> irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores ubicados en cuadrantes internos. <b>(Categoría 1, NCCN) (1++, NICE)</b>. Los expertos consideraron agregar la irradiación de la cadena mamaria interna, ya que la evidencia presentada, ha mostrado que esta disminuye la tasa de recurrencia local e inclusive repercute en la sobrevida global y la mortalidad por cáncer de mama, según el estudio de Thorsen, 2015. Además en una revisión sistemática de la EBCTG, 2014, en la que observó un beneficio en la recurrencia local y la mortalidad por cáncer de mama en los pacientes con 4 ganglios positivos.</p>
29.	<p><b>Se recomienda</b> irradiación total de la mama a dosis de 46 - 50 Gy en 23 - 25 fracciones o una dosis de 40 - 42.5 Gy en 15 - 16 fracciones, asociada a boost adicional (10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones) en ambos casos. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p>	<p>“Respecto al esquema de fraccionamiento: Recomiedo que para pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a irradiación de toda la mama el esquema de fraccionamiento de elección DEBE SER EL HIPOFRACCIONAMIENTO (40 - 42.5 Gy en 15-16 fracciones), ya que no es inferior al fraccionamiento estándar, implica mejor utilización de recursos a los servicios de RT y menor tiempo de tratamiento para las pacientes. Si se emplea el hipofraccionamiento del START B, además se gana en mejor resultado cosmético para las pacientes. La única razón para no dejar el hipofraccionamiento como primera opción es si hubiera mayor reembolso (pago) por cada fracción aplicada de RT, lo que nos parece éticamente incorrecto”.                  Recomendaría dejar el fraccionamiento estándar solo en caso de mamas grandes en las cuales no se puedan bajar</p>	<p><b>Se modificó la recomendación:</b>                  En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a radioterapia <b>se recomienda</b> irradiación total de la mama a dosis de 46 - 50 Gy en 23 - 25 fracciones o hipofraccionamiento a dosis de 40 - 42.5 Gy en 15 - 16 fracciones y boost adicional (10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones) en ambos casos. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>                  Los expertos decidieron mantener la recomendación debido a que este esquema de radioterapia y de hipofraccionamiento, es el viene utilizando la institución, basada esto en evidencia sustentada en el extenso de la guía.</p>

		<p>los puntos calientes a pesar de técnica field in field o IMRT-VMAT, o bien en caso de colagenopatías que no tengan contraindicación de RT, como AR (intentamos no irradiar pacientes con esclerodermia, CREST o LES, por lo que a estas pacientes en caso de presentar cáncer temprano les indicamos mastectomía total para omitir la RT).</p> <p>Respecto a la indicación de boost, el trabajo de la EORTC (Bartelink, et al), el principal fase III que lo evaluó, evidenció muy poco beneficio de éste en pacientes mayores a 50-60 años, en términos absolutos. Nuestra conducta es indicar boost a todas las pacientes menores de 50 años. En pacientes de 50-60 años lo indicamos solo en caso de presencia de factores de riesgo de recaída (ILV (+), G3 o subtipo molecular no luminal A, etc). En mayores de 60-70 años (según comorbilidades y expectativas de vida), no indicamos boost. Esta conducta no es uniforme entre los centros de RT y no hay consenso claro respecto a este punto.</p> <p>Respecto al esquema de fraccionamiento del boost, se deberá privilegiar esquema hipofraccionado como primera opción en caso de RT hipofraccionada a la mama. El esquema recomendado por ASTRO es de 10 Gy en 4 Fx, pero nosotros no utilizamos ese esquema ya que sumando la RT a la toda la mama la dosis equivalente biológica total a la que se llega es muy inferior a 60 Gy. Dado lo anterior, nosotros indicamos 13.35 Gy en 5 Fx (5 fracciones más de 2.67 Gy) como única opción. Solo en caso de contraindicación de hipofraccionamiento, indicamos 16 Gy en 8 Fx como boost.</p> <p>Mi consejo es tratar de dejar solo 1 esquema para el hipofraccionamiento (40.05 Gy en 15 Fx de 2.67 Gy a toda la mama +/- boost de 13.35 Gy en 5 Fx) y solo 1 esquema para Fx estándar (50 Gy en 25 Fx a toda la mama +/- boost de 16 Gy en 8 Fx), de modo de no tener tanta variabilidad entre los tratamientos de RT y hacer más fácil la interpretación de los datos al momento que quieran analizar y publicar vuestros resultados”.</p>	
--	--	---	--

57.	<p>En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> Considerar terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco.</p>	<p>Es incorrecto sugerir 5 años más de IA (llegar a 10 años): el trabajo ABCSG-16 presentado recientemente en SABCS 2017 (fase III de 3484 pacientes postmenopáusicas) demostró que en pacientes con hormonoterapia previa por 5 años (independientemente si fuera Tamoxifeno, IA o switch) no solo no hay beneficio en dar más de 2 años extra de inhibidor de aromatasa, sino que también hay mayor riesgo de fracturas, por lo que demostró que en caso de indicarse hormonoterapia extendida con IA esta debe ser para llegar a máximo 7 años y no 10 años.</p>	<p><b>Se mantuvo la recomendación:</b></p> <p>En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Inhibidor de aromatasa hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo en mantener la indicación y agregar en el extenso que se debe considerar esta terapia extendida en pacientes de alto riesgo y con tolerancia adecuada al fármaco; ya que, la recomendación se enfoca en la terapia terapia endocrina extendida. Por otro lado, el estudio presentado en la última de reunión de san antonio, no hizo un análisis de subgrupo para poder determinar determinar si la terapia extendida podría favorecer a algunos subgrupos de riesgo.</p> <p>Los expertos están de acuerdo con la recomendación del NCCN v4. 2017:</p> <p>En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama temprano se recomienda las siguientes alternativas de tratamiento endocrino adyuvante en aquellas que son postmenopáusicas al diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inhibidor de aromatasa por 5 años.</li> <li>2. <b>Inhibidor de aromatasa por 5 años, seguido de Inhibidor de aromatasa por 5 años adicionales (Categoría 2A).</b></li> <li>3. Tamoxifeno por 2 o 3 años, seguido por inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años de terapia endocrina adyuvante.</li> <li>4. Tamoxifeno por 2 o 3 años, seguido por Inhibidor de aromatasa por 5 años.</li> <li>5. Tamoxifeno por 4.5 o 6 años, seguido por Inhibidor de aromatasa por 5 años.</li> </ol>
-----	---	---	---

			6. Tamoxifeno hasta por 10 años
65.	<p>En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (&gt; cT3 y/o N &gt; 1) que logran respuesta a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) incluso respuesta clínico/radiológica completa. <b>Se recomienda</b> mastectomía total con disección axilar en el nivel I y II, asociado a radioterapia en la pared torácica, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y en alguna región de riesgo en el lecho axilar. Dosis: 50 Grays (Gy) en 25 fracciones a 2Gy por fracción. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b></p>	<p>“En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (<math>\geq</math> cT3 y/o <math>\geq</math> N1) que logran respuesta parcial a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) se recomienda de ser técnicamente posible cirugía conservadora (de no estar contraindicada la mastectomía total) y disección axilar en el nivel I y II, asociando radioterapia postoperatoria en toda la mama (con o sin boost al lecho tumoral) o pared torácica más la región infraclavicular, supraclavicular y en alguna región de riesgo en el lecho axilar, incluyendo también cadena mamaria interna en tumores de cuadrante central/interno o en tumores T4.”</p> <p>“En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (<math>\geq</math> cT3 y/o <math>\geq</math> N1) que logran respuesta patológica completa a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) se recomienda de ser técnicamente posible cirugía conservadora (de no estar contraindicada la mastectomía total) y disección axilar en el nivel I y II, asociando radioterapia postoperatoria solo en caso de estadio clínico <math>\geq</math> III. En pacientes menores de 35 años extender la indicación de RT postoperatoria a pacientes con estadios IIB”</p> <p>Esto se fundamenta en los resultados de las series reportadas del MD Anderson Cancer Center y una revisión publicada el 2016 (Bazan J. Seminars in Radiation Oncology 2016; 26:51-58.</p>	<p><b>Se modificó la recomendación:</b> En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (&gt; cT3 y/o N&gt;1) expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínico - radiológica parcial o completa, <b>se recomienda</b> mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b></p> <p>Los expertos consideraron modificar la recomendación para favorecer la claridad en su interpretación, unificando ambas recomendaciones de mastectomía o cirugía conservadora independientemente de la respuesta como opciones de manejo en el escenario localmente avanzado.</p> <p>El subdividirlo según respuesta a la QNA, según lo sugerido por el revisor, se considerará dentro del resumen de la evidencia, considerando los estudios que avalan la RTPM en el escenario localmente avanzado expuesto a QNA.</p>
84.	<p>En pacientes con EC inicial cT2N0, que recibieron quimioterapia neoadyuvante para facilitar la cirugía, <b>se recomienda</b> radioterapia sobre pared torácica si tiene ECp pT3 y/o pN+. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b></p>	<p>Recomiendo especificar que es en caso de mastectomía total.</p>	<p><b>Se modificó la recomendación:</b> En pacientes con cáncer de mama cT2N0 expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía con pT3 y/o pN+, se recomienda radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</b></p> <p>Los expertos están de acuerdo en modificar la recomendación enfatizando el hecho del manejo con mastectomía pero sin especificar el tipo de modalidad (ejemplo mastectomía</p>

			total), debido al manejo diferente de la axila según las modalidades.
88.	<p>En pacientes oligo metastásicas de novo u oligo recurrentes, <b>se recomienda</b> considerar el manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. <b>(Recomendación, GEICAM)</b></p>	<p>Sugiero agregar la indicación de cirugía o radiocirugía a las metástasis en pacientes con enfermedad oligometastásica de novo o en caso de oligo recurrencia, ya que podría significar beneficio en sobrevida como lo sugieren varias series (la de mayor seguimiento es la japonesa con mediana de seguimiento de 103 meses, con sobrevida global de 82% a 10 años y 53% a 20 años), revisiones y guías clínicas más modernas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kobayashi T. Breast Cancer 2012; 19:218-237</li> <li>- Scorsetti M. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 2016 (<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2016.07.008">http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2016.07.008</a>)</li> <li>- Wong A. Cáncer 2016 Jul 15;122(14):2242-50</li> <li>- Huang F. Radiation Oncology 2014; 9:230</li> <li>- 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals of Oncology, Volume 28, Issue 1, 1 January 2017, Pages 16–33</li> </ul>	<p><b>Se agrega y modificó la recomendación:</b> En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, <b>se sugiere</b> manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. <b>(Recomendación, GEICAM)</b> Los expertos están de acuerdo en agregar la opción de tratamiento locorregional en pacientes con enfermedad oligometastásica. La evidencia aún se basa en estudios retrospectivos por lo que la fuerza de la recomendación se consideró como débil.</p>
130	<p>En toda mujer premenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente expuesta o no a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> ablación o supresión ovárica más terapia endocrina <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, AUGE)</b></p>	<p>Recomiendo fuertemente modificar la recomendación, para considerar el uso de Ribociclib en pacientes premenopáusicas. Esta recomendación se basa en los resultados de la fase III expuesto recientemente en SABCS 2017 (MONALEESA-7 trial), este estudio cambió la conducta según los expertos al evidenciar que no solo prácticamente duplica la PFS (23.8 vs. 13 meses), sino que también mejora la calidad de vida y alivia el dolor más rápidamente, con toxicidad manejable (principalmente neutropenia y leucopenia, pero con muy bajo porcentaje de neutropenias febriles). Los datos aún no están maduros para evaluar SG.</p>	<p><b>Se mantiene la recomendación:</b> En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo, <b>se recomienda</b> ablación o supresión ovárica más terapia endocrina como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, AUGE)</b> Los expertos opinan que la recomendación 114 que aborda el bloqueo quirúrgico aún sigue siendo una recomendación en nuestra realidad al ser más costo efectiva y una opción que depende de las preferencias del paciente. Decidiendo mantener la recomendación.</p>

**Anexo N°5: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones.**

**Indicador N° 1**

Nombre del indicador	Confirmación patológica
Recomendación N° 8	En pacientes con cáncer de mama temprano y axila clínicamente positiva, <b>se recomienda</b> confirmación patológica con biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía o biopsia core. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte a favor)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama temprano axila clínicamente positiva confirmado por biopsia}}{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama temprano axila clínicamente positiva}} \times 100$
Explicación del término	NA
Población	Todas las pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de cáncer de mama temprano axila clínicamente positiva
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica Informe de anatomía patológica
Comentario	Si se realiza la indicación, pero no se efectiviza la biopsia, se considera que no cumple criterio.

**Indicador N° 2**

Nombre del indicador	Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo
Recomendación N° 38	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm y pN0, <b>no se recomienda</b> quimioterapia adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte en contra)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama triple negativo operada con tumor } \leq 0.5 \text{ cm, pN0 sin quimioterapia adyuvante}}{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama triple negativo operada con tumor } \leq 0.5 \text{ cm, pN0}} \times 100$
Población	Todas las pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de cáncer de mama triple negativo operada con tumor $\leq 0.5$ cm, pN0
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Comentario	Si se realiza la no indicación de quimioterapia en la paciente, pero al final recibe tratamiento, se considera que no cumple criterio.

**Anexo N°6: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del  
Cáncer de Mama**

<b>Miembros</b>	<b>Función</b>
1. Dra. Karina Aliaga LI.	Coordinador logístico
3. Dr. Henry Gómez M.	Colaborador experto - Oncología
4. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia
5. Dr. Martín Falla J.	Colaborador experto - Cirugía

**Anexo N° 7: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPCs.**
**ENCUESTA A PACIENTES SOBRE LAS GPCS**

<b>Pregunta N° 1:</b>	<b>¿Está de acuerdo con el uso de GPCs para mejorar su atención?</b>
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

<b>Pregunta N° 2:</b>	<b>¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?</b>
Sustento científico para el tratamiento.	(8/31) 26%
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	(13/31) 42%
Los efectos adversos de los tratamientos.	(3/31) 9%
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	(13/31) 23%

<b>Pregunta N° 3:</b>	<b>¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</b>
	Recomendaciones puntuales
	Información sobre medidas preventivas
	Recomendaciones sobre cuidado post operatorio
	Definir los tipos de coberturas

**Anexo N° 8: Revisión externa de la GPC**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE MAMA  
ONCOSALUD, AUNA

ASPECTOS IMPORTANTES PARA LA REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA

**A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA**

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

**B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA**

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si información a los padres, tutores y familiares es adecuada, útil y suficiente.

**C. ASPECTOS FORMALES**

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional y a los padres, tutores o familiares es correcto y claro.

Revisión externa (ponga una X en la respuesta escogida):

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	------------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	------------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	8	9 X	10
---	---	---	---	---	---	---	---	-----	----

### Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

### COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

- Excelente revisión, muy profunda y actualizada en la mayoría de los tópicos. Se nota que los autores conocen en profundidad el tema y que se esforzaron en hacer una guía que incluyera todo el manejo multidisciplinario de esta patología tan importante. La metodología está clara.
- Las recomendaciones de manejo se respaldan de manera sólida con la evidencia científica, aunque también debió considerarse evidencia basada en series prospectivas comparativas de gran "n", revisiones sistemáticas, trabajos comunicados en últimos congresos (ASCO, SABCS) y algunas series retrospectivas para ciertos casos en que no hay evidencia de mejor nivel, pero que avalan conductas que muy probablemente son beneficiosas para las pacientes y que son aceptadas por varios centros de relevancia a nivel mundial.
- No siempre hay evidencia basada en estudios fase III que avalen ciertas conductas donde trabajos de menor calidad de evidencia son concordantes en los resultados, pudiendo adoptarse alguna conducta basada en estos trabajos.
- Felicitaciones a los todos los autores de la guía.

### COMENTARIOS POR ÁREAS:

#### 1. Introducción

1) En hoja 19, número 22: Recomiendo que diga que en pacientes irradiadas previamente en contexto de terapia conservadora de mama (MP + RT post-op) la reconstrucción autóloga tiene menor tasa de complicaciones, por lo que debería esta forma de reconstrucción debería ser la primera opción, sin excluir el uso de expansor/prótesis como segunda opción, donde las series muestran que tienen mayor tasa de complicaciones.

Ref:

- Khansa I. Annals of Plastic Surgery. 66(5): 444-51
- Hirsh E. [Plast Reconstr Surg.](#) 2014 Nov;134(5):692e-699e
- Sbitany H. [Plast Reconstr Surg.](#) 2014 Sep;134(3):396-404

2) En hoja 19, número 23: recomiendo que las pacientes portadoras de cáncer de mama temprano en quienes se ha planificado cirugía reconstructiva y que tienen indicación de radioterapia adyuvante la RT puede ser realizada tanto antes como después de la cirugía reconstructiva, ya que la tasa de complicaciones es la misma en uno u otro momento, lo que se evidenció en una revisión sistemática publicada en 2014 (Kelley B. [Ann Surg Oncol.](#) 2014 May; 21(5): 1732-1738).

Como experto puedo decir que existen argumentos oncológicos y técnicos de la RT para realizarla tanto antes como después de la cirugía, por lo que no debiera ser imperativo que sea antes de la cirugía como aparece en la guía.

3) Hoja 20, número 34:

a) Respecto al esquema de fraccionamiento:

Recomiendo que para pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a irradiación de toda la mama el esquema de fraccionamiento de elección DEBE SER EL HIPOFRACCIONAMIENTO (40 - 42.5 Gy en 15-16 fracciones), ya que no es inferior al fraccionamiento estándar, implica mejor utilización de recursos a los servicios de RT y menor tiempo de tratamiento para las pacientes. Si se emplea el hipofraccionamiento del START B, además se gana en mejor resultado cosmético para las pacientes.

La única razón para no dejar el hipofraccionamiento como primera opción es si hubiera mayor reembolso (pago) por cada fracción aplicada de RT, lo que nos parece éticamente incorrecto.

Recomendaría dejar el fraccionamiento estándar solo en caso de mamas grandes en las cuales no se puedan bajar los puntos calientes a pesar de técnica field in field o IMRT-VMAT, o bien en caso de

colagenopatías que no tengan contraindicación de RT, como AR (intentamos no irradiar pacientes con esclerodermia, CREST o LES, por lo que a estas pacientes en caso de presentar cáncer temprano les indicamos mastectomía total para omitir la RT).

b) Respecto a la indicación de boost, el trabajo de la EORTC (Bartelink, et al), el principal fase III que lo evaluó, evidenció muy poco beneficio de este en pacientes mayores a 50-60 años, en términos absolutos. Nuestra conducta es indicar boost a todas las pacientes menores de 50 años. En pacientes de 50-60 años lo indicamos solo en caso de presencia de factores de riesgo de recaída (ILV (+), G3 o subtipo molecular no luminal A, etc). En mayores de 60-70 años (según comorbilidades y expectativas de vida), no indicamos boost. Esta conducta no es uniforme entre los centros de RT y no hay consenso claro respecto a este punto.

c) Respecto al esquema de fraccionamiento del boost, se deberá privilegiar esquema hipofraccionado como primera opción en caso de RT hipofraccionada a la mama. El esquema recomendado por ASTRO es de 10 Gy en 4 Fx, pero nosotros no utilizamos ese esquema ya que sumando la RT a la toda la mama la dosis equivalente biológica total a la que se llega es muy inferior a 60 Gy. Dado lo anterior, nosotros indicamos 13.35 Gy en 5 Fx (5 fracciones más de 2.67 Gy) como única opción. Solo en caso de contraindicación de hipofraccionamiento, indicamos 16 Gy en 8 Fx como boost.

Mi consejo es tratar de dejar solo 1 esquema para el hipofraccionamiento (40.05 Gy en 15 Fx de 2.67 Gy a toda la mama +/- boost de 13.35 Gy en 5 Fx) y solo 1 esquema para Fx estándar (50 Gy en 25 Fx a toda la mama +/- boost de 16 Gy en 8 Fx), de modo de no tener tanta variabilidad entre los tratamientos de RT y hacer más fácil la interpretación de los datos al momento que quieran analizar y publicar vuestros resultados.

4) Hoja 20, número 35: recomiendo que se agregue "Considerar irradiar también la cadena mamaria interna ipsilateral en caso de tumor de ubicación central o de cuadrantes internos". Esto se debe al beneficio en sobrevida global, mortalidad por cáncer de mama y sobrevida libre de metástasis a distancia demostrado por el trabajo de CMI (el 35% de las pacientes tenía cirugía conservadora), donde el beneficio se encontró en pacientes con 1-3 ganglios (+) con tumores ubicados en cuadrante central/interno y para las pacientes con  $\geq 4$  ganglios comprometidos, independientemente de la ubicación del tumor. A pesar de ser un trabajo de cohorte basado en poblaciones, aporta evidencia de igual calidad que un fase III por la metodología del estudio y las características y gran n de las poblaciones (Thorsen LB. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):314-20). Si bien el trabajo Francés de CMI no logró demostrar beneficio en sobrevida, es importante recordar que este trabajo no solo reclutó menos de la mitad de los pacientes requeridos sino que también la mala estimación del potencial beneficio en OS con la RT de CMI determinó que este trabajo no tuviera poder estadístico para encontrar esa diferencia.

5) Hoja 20, número 36: recomiendo que se agregue "Considerar irradiar también la cadena mamaria interna ipsilateral en todos estos casos". Esto se debe al beneficio en sobrevida global, mortalidad por cáncer de mama y sobrevida libre de metástasis a distancia demostrado por el trabajo de CMI (el 35% de las pacientes tenía cirugía conservadora), donde el beneficio se encontró en pacientes con 1-3 ganglios (+) con tumores ubicados en cuadrante central/interno y para las pacientes con  $\geq 4$  ganglios comprometidos, independientemente de la ubicación del tumor. A pesar de ser un trabajo de cohorte basado en poblaciones, aporta evidencia de igual calidad que una fase III por la metodología del estudio y las características y gran n de las poblaciones (Thorsen LB J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):314-20). Si bien el trabajo Francés de CMI no logró demostrar beneficio en sobrevida, es importante recordar que este trabajo no solo reclutó menos de la mitad de los pacientes requeridos sino que también la mala estimación del potencial beneficio en OS con la RT de CMI determinó que este trabajo no tuviera poder estadístico para encontrar esa diferencia.

6) Hoja 21, número 37: recomiendo que se cambie el párrafo por el siguiente: "En toda paciente sometida a mastectomía con estadije axilar quirúrgico con o sin cirugía reconstructiva y que tenga axila negativa y bordes negativos, se recomienda radioterapia a pared torácica en caso que la paciente presente al menos 3 de los siguientes factores de mayor riesgo de recaída local: edad < 40-50 años, tumor grado histológico 3, invasión linfovascular positiva, tumor > 2 cms, borde < 2 mm o paciente que no recibirá tratamiento sistémico. Esto corresponde a recomendación de experto basada en:

- La inadecuada selección de trabajos que fueron incluidos en el metaanálisis de la EBCTCG (Lancet 2014; 383:2127-35), que dada la mala calidad de la RT de esos trabajos evidenció de manera errónea que la PMRT en estos pacientes era potencialmente deletérea. Esto se concluye al leer el apéndice suplementario al paper y revisar los pocos trabajos que fueron incluidos para este análisis (Oslo X-ray, S Swedish BCG, etc).

- Varias series retrospectivas y a una revisión sistemática (que las incluye junto a un metaanálisis) que

evidencian que se podría indicar PMRT con axila negativa en caso de la presencia de más de 1 factor de riesgo de recaída dado el mayor riesgo de falla locorregional (Rowell N. Radiotherapy and Oncology 91 (2009) 23-32.

- Una serie del Massachusetts General Hospital – Harvard de 1133 pacientes que encontró que la presencia de 3 o más factores de riesgo de recaída se asociaba a 20% de recaída loco-regional a 10 años (Abi-Raad R. IJROBP 2011. 81(3): 151-157).

7) Hoja 24, número 70:

Es incorrecto sugerir 5 años más de IA (llegar a 10 años): el trabajo ABCSG-16 presentado recientemente en SABCS 2017 (fase III de 3484 pacientes postmenopáusicas) demostró que en pacientes con hormonoterapia previa por 5 años (independientemente si fuera Tamoxifeno, IA o switch) no solo no hay beneficio en dar más de 2 años extra de inhibidor de aromatasa, sino que también hay mayor riesgo de fracturas, por lo que demostró que en caso de indicarse hormonoterapia extendida con IA esta debe ser para llegar a máximo 7 años y no 10 años.

8) Hoja 27, números 95 y 96:

Información de ambos se contradice o no dejan clara la información. Sugiero unificar ambos en lo siguiente:

95. “En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ( $\geq$  cT3 y/o  $\geq$  N1) que logran respuesta parcial a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) se recomienda de ser técnicamente posible cirugía conservadora (de no estar contraindicada la mastectomía total) y disección axilar en el nivel I y II, asociando radioterapia post-operatoria en toda la mama (con o sin boost al lecho tumoral) o pared torácica más la región infraclavicular, supraclavicular y en alguna región de riesgo en el lecho axilar, incluyendo también cadena mamaria interna en tumores de cuadrante central/interno o en tumores T4.”

96. “En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ( $\geq$  cT3 y/o  $\geq$  N1) que logran respuesta patológica completa a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) se recomienda de ser técnicamente posible cirugía conservadora (de no estar contraindicada la mastectomía total) y disección axilar en el nivel I y II, asociando radioterapia post-operatoria solo en caso de estadio clínico  $\geq$  III. En pacientes menores de 35 años extender la indicación de RT post-operatoria a pacientes con estadios IIB”

Esto se fundamenta en los resultados de las series reportadas del MD Anderson Cancer Center y una revisión publicada el 2016 (Bazan J. Seminars in Radiation Oncology 2016; 26:51-58.

9) Hoja 27, número 97: Recomiendo especificar que es en caso de mastectomía total.

10) Hoja 31, número 130: recomiendo fuertemente modificar agregando lo siguiente:

“En pacientes sin terapia endocrina previa o con más de 1 año de haberla recibido, se recomienda indicar ribociclib más supresión ovárica más tamoxifeno o IA, en especial en aquellas pacientes que se encuentren sintomáticas”

Esta recomendación se basa en los resultados del fase III expuesto recientemente en SABCS 2017 (MONALEESA-7 trial), trial que cambió conducta según los expertos al evidenciar que esta conducta no solo prácticamente duplica la PFS (23,8 versus 13 meses), sino que también mejora la QoL y alivia el dolor más rápidamente, con toxicidad manejable (principalmente neutro/leucopenia, pero con muy bajo porcentaje de neutropenias febriles). Los datos aún no están maduros para evaluar OS.

11) Hoja 33, número 152. Si bien no hay consenso respecto al manejo del primario en caso de enfermedad metastásica, el update del trabajo Turco (protocolo MF07-01) comunicado en ASCO 2016, fase III que evaluó el rol de la terapia locorregional (cirugía + RT post-op en cáncer de mama etapa IV) en pacientes con cáncer de mama etapa IV + terapia sistémica, evidenció que el manejo loco-regional sí prolongaba la sobrevida global en 9 meses en grupo de pacientes randomizadas a terapia loco-regional, llegando a una mediana de sobrevida de 46 meses ( $p=0.005$ ). El análisis de subgrupos encontró que en las pacientes menores de 55 años, sin enfermedad visceral, RE (+), enfermedad ósea exclusiva o con metástasis única, las ganancias absolutas en sobrevida global a 5 años eran de 14 a 20% en términos absolutos, lo que es bastante considerable. El trabajo indio del Tata Memorial (que sugiere que el manejo loco-regional no mejora la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama etapa IV) tiene menor seguimiento, las pacientes tienen enfermedad más diseminada y el tratamiento sistémico que recibieron fue inferior a lo estándar por falta de recursos, lo que explica la pérdida del potencial beneficio de la terapia locorregional y la bastante menor sobrevida global de las pacientes, que fue de solo 20 meses aproximadamente. Tomando en cuenta la información de estos dos trabajos se puede concluir que el manejo loco-regional podría ser indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico con características clínicas de mejor pronóstico, ya que podría mejorar la sobrevida global. De esta manera, recomiendo cambiar ese párrafo por el siguiente:

“Se recomienda agregar a la terapia sistémica tratamiento locorregional (cirugía mamaria y RT post-op) en pacientes con cáncer de mama etapa IV con características clínicas de mejor pronóstico, como por ejemplo pacientes oligometastásicas (en especial con metástasis única) o polimetastásicas con enfermedad hormonossensible y ósea exclusiva (sin enfermedad visceral).”

12) Hoja 33, agregar número 153. Sugiero agregar la indicación de cirugía o radiocirugía a las metástasis en pacientes con enfermedad oligometastásica de novo o en caso de oligorreurrencia, ya que podría significar beneficio en sobrevida como lo sugieren varias series (la de mayor seguimiento es la japonesa con mediana de seguimiento a 103 meses, con sobrevida global de 82% a 10 años y 53% a 20 años), revisiones y guías clínicas más modernas:

- Kobayashi T. Breast Cancer 2012; 19:218-237
- Scorsetti M. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 2016 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2016.07.008>)
- Wong A. Cancer 2016 Jul 15;122(14):2242-50
- Huang F. Radiation Oncology 2014; 9:230
- 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals of Oncology, Volume 28, Issue 1, 1 January 2017, Pages 16–33

Dado lo anterior, dejaría el párrafo de esta nueva recomendación a agregar, de la siguiente manera:

“En pacientes oligometastásicas de novo u oligorrecurrentes se recomienda considerar el manejo local de las metástasis ya sea con cirugía o radiocirugía”.

13) Hojas 65 hasta la 71: actualizar estadiaje a la AJCC 8° edición.

## 2. Alcance y objetivos

- El alcance impresiona ser para todos los médicos de distintas especialidades y los profesionales que tienen que ver con el manejo multidisciplinario del cáncer de mama.
- Los objetivos están claros y apuntan a exponer la etiología, fisiopatología, epidemiología y clínica del cáncer de mama, así como también unificar criterios para el diagnóstico, estudio para etapificación o estadiaje, tratamiento multimodal según las distintas etapas/presentaciones y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.

## 3. Metodología

- Adecuada, aunque también debió considerarse evidencia basada en series prospectivas comparativas de gran “n”, revisiones sistemáticas, trabajos comunicados en últimos congresos (ASCO, SABCs) y algunas series retrospectivas para ciertos casos, pero que avalan conductas que muy probablemente son beneficiosas para las pacientes y que son aceptadas por varios centros de relevancia a nivel mundial.
- No siempre hay evidencia basada en estudios fase III que avalen ciertas conductas donde trabajos de menor calidad de evidencia son concordantes en los resultados, pudiendo adoptarse alguna conducta basada en estos trabajos.

## 4. Tema: Carcinoma invasivo locorregional inoperable o EC IIIB, EC IIIC y algunos EC IIIA

### I. CDIS:

1) Hoja 73, primer párrafo (donde se refiere a los márgenes de la tumorectomía para CDIS):

- En vuestra guía se expresa que bastan márgenes negativos para la tumorectomía, lo que no es correcto. Según el último consenso SSO-ASTRO-ASCO de bordes para CDIS, tras revisar in extenso la literatura se llegó a la conclusión que se requieren bordes negativos de mínimo 2 mm para que las tasas de recaída sean menores, y bordes menores a 1 mm tienen altas tasas de falla local (Morrow M. J Clin Oncol. 2016 Nov 20;34(33):4040-4046). Dado lo anterior vuestra recomendación debería ser reemplazada por lo siguiente: “Se deben lograr en lo posible márgenes negativos  $\geq 2$  mm con la tumorectomía. En pacientes con márgenes  $< 1$  mm se deberá indicar ampliación de bordes antes de derivar la paciente a la radioterapia. En pacientes con bordes entre 1 y 2 mm se deberá evaluar caso a caso la pertinencia de ampliar bordes”.

2) Hoja 73: Tabla N° 14:

Tienen demasiados esquemas de RT, lo que no solo hace perder el sentido de la guía que confeccionaron, sino que también hará imposible sacar datos para evaluar resultados o hacer una publicación. Dado que ya está avalado el hipofraccionamiento para CDIS y que es una terapia mucho más costo-efectiva que hacer RT 3D o VMAT en 26-33 Fx (como son las opciones que figuran en vuestra guía) recomiendo lo siguiente:

- Dejar el esquema de hipofraccionamiento sugerido por ustedes (40.05 Gy en 15 Fx) como el estándar o primera elección (es nuestra conducta en FALP), ya sea con RT 3D o con VMAT. También sugiero que el boost sea secuencial e hipofraccionado: ya sea 5 fracciones más de 2.67 Gy (13.35 Gy) o bien algún esquema que no les incomode (10 Gy en 4 Fx de 2.5 Gy, aunque nuestra impresión es que es poca dosis). De este modo, el tratamiento tendrá una duración máxima de 20 fracciones, sin necesidad de gastar recursos innecesarios para hacer VMAT con boost integrado. Evaluar también si indicarán boost a todas las pacientes o bien si lo omitirán en las que consideren de menor riesgo (edad > 60-70 años, bordes > 1 cm, G1-2, receptores hormonales positivos, etc).

- Dejar solo 1 o 2 esquemas de RT con fraccionamiento estándar para pacientes con contraindicación de hipofraccionamiento (podría ser 50 Gy en 25 Fx +/- boost de 10-16 Fx a 2 Gy por día en caso de RT3D y 58.5 Gy en 26 Fx de 2.25 Gy en caso de boost integrado con VMAT).

De esta manera se simplificará bastante la forma de indicar RT y al mismo tiempo será más costo-efectivo.

3) Hoja 74: respecto a la omisión de RT post-op en CDIS de bajo riesgo, estoy de acuerdo con lo exponen, aunque es importante recordar que en pacientes de bajo riesgo la ganancia con la RT en términos absolutos es menor (RTOG 9804), sin beneficio en sobrevida global ni causa específica y que el NNT de la RT post-op es alto para pacientes con poca expectativa de vida (ya sea por edad y/o comorbilidades), tal como se evidenció en un trabajo que evaluó la base de datos SEER (Smith B. J National Cancer Institute. 2006; 98 (18)). Dado lo anterior, se podría plantear omitir la RT en pacientes que cumplan todas las siguientes condiciones: expectativa de vida menor a 7-10 años, tumor hormonosensible y de bajo riesgo según definición del ECOG E-5194, y que paciente esté dispuesta a aceptar un riesgo de recaída local de aproximadamente 7-10% a 7 años.

II. Tratamiento locorregional en cáncer de mama temprano:

1) Página 89, cuadro resumen de evidencia de APBI:

- No está actualizado. Faltó el update del consenso ASTRO publicado hace casi 1 año (Pract Radiat Oncol. 2017 Mar - Apr;7(2):73-79). Ya no hay que esperar más evidencia para indicar APBI fuera de estudio clínico. Se actualizaron las características de las pacientes según grupo (idóneas, de precaución y e inadecuadas para APBI), por lo que deben cambiar lo que redactaron en la tabla.

- Se amplió la indicación de APBI para pacientes con CDIS grupo idóneas.

- Se avala la APBI con RIO con electrones en cáncer invasor, para pacientes idóneas.

- Se debe especificar que los malos resultados del trabajo ELIOT se explican por la mala selección de pacientes (21% de las pacientes tenía axila positiva, 7% triple negativo, entre otros). En las pacientes que cumplían criterios de idóneas las recaídas mamarias ipsilaterales bajaban a solo 1.5% a 5 años, lo que es comparable con otras técnicas de APBI, razón por la cual el update ASTRO para APBI establece como una opción válida la APBI con RIO con electrones para pacientes idóneas.

2) Página 89, texto seguido de 34.

Dado que ya está avalado el hipofraccionamiento para cáncer invasor y que es una terapia más costo-efectiva que el Fx estándar, recomiendo lo siguiente:

- Dejar solo 1 esquema de hipofraccionamiento como el estándar o primera elección (40.05 Gy en 15 Fx, que es nuestra conducta en FALP ya que este esquema tiene mejores resultados cosméticos que el Fx estándar como lo demostró el START B). También sugiero que el boost sea secuencial e hipofraccionado: ya sea 5 fracciones más de 2.67 Gy (13.35 Gy) o bien algún esquema que no les incomode (10 Gy en 4 Fx de 2.5 Gy, aunque nuestra impresión es que es poca dosis).

- Dejar solo 1-2 esquemas de RT con fraccionamiento estándar para pacientes con contraindicación de hipofraccionamiento (podría ser 50 Gy en 25 Fx +/- boost de 10-16 Fx a 2 Gy por día en caso de RT3D o bien 58.5 Gy en 26 Fx de 2.25 Gy en caso de boost integrado con VMAT).

De esta manera se simplificará bastante la forma de indicar RT y al mismo tiempo será más costo-efectivo.

3) Página 90, número 35:

Recomiendo que se agregue "Considerar irradiar también la cadena mamaria interna ipsilateral en caso de tumor de ubicación central o de cuadrantes internos". Esto se debe al beneficio en sobrevida global, mortalidad por cáncer de mama y sobrevida libre de metástasis a distancia demostrado por el trabajo danés de CMI (el 35% de las pacientes tenía cirugía conservadora), donde el beneficio se encontró en pacientes con 1-3 ganglios (+) con tumores ubicados en cuadrante central/interno y para las pacientes

con  $\geq 4$  ganglios comprometidos, independientemente de la ubicación del tumor. A pesar de ser un trabajo de cohorte basado en poblaciones, aporta evidencia de igual calidad que un fase III por la metodología del estudio y las características y gran n de las poblaciones (Thorsen LB. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):314-20). Si bien el trabajo Francés de CMI no logró demostrar beneficio en sobrevida, es importante recordar que este trabajo no solo reclutó menos de la mitad de los pacientes requeridos sino que también la mala estimación del potencial beneficio en OS con la RT de CMI determinó que este trabajo no tuviera poder estadístico para encontrar esa diferencia.

4) Página 90, número 36:

Recomiendo que se agregue “Considerar irradiar también la cadena mamaria interna ipsilateral en todos estos casos”. Esto se debe al beneficio en sobrevida global, mortalidad por cáncer de mama y sobrevida libre de metástasis a distancia demostrado por el trabajo danés de CMI (el 35% de las pacientes tenía cirugía conservadora), donde el beneficio se encontró en pacientes con 1-3 ganglios (+) con tumores ubicados en cuadrante central/interno y para las pacientes con  $\geq 4$  ganglios comprometidos, independientemente de la ubicación del tumor. A pesar de ser un trabajo de cohorte basado en poblaciones, aporta evidencia de igual calidad que un fase III por la metodología del estudio y las características y gran n de las poblaciones (Thorsen LB. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):314-20). Si bien el trabajo Francés de CMI no logró demostrar beneficio en sobrevida, es importante recordar que este trabajo no solo reclutó menos de la mitad de los pacientes requeridos sino que también la mala estimación del potencial beneficio en OS con la RT de CMI determinó que este trabajo no tuviera poder estadístico para encontrar esa diferencia.

5) Página 90, número 37:

Recomiendo que se cambie el párrafo por el siguiente: “En toda paciente sometida a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico con o sin cirugía reconstructiva y que tenga axila negativa y bordes negativos, se recomienda radioterapia a pared torácica en caso que la paciente presente al menos 3 de los siguientes factores de mayor riesgo de recaída local: edad  $< 40$ -50 años, tumor grado histológico 3, invasión linfovascular positiva, tumor  $> 2$  cms, borde  $< 2$  mm o paciente que no recibirá tratamiento sistémico. Esto corresponde a recomendación de experto basada en:

- La inadecuada selección de trabajos que fueron incluidos en el metaanálisis de la EBCTCG (Lancet 2014; 383:2127-35), que dada la mala calidad de la RT de esos trabajos evidenció de manera errónea que la PMRT en estos pacientes era potencialmente deletérea. Esto se concluye al leer el apéndice suplementario al paper y revisar los pocos trabajos que fueron incluidos para este análisis (Oslo X-ray, S Swedish BCG, etc).

- Varias series retrospectivas y a una revisión sistemática (que las incluye junto a un metaanálisis) que evidencian que se debe indicar PMRT con axila negativa en caso de la presencia de más de 1 factor de riesgo de recaída (Rowell N. Radiotherapy and Oncology 91 (2009) 23-32).

- Una serie del Massachusetts General Hospital – Harvard de 1133 pacientes que encontró que la presencia de 3 o más factores de riesgo de recaída se asociaba a 20% de recaída loco-regional a 10 años (Abi-Raad R. IJROBP 2011. 81(3): 151-157).

Esto mismo se podría aplicar al Flujograma Número 2 (manejo del cáncer de mama temprano EC I, II, IIIA), en página 201 del PDF.

6) Página 92, recuadro resumen del trabajo danés de CMI:

Vuestra guía expresa que fue un trabajo para pacientes con mastectomía, lo que es incorrecto, ya que el 35% de las pacientes tenía cirugía conservadora. Por lo tanto deberían corregir esa frase. Agregar que el beneficio se encontró en pacientes con 1-3 ganglios (+) con tumores ubicados en cuadrante central/interno y para las pacientes con  $\geq 4$  ganglios comprometidos, independientemente de la ubicación del tumor.

7) Página 108 del PDF (página 5 de la tabla número 17), recomendación número 70:

Es incorrecto sugerir 5 años más de IA (llegar a 10 años): el trabajo ABCSG-16 presentado recientemente en SABCS 2017 (fase III de 3484 pacientes postmenopáusicas) demostró que en pacientes con hormonoterapia previa por 5 años (independientemente si fuera Tamoxifeno, IA o switch) no solo no hay beneficio en dar más de 2 años extra de inhibidor de aromatasa, sino que también hay mayor riesgo de fracturas, por lo que demostró que en caso de indicarse hormonoterapia extendida con IA esta debe ser para llegar a máximo 7 años y no 10 años.

III. CARCINOMA INVASIVO LOCOREGIONAL INOPERABLE o EC IIIB, EC IIIC Y ALGUNOS EC IIIA - Sección IX. Tratamiento locoregional

1) Hojas 3, 4 y 5, números 95 y 96:

Información de ambos se contradice o no dejan clara la información. Sugiero unificar ambos en lo siguiente:

95. “En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ( $\geq$  cT3 y/o  $\geq$  N1) que logran respuesta

parcial a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) se recomienda de ser técnicamente posible cirugía conservadora (de no estar contraindicada la mastectomía total) y disección axilar en el nivel I y II, asociando radioterapia post-operatoria en toda la mama (con o sin boost al lecho tumoral) o pared torácica más la región infraclavicular, supraclavicular y en alguna región de riesgo en el lecho axilar, incluyendo también cadena mamaria interna en tumores de cuadrante central/interno o en tumores T4.”

96. “En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ( $\geq$  cT3 y/o  $\geq$  N1) que logran respuesta patológica completa a la terapia sistémica pre operatoria (neoadyuvancia) se recomienda de ser técnicamente posible cirugía conservadora (de no estar contraindicada la mastectomía total) y disección axilar en el nivel I y II, asociando radioterapia post-operatoria solo en caso de estadio clínico  $\geq$  III. En pacientes menores de 35 años extender la indicación de RT post-operatoria a pacientes con estadios IIB”

Esto se fundamenta en los resultados de las series reportadas del MD Anderson Cancer Center y una revisión publicada el 2016 (Bazan J. Seminars in Radiation Oncology 2016; 26:51-58.

2) Hoja 27, número 97: recomiendo especificar que esa indicación de RT es en caso de mastectomía total.

## 5. Tema: Carcinoma metastásico EC IV o Carcinoma recurrente

1) Tabla 25, hoja número 10 (hoja 152 del PDF), recomendación 130:

Recomiendo fuertemente modificar el texto agregando lo siguiente:

“En pacientes sin terapia endocrina previa o con más de 1 año de haberla recibido, se recomienda indicar ribociclib más supresión ovárica más tamoxifeno o IA, en especial en aquellas pacientes que se encuentren sintomáticas”

Esta recomendación se basa en los resultados del fase III expuesto recientemente en SABCS 2017 (MONALEESA-7 trial), trial que cambió conducta según los expertos al evidenciar que esta conducta no solo prácticamente duplica la PFS (23,8 versus 13 meses), sino que también mejora la QoL y alivia el dolor más rápidamente, con toxicidad manejable (principalmente neutro/leucopenia, pero con muy bajo porcentaje de neutropenias febriles). Los datos aún no están maduros para evaluar OS.

2) TRATAMIENTO LOCORREGIONAL, Página 6 (página 170 del PDF) - recomendación número 152.

Si bien no hay consenso respecto al manejo del primario en caso de enfermedad metastásica, el update del trabajo Turco (protocolo MF07-01) comunicado en ASCO 2016, fase III que evaluó el rol de la terapia locorregional (cirugía + RT post-op en cáncer de mama etapa IV) en pacientes con cáncer de mama etapa IV + terapia sistémica, evidenció que el manejo loco-regional sí prolongaba la sobrevida global en 9 meses en grupo de pacientes randomizadas a terapia loco-regional, llegando a una mediana de sobrevida de 46 meses ( $p=0.005$ ). El análisis de subgrupos encontró que en las pacientes menores de 55 años, sin enfermedad visceral, RE (+), enfermedad ósea exclusiva o con metástasis única, las ganancias absolutas en sobrevida global a 5 años eran de 14 a 20% en términos absolutos, lo que es bastante considerable. El trabajo indio del Tata Memorial (que sugiere que el manejo loco-regional no mejora la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama etapa IV) tiene menor seguimiento, las pacientes tienen enfermedad más diseminada y el tratamiento sistémico que recibieron fue inferior a lo estándar por falta de recursos, lo que explica la pérdida del potencial beneficio de la terapia locorregional y la bastante menor sobrevida global de las pacientes, que fue de solo 20 meses aproximadamente. Tomando en cuenta la información de estos dos trabajos se puede concluir que el manejo loco-regional podría ser indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico con características clínicas de mejor pronóstico, ya que podría mejorar la sobrevida global.

De esta manera, recomiendo cambiar el párrafo de vuestra recomendación por el siguiente:

“Se recomienda agregar a la terapia sistémica tratamiento locorregional (cirugía mamaria y RT post-op) en pacientes con cáncer de mama etapa IV con características clínicas de mejor pronóstico, como por ejemplo pacientes oligometastásicas (en especial con metástasis única) o polimetastásicas con enfermedad hormonosensible y ósea exclusiva (sin enfermedad visceral).”

Y al mismo tiempo recomiendo agregar el update del trabajo turco al cuadro resumen.

3) SUGIERO AGREGAR UNA RECOMENDACIÓN, A CONTINUACIÓN DE LO ANTERIOR (agregar número 153, por ejemplo):

Sugiero agregar la indicación de cirugía o radiocirugía a las metástasis en pacientes con enfermedad oligometastásica de novo o en caso de oligorreurrencia, ya que podría significar beneficio en sobrevida como lo sugieren varias series (la de mayor seguimiento es la japonesa con mediana de seguimiento a 103 meses, con sobrevida global de 82% a 10 años y 53% a 20 años), revisiones y guías clínicas más

modernas:

- Kobayashi T. Breast Cancer 2012; 19:218-237
- Scorsetti M. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 2016 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2016.07.008>)
- Wong A. Cancer 2016 Jul 15;122(14):2242-50
- Huang F. Radiation Oncology 2014; 9:230
- 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals of Oncology, Volume 28, Issue 1, 1 January 2017, Pages 16–33

Dado lo anterior, dejaría el párrafo de esta nueva recomendación a agregar, de la siguiente manera:

“En pacientes oligometastásicas de novo u oligorrecurrentes se recomienda considerar el manejo local de las metástasis ya sea con cirugía o radiocirugía”.

Atentamente:

Dr. Ariel Fariña Barrios

Oncólogo-Radioterapeuta

Jefe de docencia en radioterapia

Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeVita VT. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. LWW; 2014. 2234 p.
2. Mansfield CM. A review of the etiology of breast cancer. *J Natl Med Assoc.* 1993 Mar;85(3):217–21.
3. Yager JD, Davidson NE. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(3):270–82.
4. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Clark E, et al. HER-2/neu Testing in Breast Cancer. *Pathology Patterns Reviews.* 2003;120(suppl\_1):S53–71.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74.
6. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
7. [No title] [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners\\_2014/2016/Registro%20de%20C%20C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012\\_02092016.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%20C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf)
8. [No title] [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners\\_2014/Febrero/13022014\\_Libro\\_RC\\_LM\\_04\\_05.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/Febrero/13022014_Libro_RC_LM_04_05.pdf)
9. Salati SA. Male Breast Cancer (MBC): A Review \ International Journal of Health Sciences .- 2014, Vol. 8, No. 2. 2014. 14 p.
10. Fentiman IS. Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;101:119–24.
11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11–30.
12. Hsieh C-C, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer.* 1990;46(5):796–800.
13. Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2008 Jan 15;167(2):230–9.
14. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 16;103(6):470–7.
15. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2007 Dec;14(4):907–33.
16. Islam T, Matsuo K, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Iwata H, et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23(9):2435–41.
17. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer.* 1993;71(4):1258–65.

18. Nierengarten MB. Atypical Lobular Hyperplasia May Be Associated with Higher Risk of Breast Cancer than Atypical Ductal Hyperplasia Is. *Oncology Times*. 2006;28(8):47.
19. Page DL. 1–8 Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2006;17(1):39–40.
20. Noël G, Mezziou M, Mazon JJ. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project b-24 randomised controlled trial. *Cancer/Radiothérapie*. 1999;3(6):524–5.
21. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007 Sep 29;335(7621):651.
22. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997 Jan;8(1):65–72.
23. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013 Dec;88(6):678–83.
24. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2025–32.
25. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 20;31(33):4188–98.
26. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000 Oct 11;284(14):1791–8.
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
28. Gebbie DA. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288(3): 321-333. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002;28(4):221–221.
29. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(23):4386–94.
30. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1997 Mar 15;79(6):1203–10.
31. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb;137(3):869–82.
32. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1884–90.
33. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):1097–104.

34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.
35. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May;72(5):1117–30.
36. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402–16.
37. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2143–53.
38. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer*. 1992 Feb;65(2):252–4.
39. Pharoah PDP, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet*. 2002;31(1):33–6.
40. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9:321–45.
41. Berliner JL, Fay AM, Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2007 Jun;16(3):241–60.
42. González Blanco I, García Hervás JM. Historia natural del cáncer de mama. *Toko Gin Pract*. :264–9.
43. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA. Continued local recurrence of carcinoma 15–25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer*. 1995;76(7):1197–200.
44. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8–30.
45. Lee SH, Park JM, Kook SH, Han BK, Moon WK. Metastatic tumors to the breast: mammographic and ultrasonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2000 Apr;19(4):257–62.
46. Muttarak M, Nimmonrat A, Chaiwun B. Metastatic carcinoma to the male and female breast. *Australas Radiol*. 1998;42(1):16–9.
47. McCrea ES, Johnston C, Haney PJ. Metastases to the breast. *American Journal of Roentgenology*. 1983;141(4):685–90.
48. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology*. 2003 Mar;226(3):779–82.
49. Verkooijen HM, Core Biopsy After Radiological Localisation (COBRA) Study Group. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer*. 2002 Jun 20;99(6):853–9.
50. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, et

- al. Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):215–25.
51. Muy-Kheng MT, Grimm C, Bikas-Flamm D, Fink-Retter A, Kubista E, Wagner T. The validity of complex breast cysts after surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2007;67(05). Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-983508>
  52. Egyed Z, Péntek Z, Járay B, Kulka J, Svastics E, Kas J, et al. Radial scar-significant diagnostic challenge. *Pathol Oncol Res.* 2008 Jun;14(2):123–9.
  53. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther.* 2014 Jul;10(3):506–11.
  54. David JM, Hamilton DH, Palena C. MUC1 upregulation promotes immune resistance in tumor cells undergoing brachyury-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Oncoimmunology.* 2016 Apr;5(4):e1117738.
  55. Tumor markers of breast cancer: New perspectives. *Journal of Oncological Sciences.* 2017 Apr 1;3(1):5–11.
  56. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133830.
  57. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2357–62.
  58. Wu S-G, He Z-Y, Zhou J, Sun J-Y, Li F-Y, Lin Q, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. *Breast.* 2014 Feb;23(1):88–93.
  59. *Acr. 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System.* 2014. 689 p.
  60. Wong KW, Tsui KW, Lau HY, Yung WT, Au Yeung MC. Large needle core biopsy — Avoidance of biopsy table bombardment by the biopsy needle in stereotactic guided breast biopsy. *Clin Radiol.* 1999;54(5):328–30.
  61. Nelson HD. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):727.
  62. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008 May 14;299(18):2151–63.
  63. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8469–76.
  64. Groheux D, Cochet A, Humbert O, Alberini J-L, Hindie E, Mankoff D. 18F-FDG PET/CT for Staging and Restaging of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(Supplement\_1):17S – 26S.
  65. Ulaner GA, Riedl CC. Reply: Breast Cancer Staging: To Which Women Should 18F-FDG PET/CT Be Offered? *J Nucl Med.* 2015;56(8):1293–4.
  66. [No title] [Internet]. [cited 2017 Oct 16]. Available from: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/fismed/pr118.pdf>
  67. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* . 2013 May;8(2):149–54.

68. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer*. 1994;73(11):2765–70.
69. Rajan J, Pai PK. Robinson's cytological grading of breast carcinoma and its correlation with Scarff Bloom Richardson's histologic grading. *J Mol Genet Med*. 2014;5(2):105.
70. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7 Suppl 6:S1–21; quiz S22–3.
71. Gilcrease MZ. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2010;21(4):336–7.
72. Wolff AC. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. 2013. 17 p.
73. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817–26.
74. Nevins J. Faculty of 1000 evaluation for Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2002. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.1007221.90563>
75. Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma X-J, Kesty NC, Li H, et al. Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011 Oct 14;13(5):R98.
76. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;24(3):640–7.
77. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer*. 2014 Mar 13;14:177.
78. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4273–8.
79. Clinics SHA. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(2):156–156.
80. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug;134(3):957–67.
81. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(19):10869–74.
82. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl 2:S60–4.
83. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B

- (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2014 Jun 20;16(3):R65.
84. Karam A. Update on breast cancer surgery approaches. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Feb;25(1):74–80.
  85. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Mar 12; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>
  86. Polo A, Polgár C, Hannoun-Levi J-M, Guinot J-L, Gutierrez C, Galalae R, et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy.* 2017 May;16(3):552–64.
  87. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jan;24(1):38–51.
  88. Shah C, Vicini F, Shaitelman SF, Hepel J, Keisch M, Arthur D, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy.* 2018 Jan;17(1):154–70.
  89. Visovsky PhD RN ACNP-BC C, Visovsky C, RN, ACNP-BC. Treatment Considerations for the Management of Patients With Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* [Internet]. 2014;5(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.6004/jadpro.2014.5.5.2>
  90. Life Expectancy Should be a Consideration When Treating Older Breast Cancer Patients,. [Internet]. *Targeted Oncology.* [cited 2017 Oct 16]. Available from: <http://www.targetedonc.com/news/life-expectancy-should-be-a-consideration-when-treating-older-breast-cancer-patients-expert-says>
  91. Tesarova P. Specific Aspects of Breast Cancer Therapy of Elderly Women. *Biomed Res Int.* 2016 Oct 11;2016:1381695.
  92. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet.* 2000 Feb 12;355(9203):528–33.
  93. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 21;(11):CD000563.
  94. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol.* 2001 Aug;28(4):400–18.
  95. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):1038–45.
  96. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, Arrington A, Abraham A, Morris TJ, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 20;27(9):1362–7.
  97. Hwang ES. The Impact of Surgery on Ductal Carcinoma In Situ Outcomes: The Use of Mastectomy. *JNCI Monographs.* 2010;2010(41):197–9.

98. Fisher ER, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B, Collaborating NSABP Investigators. Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. *J Surg Oncol.* 1991;47(3):139–47.
99. Yin XP, Li XQ, Neuhauser D, Evans JT. Assessment of Surgical Operations for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Int J Technol Assess Health Care.* 1997;13(03):420–9.
100. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer.* 1999 Feb 1;85(3):616–28.
101. American College Of Radiology. Practice guideline for the management of ductal carcinoma in-situ of the breast (DCIS). *J Am Coll Surg.* 2007 Jul;205(1):145–61.
102. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol.* 2001 Aug;28(4):400–18.
103. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):1993–2000.
104. Houghton J. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9378):95–102.
105. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):849–56.
106. Cuzick J. IBIS II: a breast cancer prevention trial in postmenopausal women using the aromatase inhibitor anastrozole. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Sep;8(9):1377–85.
107. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer.* 2013 Mar 1;119(5):1073–9.
108. Middleton LP, Sneige N, Coyne R, Shen Y, Dong W, Dempsey P, et al. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med.* 2014 Jun;3(3):492–9.
109. Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, Bleiweiss IJ, Jaffer SM. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer.* 2008;112(10):2152–8.
110. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol.* 2008;21(10):1208–16.
111. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
112. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
113. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen M-B, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al.

Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):688–93.

114. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol*. 2008;47(4):672–81.
115. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens M-R, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):412–9.
116. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg*. 2014 Mar;149(3):267–74.
117. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer*. 2013 Apr 1;119(7):1402–11.
118. Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3836–45.
119. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707–16.
120. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer*. 2008 Apr 25;114(2):89–93.
121. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33.
122. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of Sonography in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review. *American Journal of Roentgenology*. 2006;186(5):1342–8.
123. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;103(1):85–91.
124. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer*. 2002;95(5):982–8.
125. Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A, et al. Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2005 May;15(5):1044–50.
126. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, Koeliker S, Dizon D, Cady B, et al. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. *Am J Surg*. 2006;192(4):458–61.

127. Sahoo S, Sanders MA, Roland L, Pile N, Chagpar AB. A strategic approach to the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: analysis of 168 patients at a single institution. *Am J Surg.* 2007 Oct;194(4):524–6.
128. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7703–20.
129. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2006;98(9):599–609.
130. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546–53.
131. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Marilyn Leitch A, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Trans Meet Am Surg Assoc Am Surg Assoc.* 2010;128:12–21.
132. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297–305.
133. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Abstract GS5-02: Axillary dissection vs. no axillary dissection in patients with cT1-T2cN0M0 breast cancer and only micrometastases in the sentinel node(s): Ten-year results of the IBCSG 23-01 trial. *Cancer Res.* 2018;78(4 Supplement):GS5-02 – GS5-02.
134. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569–75.
135. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569–75.
136. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569–75.
137. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016 Sep;264(3):413–20.
138. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297–305.
139. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005 Aug 8;93(3):287–92.
140. Friebel TM, Domchek SM, Neuhausen SL, Wagner T, Gareth Evans D, Isaacs C, et al. Bilateral Prophylactic Oophorectomy and Bilateral Prophylactic Mastectomy in a Prospective Cohort of Unaffected BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Clin Breast*

Cancer. 2007;7(11):875–82.

141. Heemskerk-Gerritsen A, Hooning M, Tilanus-Linthorst MMA, Jager A, van Deurzen CHM, Collée JM, et al. 119 Efficacy of Bilateral Risk-reducing Mastectomy on Primary Breast Cancer Risk in Healthy BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Eur J Cancer*. 2012;48:S75.
142. Domchek SM. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967.
143. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. 2016 Oct;212(4):660–9.
144. Finch A. Salpingo-oophorectomy and the Risk of Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancers in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006;296(2):185.
145. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(9):574–5.
146. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2002;38:15–7.
147. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547–53.
148. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MGEM, Collée JM, van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2015 May;107(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djv033>
149. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1375–91.
150. Clough KB, Gouveia PF, Benyahi D, Massey EJD, Russ E, Sarfati I, et al. Positive Margins After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22(13):4247–53.
151. Fitoussi AD, Berry MG, Famà F, Falcou M-C, Curnier A, Couturaud B, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):454–62.
152. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, Carlson GW. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg*. 2014 Feb;72(2):145–9.
153. Baumann D. Comparison of Delayed and Immediate Tissue Expander Breast Reconstruction in the Setting of Postmastectomy Radiation Therapy. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2016;27(3):208–9.
154. Hirsch EM, Seth AK, Dumanian GA, Kim JYS, Mustoe TA, Galiano RD, et al. Outcomes of immediate tissue expander breast reconstruction followed by reconstruction of choice in the setting of postmastectomy radiation therapy. *Ann Plast Surg*. 2014 Mar;72(3):274–8.
155. Khansa I, Colakoglu S, Curtis MS, Yueh JH, Ogunleye A, Tobias AM, et al. Postmastectomy Breast Reconstruction After Previous Lumpectomy and Radiation Therapy. *Ann Plast Surg*. 2011;66(5):444–51.

156. Kelley BP, Ahmed R, Kidwell KM, Kozlow JH, Chung KC, Momoh AO. A systematic review of morbidity associated with autologous breast reconstruction before and after exposure to radiotherapy: are current practices ideal? *Ann Surg Oncol*. 2014 May;21(5):1732–8.
157. Mallon P, Feron J-G, Couturaud B, Fitoussi A, Lemasurier P, Guihard T, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2013 May;131(5):969–84.
158. Simpson AB, McCray D, Wengler C, Crowe JP, Djohan R, Tendulkar R, et al. Immediate Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: Challenging Current Care. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(Suppl 5):642–8.
159. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25–32.
160. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):791–800.
161. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278–84.
162. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):259–68.
163. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15;74(4):987–1001.
164. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, Haffty B, Keisch M, Lyden M. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4677–85.
165. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):603–13.
166. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1269–77.
167. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Jan 16;387(10015):229–38.
168. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated

partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(4):451–63.

169. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powell SN, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):1035–9.
170. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009 Apr;91(1):23–32.
171. Abi-Raad R, Boutrus R, Wang R, Niemierko A, Macdonald S, Smith B, et al. Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1-T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e151–7.
172. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127–35.
173. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2852–8.
174. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2268–75.
175. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol*. 2007 Mar;82(3):247–53.
176. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):314–20.
177. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087–106.
178. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Apr;9(4):331–41.
179. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1098–107.
180. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):467–71.

181. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513–20.
182. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1086–94.
183. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5697–704.
184. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5700–6.
185. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5697–704.
186. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):134–41.
187. Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Nov 1;21(11):2153–60.
188. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon J-L, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6129–34.
189. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195–205.
190. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673–84.
191. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3744–52.
192. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
193. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I Jr, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1121–8.
194. Fehrenbacher L, Jeong J-H, Rastogi P, Geyer CE, Paik S, Ganz PA, et al. OT1-02-07: NSABP B-47: A Randomized Phase III Trial of Adjuvant Therapy Comparing Chemotherapy Alone (Six Cycles of Docetaxel Plus Cyclophosphamide or Four Cycles of Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Weekly Paclitaxel) to Chemotherapy Plus Trastuzumab in Women with Node-Positive or High-Risk Node-Negative HER2-Low

Invasive Breast Cancer. *Cancer Res.* 2011;71(24 Supplement):OT1–02 – 07–OT1 – 02–7.

195. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA, Chen H, Meric-Bernstam F, Chavez-Macgregor M, et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer.* 2011 Oct;11(5):325–31.
196. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong Y-N, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer.* 2012 Nov 15;118(22):5463–72.
197. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006 Apr 12;295(14):1658–67.
198. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2676–85.
199. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1663–71.
200. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1431–9.
201. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3686–96.
202. Shulman LN, Berry DA, Cirrincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Single-Agent Paclitaxel As Adjuvant Therapy for Breast Cancer in Women With 0 to 3 Positive Axillary Nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2311–7.
203. 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 Dec 1;24(34):5381–7.
204. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla J-P, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2;352(22):2302–13.
205. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer — The Results of 20 Years of Follow-up. *N Engl J Med.* 1995;332(14):901–6.
206. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Jun 15;19(12):3103–10.
207. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006 Apr 12;295(14):1658–67.

208. Henry NL, Somerfield MR, Krop IE. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations Summary. *J Oncol Pract.* 2016 May;12(5):482–4.
209. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 May;365(9472):1687–717.
210. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol.* 2008 Oct;4(5):603–10.
211. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 10;24(23):3726–34.
212. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 10;24(23):3726–34.
213. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):55–65.
214. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3686–96.
215. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1431–9.
216. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011 Aug 27;378(9793):771–84.
217. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Dec;374(9707):2055–63.
218. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011 Aug;378(9793):771–84.
219. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast.* 2009 Oct;18 Suppl 3:S122–30.
220. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon J-L, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5664–71.
221. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02

- randomized trial. boccardo@hp380.ist.unige.it. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(14):2718–27.
222. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):107–18.
  223. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805–16.
  224. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(18\_suppl):5–5.
  225. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1711–23.
  226. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1341–52.
  227. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27-a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1398–404.
  228. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 2016 Jul 21;375(3):209–19.
  229. SABCS 2017: 2 Years of Extended Anastrozole Therapy Proved as Effective as 5 Years in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer - The ASCO Post [Internet]. [cited 2018 Apr 9]. Available from: <http://www.ascopost.com/News/58332>
  230. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*. 2011 Nov;12(12):1101–8.
  231. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Feb 17;369(9561):559–70.
  232. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 7;97(17):1262–71.
  233. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar;381(9869):805–16.
  234. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF, Storniolo AM, Carpenter J, Flockhart DA, et al. Patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Cancer*. 2014 Aug 15;120(16):2403–11.

235. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Sep;111(2):365–72.
236. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause.* 2013 Feb;20(2):162–8.
237. Ganz PA, Petersen L, Bower JE, Crespi CM. Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 10;34(8):816–24.
238. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Sep 7;103(17):1299–309.
239. [cited 2018 Apr 10]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
240. Boileau J-F, Simmons C, Clemons M, Gandhi S, Lee J, Chia SK, et al. Extending neoadjuvant care through multi-disciplinary collaboration: proceedings from the fourth annual meeting of the Canadian Consortium for Locally Advanced Breast Cancer. *Curr Oncol [Internet].* 2012;19(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3747/co.19.1045>
241. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96–102.
242. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF, Litton JK, et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):749–56.
243. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016 Jan 15;138(2):472–80.
244. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609–18.
245. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer.* 1992;28A(8-9):1415–8.
246. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 1992 May 15;69(10):2496–501.
247. Fernandez LJ, Bear HD. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly.* 2014;25(2):146–8.
248. van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Honkoop AH, Dezentjé VO, Oving IM, Mandjes IA, et al. Toxicity of dual HER2-blockade with pertuzumab added to anthracycline versus non-anthracycline containing chemotherapy as neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: The TRAIN-2 study. *Breast.* 2016 Oct;29:153–9.
249. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2678–84.

250. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):640–7.
251. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I Jr, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1121–8.
252. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):778–85.
253. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, Imanishi S, Mizuta N, Sakaguchi K, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer.* 2017 Jan;24(1):63–8.
254. Jones RL, Walsh G, Ashley S, Chua S, Agarwal R, O'Brien M, et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer.* 2009 Jan 27;100(2):305–10.
255. [No title] [Internet]. [cited 2018 Apr 12]. Available from: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.e12520](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e12520)
256. Vriens BEPJ, Aarts MJB, de Vries B, van Gastel SM, Wals J, Smilde TJ, et al. Doxorubicin/cyclophosphamide with concurrent versus sequential docetaxel as neoadjuvant treatment in patients with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013 Oct;49(15):3102–10.
257. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2342–9.
258. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006 May 15;106(10):2095–103.
259. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5108–16.
260. Zhou X, Li Y. Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer - a Meta-Analysis. *Breast Care.* 2016 Oct;11(5):345–51.
261. Kishan AU, McCloskey SA. Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;8(1):85–97.
262. Nagar H, Boothe D, Ginter PS, Sison C, Vahdat L, Shin S, et al. Disease-free survival according to the use of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2015 Apr;15(2):128–34.
263. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor

- recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):845–51.
264. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Oct;19(4):833–42.
  265. Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet.* 1991 May;172(5):357–61.
  266. Leung S, Otmezguine Y, Calitchi E, Mazon JJ, Le Bourgeois JP, Pierquin B. Locoregional recurrences following radical external beam irradiation and interstitial implantation for operable breast cancer--a twenty three year experience. *Radiother Oncol.* 1986 Jan;5(1):1–10.
  267. Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, Come S, et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physics.* 1989;16(1):3–9.
  268. Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJT, Elkhuisen PHM, van Geel AN, Scheijmans LJEE, et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(17):2637–44.
  269. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson L-G, Emdin SO, Palm-Sjövall M, Fornander T, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery--a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer.* 2002 Sep;38(14):1860–70.
  270. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):845–51.
  271. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Th. Rutgers EJ, van de Velde CJ, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma. *Cancer.* 1999;85(2):437–46.
  272. Doyle T, Schultz DJ, Peters C, Harris E, Solin LJ. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Sep 1;51(1):74–80.
  273. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, Buchholz TA, Babiera GV, Kuerer HM, et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer.* 2005 Aug 1;104(3):479–90.
  274. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Haffty B, Strom EA, et al. Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer.* 2005;41(12):1715–23.
  275. Weksberg DC, Allen PK, Hoffman KE, Litton JK, Strom EA, Shah RR, et al. Outcomes and predictive factors for salvage therapy after local--regional recurrence following neoadjuvant chemotherapy and breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(11):3430–7.
  276. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martín M, Nortier JWR, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1073–9.

277. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Sep;22(3):335–44.
278. Rena O, Papalia E, Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A, Maggi G, et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Jun;33(5):546–50.
279. Dellas K. Does Radiotherapy Have Curative Potential in Metastatic Patients? The Concept of Local Therapy in Oligometastatic Breast Cancer. *Breast Care* . 2011 Oct;6(5):363–8.
280. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572–8.
281. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):650–8.
282. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, Muhs AG, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;115(3):601–8.
283. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109–19.
284. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, Popper SM, Patil S, Wasserheit-Lieblich C, et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jul;158(1):91–7.
285. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, Vuylsteke P, Curigliano G, Waters S, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):323–36.
286. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2786–92.
287. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1642–9.
288. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):264–71.
289. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010 Aug 24;15(9):924–34.

290. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):732–42.
291. Ishida T, Kiba T, Takeda M, Matsuyama K, Teramukai S, Ishiwata R, et al. Phase II study of capecitabine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Jul;64(2):361–9.
292. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, Odagiri H, Yamamoto C, Nagumo Y. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Mar;61(3):509–14.
293. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2585–92.
294. O'Brien MER. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil") versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):440–9.
295. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized Phase III Study of Docetaxel Compared With Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5542–51.
296. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7794–803.
297. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Jul 20;33(21):2361–9.
298. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Diéras V, Orfeuvre H, Lesimple T, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004 Mar;40(4):536–42.
299. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, Yardley DA, Kovalenko E, Ejlertsen B, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *JAMA Oncology.* 2018;4(10):1367.
300. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol.* 2005 Jun;16(6):899–908.
301. Huang L, Liu Q, Chen S, Shao Z. Cisplatin versus carboplatin in combination with paclitaxel as neoadjuvant regimen for triple negative breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2017 Dec 1;10:5739–44.
302. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):219–25.

303. Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(10):2567–74.
304. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3407–14.
305. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Mayer EL, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2012;30(18\_suppl):CRA1002–CRA1002.
306. Brunden KR, Ballatore C, Lee VM-Y, Smith AB, Trojanowski JQ. Brain-penetrant microtubule-stabilizing compounds as potential therapeutic agents for tauopathies: Figure 1. *Biochem Soc Trans.* 2012;40(4):661–6.
307. Nabholz J-M, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):968–75.
308. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The French Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol.* 1991 Feb;9(2):305–12.
309. Nabholz JM, Mackey JR, Smylie M, Paterson A, Noël DR, Al-Tweigeri T, et al. Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):314–21.
310. Hortobagyi GN, Bodey GP, Buzdar AU, Frye D, Legha SS, Malik R, et al. Evaluation of high-dose versus standard FAC chemotherapy for advanced breast cancer in protected environment units: a prospective randomized study. *J Clin Oncol.* 1987 Mar;5(3):354–64.
311. Langle RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8322–30.
312. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 1;29(34):4498–504.
313. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 15;20(12):2812–23.
314. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 20;26(24):3950–7.
315. Seidman AD, Brufsky A, Ansari RH, Hart LL, Stein RS, Schwartzberg LS, et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 May;22(5):1094–101.

316. 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 Oct;8(5):432–5.
317. Nagourney RA, Link J, Sommers B, Lyons W, Blitzer J, Hager S, et al. Carboplatin & gemcitabine repeating doublet in recurrent breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(14\_suppl):851–851.
318. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jun 7;92(11):903–11.
319. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan S-C, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3917–21.
320. Park IH, Ro J, Lee KS, Kim E-A, Kwon Y, Nam B-H, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2705–11.
321. Ingle JN, Krook JE, Green SJ, Kubista TP, Everson LK, Ahmann DL, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986 Feb;4(2):178–85.
322. Tripathy D, Sohn J, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz S, Chow L, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu Y-S. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial [Internet]. 6 December, 2017 [cited 2018 Mar 8]. Available from: [https://www.abstracts2view.com/sabcs/view.php?nu=SABCS17L\\_828&terms=](https://www.abstracts2view.com/sabcs/view.php?nu=SABCS17L_828&terms=)
323. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 20;98(18):1285–91.
324. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3758–67.
325. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4883–90.
326. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb;9(1):39–44.
327. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jan;106(1):djt337.
328. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*.

2016 Dec 17;388(10063):2997–3005.

329. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):435–44.
330. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):435–44.
331. Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1919–25.
332. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):25–35.
333. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–36.
334. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738–48.
335. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1047–54.
336. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A Comparative Study of Exemestane Versus Anastrozole in Patients with Postmenopausal Breast Cancer with Visceral Metastases. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):39–44.
337. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, Young OE, McHugh M, Williams L, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;125(3):741–9.
338. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2318–27.
339. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2318–27.
340. Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol*. 2011 Apr;23(3):209–15.
341. Thürlimann B, Robertson JFR, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J, Arimidex Study Group. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2310–7.

342. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1047–54.
343. Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol*. 2012 Jun;8(6):651–7.
344. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2718–24.
345. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, Tjabbes T, van Veelen H. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1990 Mar;26(3):337–43.
346. Abrams J, Aisner J, Cirincione C, Berry DA, Muss HB, Cooper MR, et al. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):64–73.
347. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, Edmonson JH, Bisel HF, Kvols LK, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 1981 Jan 1;304(1):16–21.
348. Schifeling DJ, Jackson DV, Zekan PJ, Muss HB. Fluoxymesterone as third line endocrine therapy for advanced breast cancer. A phase II trial of the Piedmont Oncology Association. *Am J Clin Oncol*. 1992 Jun;15(3):233–5.
349. Chen X-L, Du F, Hong R-X, Wang J-Y, Luo Y, Li Q, et al. Hormonal therapy might be a better choice as maintenance treatment than capecitabine after response to first-line capecitabine-based combination chemotherapy for patients with hormone receptor-positive and HER2-negative, metastatic breast cancer. *Chin J Cancer*. 2016 Apr 25;35:39.
350. Rossi S, Schinzari G, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, D'Argento E, et al. Maintenance hormonal and chemotherapy treatment in metastatic breast cancer: a systematic review. *Future Oncol*. 2016 May;12(10):1299–307.
351. Arpino G, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, Easton V, Schuhmacher C, Restuccia E, et al. Abstract S3-04: Primary analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *Cancer Res*. 2017 Feb 15;77(4 Supplement):S3–04 – S3–04.
352. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529–37.
353. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5538–46.
354. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):853–63.

355. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physics*. 1991;21(2):299–310.
356. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Oct;19(4):851–8.
357. Chen KK, Montague ED, Oswald MJ. Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer*. 1985 Sep 15;56(6):1269–73.
358. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1999 Jan;35(1):32–8.
359. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):355–62.
360. Ballo MT, Strom EA, Prost H, Singletary SE, Theriault RL, Buchholz TA, et al. Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Apr 1;44(1):105–12.
361. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physics*. 1991;21(2):299–310.
362. Kuo S-H, Huang C-S, Kuo W-H, Cheng A-L, Chang K-J, Chia-Hsien Cheng J. Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1;72(5):1456–64.
363. Aberizk WJ. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1987;79(5):850.
364. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
365. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, Taghian AG, Lin NU, Abi-Raad RF, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(1):153–60.
366. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983 Dec 15;52(12):2349–54.
367. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(6):935–44.
368. Souchon R, Feyer P, Thomssen C, Fehm T, Diel I, Nitz U, et al. Clinical Recommendations of DEGRO and AGO on Preferred Standard Palliative Radiotherapy of Bone and Cerebral Metastases, Metastatic Spinal Cord Compression, and Leptomeningeal Carcinomatosis in Breast Cancer. *Breast Care*. 2010;5(6):2–2.
369. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One*. 2011 Jun 9;6(6):e21030.

370. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013;14(3):244–8.
371. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):64–71.
372. Ghia AJ. Salvage Stereotactic Radiosurgery for Breast Cancer Brain Metastases: Outcomes and Prognostic Factors. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly.* 2012;23(4):354–5.
373. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494–500.
374. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134–41.
375. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040–8.
376. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1049–60.
377. Brown PD, Ballman KV, Cerhan J, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. N107C/CEC.3: A Phase III Trial of Post-Operative Stereotactic Radiosurgery (SRS) Compared with Whole Brain Radiotherapy (WBRT) for Resected Metastatic Brain Disease. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics.* 2016;96(5):937.
378. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Fortin D, Kenny B, Michaud K, et al. TUMOR BED RADIOSURGERY AFTER RESECTION OF CEREBRAL METASTASES. *Neurosurgery.* 2008;62(4):817–24.
379. Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, Li Z, Jarvis LA, Fadul CE, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):650–5.
380. Do L, Pezner RD, Radany E, Liu A, Staud C, Badie B. Resection Followed by Stereotactic Radiosurgery to the Resection Cavity for 1–4 Intracranial Metastases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics.* 2007;69(3):S247–8.
381. Hwang SW, Abozed MM, Hale A, Eisenberg RL, Dvorak T, Yao K, et al. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. *J Neurooncol.* 2010 May;98(1):77–82.
382. Lo SS, Chang EL, Sahgal A. Radiosurgery for resected brain metastases—a new standard of care? *Lancet Oncol.* 2017;18(8):985–7.
383. Lee S, Ahn HK, Park YH, Nam DH, Lee JI, Park W, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Oct;129(3):809–17.

384. Chamberlain MC, Glantz M. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):783; author reply 783.
385. Lee SH, Kong DS, Seol HJ, Nam D-H, Lee J-I. Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus caused by central nervous system metastasis. *J Neurooncol*. 2011 Sep;104(2):545–51.
386. Rickert CH. Abdominal metastases of pediatric brain tumors via ventriculo-peritoneal shunts. *Childs Nerv Syst*. 1998 Jan;14(1-2):10–4.
387. Grossman SA, Trump DL, Chen DC, Thompson G, Camargo EE. Cerebrospinal fluid flow abnormalities in patients with neoplastic meningitis. An evaluation using 111indium-DTPA ventriculography. *Am J Med*. 1982 Nov;73(5):641–7.
388. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology*. 1996 Jun;46(6):1674–7.
389. Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, Chozick BS, Shannon CM, Wahlberg L, et al. Diagnosis, management, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer*. 1995 Jun 15;75(12):2919–31.
390. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med*. 1975 Jul 24;293(4):161–6.
391. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol*. 1987 Oct;5(10):1655–62.
392. Zairi F, Le Rhun E, Bertrand N, Boulanger T, Taillibert S, Aboukais R, et al. Complications related to the use of an intraventricular access device for the treatment of leptomeningeal metastases from solid tumor: a single centre experience in 112 patients. *J Neurooncol*. 2015;124(2):317–23.
393. Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery*. 2000 Jul;47(1):49–54; discussion 54–5.
394. Larson SM, Schall GL, Di Chiro G. The influence of previous lumbar puncture and pneumoencephalography on the incidence of unsuccessful radioisotope cisternography. *J Nucl Med*. 1971 Aug;12(8):555–7.
395. Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology*. 1994 Aug;44(8):1463–9.
396. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11(3):561–9.
397. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S, et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1561–7.
398. Pfeffer MR, Wygoda M, Siegal T. Leptomeningeal metastases--treatment results in 98 consecutive patients. *Isr J Med Sci*. 1988 Sep;24(9-10):611–8.
399. Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, Rivkin SE, Pugh RP, Quagliana JM, et al. Whole brain irradiation and intrathecal Methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases — A Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol*. 1988;6(2):107–12.

400. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982 Feb 15;49(4):759–72.
401. Esteva FJ, Soh LT, Holmes FA, Plunkett W, Meyers CA, Forman AD, et al. Phase II trial and pharmacokinetic evaluation of cytosine arabinoside for leptomeningeal metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46(5):382–6.
402. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res*. 1999 Nov;5(11):3394–402.
403. Cole BF, Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Mackowiak JI. Quality-of-life-adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3053–60.
404. Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R, Chamberlain MC. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer*. 2010 Apr 15;116(8):1947–52.
405. Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, Aiken R, Batchelor T, Campbell T, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer*. 2001 Jan;84(2):157–63.
406. Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol*. 1998 Apr;55(4):506–12.
407. Kim D-Y, Lee K-W, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim D-W, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec;33(12):608–12.
408. Tetef ML, Margolin KA, Doroshow JH, Akman S, Leong LA, Morgan RJ Jr, et al. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose intravenous methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46(1):19–26.
409. Vincent A, Lesser G, Brown D, Vern-Gross T, Metheny-Barlow L, Lawrence J, et al. Prolonged regression of metastatic leptomeningeal breast cancer that has failed conventional therapy: a case report and review of the literature. *J Breast Cancer*. 2013 Mar;16(1):122–6.
410. Slevin ML, Pfall EM, Aherne GW, Harvey VJ, Johnston A, Lister TA. Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol*. 1983 Sep;1(9):546–51.
411. Lopez JA, Nassif E, Vannicola P, Krikorian JG, Agarwal RP. Central nervous system pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside. *J Neurooncol*. 1985;3(2):119–24.
412. Giglio P, Tremont-Lukats IW, Groves MD. Response of neoplastic meningitis from solid tumors to oral capecitabine. *J Neurooncol*. 2003 Nov;65(2):167–72.
413. Rogers LR, Remer SE, Tejwani S. Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy. *Neuro Oncol*. 2004 Jan;6(1):63–4.
414. Shigekawa T, Takeuchi H, Misumi M, Matsuura K, Sano H, Fujiuchi N, et al. Successful treatment of leptomeningeal metastases from breast cancer using the combination of trastuzumab and capecitabine: a case report. *Breast Cancer*. 2009;16(1):88–92.
415. Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, DeAngelis LM, Abrey LE. Capecitabine Therapy of

- Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. *J Neurooncol.* 2007;85(2):223–7.
416. Tham Y-L, Hinckley L, Teh BS, Elledge R. Long-term clinical response in leptomeningeal metastases from breast cancer treated with capecitabine monotherapy: a case report. *Clin Breast Cancer.* 2006 Jun;7(2):164–6.
417. Laufman LR, Forsthoefel KF. Use of Intrathecal Trastuzumab in a Patient with Carcinomatous Meningitis. *Clin Breast Cancer.* 2001;2(3):235.
418. Stemmler HJ, Schmitt M, Harbeck N, Willems A, Bernhard H, Lässig D, et al. Application of intrathecal trastuzumab (Herceptintrade mark) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2006 May;15(5):1373–7.
419. Platini C, Long J, Walter S. Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):778–80.
420. Oliveira M, Braga S, Passos-Coelho JL, Fonseca R, Oliveira J. Complete response in HER2+ leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with intrathecal trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jun;127(3):841–4.
421. Zagouri F, Sergentanis TN, Bartsch R, Berghoff AS, Chrysikos D, de Azambuja E, et al. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 May;139(1):13–22.
422. Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer.* 2004 Dec;40(18):2726–33.
423. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases. *Arch Neurol.* 1997 Nov;54(11):1364–8.
424. Wong M, Pavlakakis N. Optimal management of bone metastases in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2011 May 2;3:35–60.
425. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* 1987 Jan;55(1):61–6.
426. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar RN, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Jun;7 Suppl 3:S1–32; quiz S33–5.
427. Stopeck AT E al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind st... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>
428. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):4042–57.
429. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):36–43.
430. Diel IJ, Body J-J, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004

Jul;40(11):1704–12.

431. Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Complications in Patients with Breast Cancer and Lytic Bone Metastases.
432. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1082–90.
433. McLachlan S-A, Cameron D, Murray R, Tripathy D, Bergström B. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer : long-term follow-up experience. *Clin Drug Investig*. 2006;26(1):43–8.
434. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, Diel I, Bergström B. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig*. 2006;26(6):315–22.
435. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2038–44.
436. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):846–54.
437. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, Gradishar WJ, Sauter NP, Mohanlal RW, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(18\_suppl):LBA9500–LBA9500.
438. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer*. 2003;98(8):1735–44.
439. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753–61.
440. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Jan;7(1):4–12.
441. Johnson SK, Knobf MT. Surgical interventions for cancer patients with impending or actual pathologic fractures. *Orthop Nurs*. 2008 May;27(3):160–71; quiz 172–3.
442. Findlay GF. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Aug;47(8):761–8.
443. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*. 1980 Dec;53(6):741–8.
444. van den Bent MJ. Surgical resection improves outcome in metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet*. 2005;366(9486):609–10.
445. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, Potter C, Hoffmann B, Kinne DW, et al. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg*. 1992 May;215(5):451–7; discussion 457–9.

446. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006 Feb 18;367(9510):595–604.
447. Joshi MG, Lee AK, Loda M, Camus MG, Pedersen C, Heatley GJ, et al. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer*. 1996 Feb 1;77(3):490–8.
448. Moredo Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer*. 1994;74(1):74–7.
449. Walshe JM, Berman AW, Vatas U, Steinberg SM, Anderson WF, Lippman ME, et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jun;103(2):177–83.
450. Giordano SH. A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *Oncologist*. 2005;10(7):471–9.
451. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(2):465–70.
452. Giordano SH, Hortobagyi GN. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):e42–3.
453. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer*. 1995 Nov;31A(12):1960–4.
454. Ouriel K, Lotze MT, Hinshaw JR. Prognostic factors of carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1984 Oct;159(4):373–6.
455. Digenis AG, Ross CB, Morrison JG, Holcomb GW 3rd, Reynolds VH. Carcinoma of the male breast: a review of 41 cases. *South Med J*. 1990 Oct;83(10):1162–7.
456. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Seelam S, Kimbuende E, Margenthaler JA. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jul;18(7):1837–44.
457. Golshan M, Rusby J, Dominguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast*. 2007 Dec;16(6):653–6.
458. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist*. 2007 May;12(5):512–5.
459. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):678–87.
460. Davies C. An international study designed to answer reliably whether, for women who have hormone sensitive early breast cancer (the most common type of breast cancer), 10 years of adjuvant tamoxifen (a hormone treatment) confers more benefit than just 5 years in terms of reducing the risk of relapse and improving overall, long-term survival: Adjuvant Tamoxifen - Longer Against Shorter (ATLAS) [Internet]. <http://isrctn.org/>. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/isrctn19652633>
461. Xu S, Yang Y, Tao W, Song Y, Chen Y, Ren Y, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(2):495–502.
462. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? *World J Surg Oncol*. 2007 Jan 29;5(1):10.

463. Gwyn KM, Theriault RL. Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol.* 2000;1(3):239–43.
464. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer.* 2003;98(5):1055–60.
465. Annane K, Bellocq J-P, Brettes J-P, Mathelin C. Infiltrative Breast Cancer during Pregnancy and Conservative Surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20(5):442–4.
466. Morita ET, Chang J, Leong SPL. PRINCIPLES AND CONTROVERSIES IN LYMPHOSCINTIGRAPHY WITH EMPHASIS ON BREAST CANCER. *Surg Clin North Am.* 2000;80(6):1721–39.
467. Pandit-Taskar N E al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818956?dopt=Abstract>
468. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther.* 1997;74(2):207–20.
469. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Eva Singletary S, et al. Management of Breast Cancer During Pregnancy Using a Standardized Protocol. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):855–855.
470. García-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, López G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(2):215–8.
471. Gonzalez-Angulo AM E al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15507181>
472. Mir O E al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17921242>
473. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007 Jan;8(1):79–81.
474. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab Use for Metastatic Breast Cancer in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2007;110(Supplement):507–10.
475. Watson WJ. Herceptin (Trastuzumab) Therapy During Pregnancy: Association With Reversible Anhydramnios. *Obstetrics & Gynecology.* 2005;105(3):642–3.
476. Witzel ID, Müller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol.* 2008 Jan;19(1):191–2.
477. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology .* 2007 May;21(6):673–9; discussion 679–80, 686–7.
478. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis.* 2005;22:67–73.
479. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau S-W, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel Improves the Prognosis in Estrogen Receptor—Negative Inflammatory Breast Cancer: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. *Clin Breast Cancer.* 2004;4(6):415–9.
480. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Kau SW, Broglio K,

- et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1000–6.
481. Fleming RYD, Declan Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, McNeese MD, Ames FC, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(6):452–61.
  482. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40(4):321–9.
  483. Stearns V, Alexander Ewing C, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):235–42.
  484. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, Butler CE, Lee GK, Langstein HN, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1;66(1):76–82.
  485. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic Resonance Imaging Facilitates Breast Conservation for Occult Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(6):411–5.
  486. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Janarthanan BR. Prognosis of Occult Breast Carcinoma Presenting as Isolated Axillary Nodal Metastasis. *Oncology*. 2007;71(5-6):456–9.