

# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM)

### Con preferencias institucionales

La presente actualización de la 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
GA.DC.G.02	04	13 – 12 – 19
GA.DC.G.02	05	25 – 05 – 20

<b>COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA - AUNA</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
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 L.	Radioncólogo y Auditor	Miembro del Comité

<b>GRUPO ELABORADOR DE LA GUIA PRACTICA CLINICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA (MMCM)</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Henry Gómez 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
Dra. Pamela Rebaza 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 L.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. Christian Rau V.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. David Martínez P.	Radioncólogo	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 LI.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Coordinadora Unidad 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.
MSc. Gisely Hajar G	Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dr. José María Gutiérrez	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

**PANEL DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA (MMCM)**

<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Henry Gómez M	Oncólogo Médico	Colaborador experto
Dr. Carlos Vigil R.	Cirujano Oncólogo de Mamas	Colaborador experto
Dr. Gustavo Sarria B.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dra. Mariana Serrano C	Oncólogo Médico Consultor metodológico	Coordinadora de la Actualización de la GPC. Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía
Dr. José María Gutiérrez	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

**REVISOR EXTERNO DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA  
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA (MMCM)**

<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 actualización 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 Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión AUNA: "Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas" (1).

Se inició el proceso con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio y la evaluación de la calidad de las mismas se realizó a través del instrumento AGREE II; posteriormente se realizaron reuniones multidisciplinarias con los expertos para la aplicación de la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valoración del GRADE para brindar la fuerza y dirección a las recomendaciones. Todo ello, dio como resultado una versión preliminar de la guía; la cual 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 su publicación final. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada (Flujograma N°1).

### - Estrategia de búsqueda sistemática de GPC:

Se realizó la búsqueda por pares en bases de datos biomédicos (Anexo N°1).

1. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de Tripdatabase.

Se encontraron un total de **00** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 2 años.

"breast cancer" and "clinical practice guideline" filter 2014-2019,

2. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed- Medline con los términos MESH.

Se encontraron un total de **71** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y 20 publicados en los últimos 2 años

(((((("breast carcinoma in situ"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "situ"[All Fields]) OR "breast carcinoma in situ"[All Fields]) OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields])) OR ("breast neoplasms, male"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] AND "male"[All Fields]) OR "male breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] AND "male"[All Fields]) OR "breast neoplasms, male"[All Fields])) OR ("carcinoma, ductal, breast"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "ductal"[All Fields] AND

"breast"[All Fields] OR "breast ductal carcinoma"[All Fields] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "ductal"[All Fields] AND "breast"[All Fields]) OR "carcinoma, ductal, breast"[All Fields]) OR ("carcinoma, lobular"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "lobular"[All Fields]) OR "lobular carcinoma"[All Fields] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "lobular"[All Fields]) OR "carcinoma, lobular"[All Fields]) OR ("hereditary breast and ovarian cancer syndrome"[MeSH Terms] OR ("hereditary"[All Fields] AND "breast"[All Fields] AND "ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"[All Fields]) OR ("inflammatory breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("inflammatory"[All Fields] AND "breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "inflammatory breast neoplasms"[All Fields]) OR ("triple negative breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("triple"[All Fields] AND "negative"[All Fields] AND "breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "triple negative breast neoplasms"[All Fields]) OR ("unilateral breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("unilateral"[All Fields] AND "breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "unilateral breast neoplasms"[All Fields]) AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp]) AND ("2017/07/13"[PDAT] : "2019/06/19"[PDAT]))

3. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de OVID MEDLINE

Se encontraron un total de **36** publicación según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 2 años.

"breast cancer" and "clinical practice guideline" last 2 years

4. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de ProQuest Central.

Se encontraron un total de **00** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda publicados en los últimos 2 años.

“Guías de práctica clínica” and “ (cancer de mama or breast cancer)” filter 2014-2019,

5. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos de la base de datos en el portal regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), con los términos:

Se encontraron un total de **92** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 2 años.

“Guías de práctica clínica” and “ (cancer de mama or breast cancer)” filter 2014-2019,

6. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de SciELO - Scientific Electronic Library Online.

Se encontraron un total de **03** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 2 años.

“Guías de práctica clínica” and “(cancer de mama or breast cancer)” filter 2014-2019,

7. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de Epistemonikos.

Se encontraron un total de **00** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 2 años.

"breast cancer" and "clinical practice guideline" filter 2014-2019,

8. Además, se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías con los términos de búsqueda: clinical practice guidelines and breast cancer (Anexo N°1).

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a> American College of Physicians <a href="https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines">https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines</a> Alberta Health Services <a href="https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx">https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx</a> Cancer Care Ontario. Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a> Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), <a href="http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a> <a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a> Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica: Guías para la Práctica Clínica <a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a> ESMO Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a> European Society of Surgical Oncology <a href="http://www.esso-surgeononline.org">www.esso-surgeononline.org</a> Haute Autorité de Santé (HAS) <a href="http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_124960_5/fr/outils-guidesmethodes">http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_124960_5/fr/outils-guidesmethodes</a> Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT) <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/</a> IETSI – EsSalud <a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm</a> Ministerio de Salud de Colombia <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx</a> National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a> National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a> London Cancer Alliance (LCA) <a href="http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/">http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/</a> - Organización Acceso New Zealand Guidelines Group <a href="https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26">https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26</a>	Agency for Healthcare Research and Quality/National Guidelines Clearinghouse <a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a> <a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a> Base internacional de guías GRADE (OMS/OPS) <a href="http://sites.bvsalud.org/bigb/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338">http://sites.bvsalud.org/bigb/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338</a> Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a> CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx</a> Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica</a> Fisterra <a href="http://www.fisterra.com/guias-clinicas/">http://www.fisterra.com/guias-clinicas/</a> Guidelines International Network(GIN) <a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a>

<p>The Society of Surgical Oncology  <a href="http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines">http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines</a>          Scottish Intercollegiate Guidelines Network  <a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>  <a href="http://www.sign.ac.uk/assets">http://www.sign.ac.uk/assets</a>          WHO  <a href="http://www.who.int/publications/guidelines/en">http://www.who.int/publications/guidelines/en</a></p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

- **Criterios de preselección de las GPC**

Se consideraron 22 guías preseleccionadas según los siguientes criterios (Anexo N° 2):

1. Año de publicación no mayor a 2 años.
2. Coincidencia con el tópico de estudio.
3. Población objetivo similar.
4. Información sobre la conformación del grupo de autores.
5. Descripción del proceso de desarrollo de la GPC.
6. Búsqueda de información en múltiples bases de datos.
7. Replicabilidad de la búsqueda de la evidencia primaria.
8. Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada.

- **Evaluación de la calidad metodológica de las GPC: AGREE II**

La calidad metodológica de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (2), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para iniciar el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global del 1 al 7 > 4 y un puntaje  $\geq 60\%$  en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, 15 GPC actualizadas sobre el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM), alcanzaron una calificación satisfactoria (Tabla N°1), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo y manteniendo el nivel de evidencia utilizado en cada guía.

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

N°	Guía de práctica clínica	Calidad Global (%)	¿La recomendaría para su uso?
1.	Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2da edición. Guía No 19 [GPC en internet]. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017.	92	SI
2.	Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 37:423-438. © 2018 by American Society of Clinical Oncology.	83	SI, con modificaciones
3.	Advanced breast cancer: and diagnosis and treatment. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG81) Published: 23 February 2009. update NICE 2018.	83	SI, con modificaciones

4.	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline Published: 18 July 2018	83	SI, con modificaciones
5.	Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Eisen A, Rakovitch E, Walker-Dilks C, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Sep 19 [ENDORSED 2018 Jan]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-10 Version 3 ENDORSED.	83	SI, con modificaciones
6.	Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. 31 January 2018.	83	SI, con modificaciones
7.	Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Volume 36 • NUMBER 27 • SEPTEMBER 20, 2018.	83	SI, con modificaciones
8.	Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.	83	SI, con modificaciones
9.	Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. Volume 36 • Number 23 • August 10, 2018.	83	SI, con modificaciones
10.	4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)	83	SI, con modificaciones
11.	Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: Evidence evaluation and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). S. Gori et al. / European Journal of Cancer 99 (2018)	75	SI, con modificaciones
12.	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Jun 24.	75	SI, con modificaciones
13.	NCCN Evidence Blocks™ Breast Cancer Version 3.2019 — April 26, 2019.	67	SI, con modificaciones
14.	Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer Effective Date: April, 2018.	67	SI, con modificaciones
15.	Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and the Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. Practical Radiation Oncology (2016)	67	SI, con modificaciones

El flujograma de selección de la actualización de la GPC del Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) se describe en el Anexo N° 3.

- **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 (3).

**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.
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 realizados con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.

2 -	Estudios de cohortes, 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.

- 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) (3).

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

Categoría de Recomendación	Interpretación
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 (4).
- La European Society Medical Oncology (ESMO) realiza un consenso a cargo de un panel multidisciplinario. Luego del consenso, se recogieron las preguntas clínicas relevantes y cada grupo era responsable de compilar la evidencia relevante para el desarrollo de la recomendación. No se realizó una búsqueda sistemática de la literatura. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación se definió según el Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas (Tabla N° 4). Finalmente se realizó un voto para determinar el nivel de consenso entre los panelistas para cada una de las recomendaciones. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: (Nivel de evidencia II, ESMO), según corresponda.

**Tabla N° 4: Sistema de clasificación de evidencia según ESMO. Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.**

Niveles de evidencia	
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.

II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Fuerte evidencia para eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia sólida o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente para eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), es opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no se recomienda.
E	Pruebas sólidas contra la eficacia o por resultados adversos, nunca recomendadas.

- 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°5).

**Tabla N°5: 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.
- La Sociedad Americana de Radio Oncología (siglas en inglés ASTRO) clasifica la calidad de la evidencia de cada recomendación como alta, moderada o baja, y está definida en relación a la medida del efecto, de la siguiente manera: Alto: Alta seguridad de que el efecto verdadero está cercano al efecto estimado. Moderado: Una confianza moderada en el efecto estimado. El efecto verdadero es muy parecido o cercano al efecto estimado, pero existe la posibilidad de que sean diferentes. Bajo: La confianza en el efecto estimado es limitada: El efecto verdadero puede ser probablemente diferente del efecto estimado.
- 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.
- La Sociedad Italiana de Medicina Oncológica (siglas en inglés AIOM), desarrolló la Guía de Práctica Clínica Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer utilizando el método GRADE (Grading of

recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia.

- 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° 6) (5), que califica en base a 4 ítems:

**Tabla N°6: 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 variaba entre mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- **Método para la graduación de las recomendaciones**

El sistema GRADE (6) 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° 7).

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° 7: 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 15 guías actualizadas 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 (6), 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 (Anexo N°4). 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 realizará luego de considerar la opinión de los grupos de interés, así como el aporte del revisor externo. Las herramientas utilizadas serán: 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 (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°8).

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 retirar y/o incorporar nuevas recomendaciones (Ver Anexo 7° y 8°). El tipo de actualización fue parcial (7) a monitorización de la GPC se realizó 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°8: Encuesta a pacientes para el uso de GPCs en la atención médica**

1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPCs para mejorar su atención?
  - a. Si
  - b. No
  - c. No sé
2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
  - a. Sustento científico para el tratamiento.
  - b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento
  - c. Los efectos adversos de los tratamientos
  - d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.
3. ¿Qué otro tema cree Ud. que debemos considerar en la GPC?

Los resultados de la encuesta son descritos en el Anexo N°9.

- **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, el Dr. Abel Fariñas Barrios, Oncólogo-Radioterapeuta, Jefe de Docencia en Radioterapia del Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez - Chile evaluará la actualización de la GPC a través del instrumento para la revisión externa del experto, basado en un formulario abierto de preguntas. (Ver Anexo N°10)

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

N°	Recomendaciones Clave GPC/Nivel de evidencia	Fuerza y Dirección de la Recomendación
<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 total adyuvante con o sin boost como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación SIGN) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación AUGE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
2	En pacientes con carcinoma ductal in situ, <b>se recomienda</b> cirugía conservadora seguida de radioterapia parcial a la mama (APBI) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASTRO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
3.	En pacientes > 50 años con carcinoma ductal in situ, <b>se recomienda</b> cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, si cumple los siguientes criterios: detectado por tamizaje, grado histológico bajo o intermedio, tamaño ≤ 2 cm, márgenes negativos > 3mm. <b>(Recomendación ASTRO)</b>	<b>Fuerte a Favor</b>
4.	En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, <b>se recomienda</b> radioterapia externa complementaria, si cumple los siguientes criterios: no detectado por tamizaje, grado histológico alto, tamaño > 2 cm, márgenes negativos < 3 mm. <b>(Recomendación ASTRO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
5.	En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora, <b>se recomienda</b> márgenes de resección quirúrgica mínimo de 2 mm. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
6.	En pacientes con carcinoma ductal in situ, <b>se recomienda</b> mastectomía con o sin biopsia de ganglio centinela como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
7.	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, NICE) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
8.	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 aromatasa como una opción de manejo. <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>		
9	En pacientes con cáncer de mama temprano, <b>se recomienda</b> mastectomía o cirugía conservadora con estadiaje axilar quirúrgico. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

10	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora, <b>se recomienda</b> márgenes de resección quirúrgica “no ink on tumor” tanto en componente infiltrante como en componente in situ asociado al infiltrante. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO) (Recomendación GPC-Colombia)	Fuerte a favor
11	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa, <b>se recomienda</b> biopsia del ganglio centinela para la estadificación ganglionar axilar. (Categoría 1, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación SIGN) (Recomendación ESMO)	Fuerte a favor
12	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 ASCO - ASTRO - SSO) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia)	Fuerte en contra
13	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela positivo solo con micrometástasis o $\leq 2$ ganglios centinela sin extensión extranodal, <b>no se recomienda</b> disección radical de axila y se decidirá manejo en reunión multidisciplinaria. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte en contra
14	En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa que tiene planificado cirugía conservadora seguido de radioterapia a toda la mama y que cumplan todos los siguientes criterios: Tumor $\leq T2$ , $\leq 2$ ganglios centinelas positivos, no exposición previa a quimioterapia neoadyuvante, <b>no se recomienda</b> disección radical de axila grupos I/II. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO)	Fuerte en contra
<b>ii. Tratamiento quirúrgico Oncoplástico en cáncer de mama temprano</b>		
15	En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva, <b>se recomienda</b> el uso de implantes, tejido autólogo o ambos. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación, ESMO)	Fuerte a favor
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 implantes, tejido autólogo o ambos. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación GPC-Colombia)	Débil a favor
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. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ESMO)	Fuerte a favor
18	En pacientes con cáncer de mama inflamatorio, <b>no se recomienda</b> la reconstrucción inmediata. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ESMO)	Fuerte en contra
19	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. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
<b>iii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama temprano</b>		
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	Fuerte a favor

	HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
<b>iv. Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano</b>		
<b>a. Radioterapia en cáncer de mama temprano</b>		
21	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia total a la mama. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, ESMO) (Recomendación, ASTRO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
22	En pacientes > de 50 años con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia parcial a la mama con radioterapia intraoperatoria si cumplen los siguientes criterios: márgenes negativos > 2 mm, tamaño < 2 cm, histología ductal, no DCIS extenso, luminal A. <b>(Recomendación ASTRO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
23	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora con o sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia intraoperatoria como modalidad de boost, seguido de radioterapia externa complementaria si cumplen los siguientes criterios: tamaño $\geq$ 2 cm, márgenes negativos, histología ductal o lobulillar, luminal B, HER2 sobreexpresado, triple negativo. <b>(Recomendación ASTRO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
24	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidos a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor > 2 y $\leq$ 5 cm, ganglios axilares negativos, márgenes < 1 mm, invasión linfovascular y estado premenopáusico, <b>se recomienda</b> radioterapia a parrilla costal. <b>(Categoría 2A, NCCN)</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) (Recomendación GPC-Colombia)</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 considerar irradiar la mamaria interna. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
27	En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (1 - 3 ganglios) por biopsia de ganglio centinela, <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama, lecho axilar de riesgo y supraclavicular y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores $\geq$ 2 cm ubicados en cuadrantes internos. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación ASCO - ASTRO - SSO) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte 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 $\geq$ 2 cm ubicados en cuadrantes internos. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, SIGN) (Recomendación ESMO) (Recomendación, GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
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	<b>Fuerte a favor</b>

	adicional (10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones) en ambos casos. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASTRO) (Recomendación GPC-Colombia)</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 y pN1mi, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. <b>(Categoría 2A, NCCN) Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
31	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 NICE) (Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
32	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 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (Recomendación Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
33	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo $\geq$ pN1 operada, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab con o sin Pertuzumab. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ESMO)</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 con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación GPC-Colombia)</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 con o sin Pertuzumab 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 de 0.6 a 1 cm o con tumor $\leq 0.5$ cm y pN1mi, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
40	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor $> 1$ cm o cualquier tumor con al menos pN1, <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

41	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación ASCO) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
42	En pacientes menores de 50 años en buen estado funcional con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel a dosis densa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
43	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
44	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
45	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 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
46	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 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>- Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo</b>		
47	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>
48	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$ cm y pN0 que no cuentan con una plataforma genética, <b>se recomienda</b> quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
49	En pacientes menores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$ cm y pN0 con un score de recurrencia $< 16$ según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> únicamente terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
50	En pacientes menores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$ cm y pN0 con un score de recurrencia 16 - 25 según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
51	En pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$ cm y pN0 con un score de recurrencia $< 26$ según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> únicamente terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
52	En pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $> 0.5$	<b>Débil a favor</b>

	cm y pN0 con un score de recurrencia 26 - 30 según OncotypeDx, <b>se sugiere</b> terapia endocrina adyuvante o quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO)</b>	
53	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 ( $\geq 31$ ) según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
54	En paciente con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivas HER2 negativos <b>se recomienda</b> quimioterapia asociada a análogos de GnRH. <b>(Recomendación ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
55	En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con compromiso ganglionar $\geq$ pN1 <b>se recomienda</b> quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
56	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 NICE) (Recomendación SIGN) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación AIOM)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
57	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, más supresión ovárica (análogos GnRH o LHRH) o ablación ovárica (quirúrgica) por 5 años como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación ASCO) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación AIOM)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
58	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 ESMO) (Recomendación AUGÉ) (Recomendación AIOM)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
59	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>
60	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 NICE) (Recomendación SIGN) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación Alberta)</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 Inhibidor de aromatasa hasta completar 10 años (terapia endocrina extendida) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ESMO)</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 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>	<b>Fuerte a favor</b>
63	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 NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
64	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 ASCO) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
65	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) (Recomendación Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
66	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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
67	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>		
68	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado $\leq T3$ y N1, expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínica y radiológica completa <b>se recomienda</b> disección selectiva de axila o biopsia de ganglio centinela con resección de >3 ganglios. <b>(Recomendación ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
69	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (>cT3 y/o N>1) expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínica y 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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
70	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>

71	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con biopsia de ganglio centinela positivo posterior a la neoadyuvancia (ypN+) y células aisladas, <b>se recomienda</b> disección radical de axila. <b>(Categoría 2A, 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>		
72	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) (Recomendación, NICE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
73	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
74	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>
75	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>
76	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida/Trastuzumab 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 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 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 positivo, que alcancen respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante <b>se recomienda</b> completar un año de Trastuzumab. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
79	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, que alcancen respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante con Trastuzumab/Pertuzumab <b>se recomienda</b> completar un año de Trastuzumab/Pertuzumab. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
80	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, con enfermedad residual posterior al tratamiento neoadyuvante <b>se recomienda</b> completar 14 ciclos con Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
81	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 positivo con enfermedad residual posterior a neoadyuvancia <b>se recomienda</b> continuar tratamiento extendido con	<b>Fuerte a favor</b>

	Neratinib, luego de Trastuzumab. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO)</b>	
<b>b. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo</b>		
82	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
83	En pacientes menores de 50 años en buen estado funcional con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel a dosis densa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a Favor</b>
84	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>
85	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>
86	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 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
87	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>
88	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales negativos HER2 negativo con enfermedad residual posterior al tratamiento neoadyuvante <b>se recomienda</b> Capecitabina por 8 cursos luego de la cirugía. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO) (Recomendación Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>c. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo</b>		
89	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 2A, NCCN)</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>		
90	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. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (Recomendación ASCO-ASTRO-SSO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
91	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía conservadora con disección	<b>Fuerte a favor</b>

	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>	
92	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, NICE) (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>		
93	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>
94	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, <b>se recomienda</b> mastectomía con reestadiaje axilar. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
95	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, <b>se sugiere</b> cirugía conservadora con reestadiaje axilar. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
96	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>
97	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía (mastectomía o cirugía conservadora) y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia regional, <b>se recomienda</b> disección radical de axila o exéresis de recurrencia con o sin radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
98	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>
99	En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, <b>se sugiere</b> manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. <b>(Recomendación ASCO) (Recomendación GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
100	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente con respuesta al tratamiento o enfermedad estable, <b>se sugiere</b> resección del tumor primario. <b>(Categoría 2A, NCCN)</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>		
101	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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>

102	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>
103	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Ado-Trastuzumab emtansine (T-DM1) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
104	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>
105	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, CCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
106	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Trastuzumab/Vinorelbine como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
107	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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
108	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, <b>se recomienda</b> Ado-Trastuzumab emtansine (T-DM1) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
109	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>
110	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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<b>b. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo</b>		
111	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Antraciclinas (Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
112	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> el uso de Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel o Nab-paclitaxel) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
113	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, NICE) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>

114	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) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
115	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>
116	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Inhibidores de microtúbulos (Vinorelbine o Ixabepilone) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
117	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
118	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>
119	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se recomienda</b> Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Fluorouracilo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
120	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>
121	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>
122	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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
123	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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
124	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>
125	En paciente con cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales negativos HER2 negativo y PD-L1 positivo (ventana SP142), <b>se recomienda</b> primera línea de tratamiento con Atezolizumab/Nab-paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
126	En paciente con cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales negativos HER2 negativo y BRCA 1/2 mutado, <b>se recomienda</b> segunda o tercera línea de tratamiento con Olaparib como una opción de manejo <b>(Categoría 1, 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>		
127	En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo, <b>se</b>	<b>Fuerte a favor</b>

	<b>recomienda</b> ablación o supresión ovárica más terapia endocrina como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación AUGE)</b>	
128	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>
129	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 1, NCCN) (Recomendación, NICE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
130	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 NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (Recomendación GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
131	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin crisis 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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
132	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin crisis visceral y no expuesta a terapia endocrina, <b>se recomienda</b> primera línea de tratamiento con Ribociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
133	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/Letrozol como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASCO)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
134	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>
135	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) (Recomendación GPC-Colombia)</b>	<b>Débil a favor</b>
136	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>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>

137	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos HER2 negativo y refractario a Letrozol o Anastrozol, <b>se recomienda</b> Everolimus/Exemestano como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
138	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>	<b>Débil a favor</b>
139	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina y resistencia a Anastrozol o Letrozol, <b>se sugiere</b> Everolimus/Fulvestrant como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
140	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>
141	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> acetato de megestrol o etinilestradiol como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>d. Tratamiento sistémico en Cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo</b>		
142	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>	<b>Débil a favor</b>
143	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, ASCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
144	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, ASCO) (Recomendación, GEICAM)</b>	<b>Débil a favor</b>
145	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se recomienda</b> Lapatinib/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
146	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Fulvestrant/Trastuzumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iii. Radioterapia en cáncer de mama metastásico o recurrente</b>		
147	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-pezón
<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 práctica 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 estereotáxica
<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>MANEJO MULTIDISCIPLINARIA DEL CÁNCER DE MAMA</b> .....	1
	6.1 Principios del tratamiento quirúrgico en cáncer de mama .....	2
	6.2 Principios del tratamiento de radioterapia en cáncer de mama.....	2
	6.3 Principios del tratamiento sistemático en cáncer de mama.....	5
	6.4 Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de mama.....	6
	A. Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0 .....	6
	i. Carcinoma ductal in situ (CDIs) .....	6
	B. Cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0).....	10
	i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano .....	10
	ii. Tratamiento quirúrgico oncoplastico en cáncer de mama temprano.....	12
	iii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama temprano.....	14
	iv. Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano.....	15
	a. Radioterapia en cáncer de mama temprano .....	15
	b. Tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama temprano.....	18
	C. Cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC, y algunos ECIIA) .....	35
	i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado.....	35
	ii. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado .....	37
	a. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente HER2 positivo .....	37
	b. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente HER2 negativo.....	41
	c. Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 negativo .....	44
	iii. Tratamiento adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado .....	44
	a. Radioterapia en cáncer de mama localmente avanzado .....	44
	D. Cáncer de mama metastásico o recurrente .....	46
	i. Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente .....	46
	ii. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente .....	50
	a. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo .....	50
	b. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo .....	53
	c. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 negativo.....	59
	d. Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales positivos HER2 positivo .....	66
	iii. Radioterapia en cáncer de mama metastásico o recurrente.....	67
	6.5 Esquemas de Tratamiento sistémico en cáncer de mama .....	69
	6.6 Eventos adversos o colaterales del tratamiento en cáncer de mama .....	75
<b>VII.</b>	<b>FLUJOGRAMAS</b> .....	82
	Flujograma N°1 Proceso de actualización de la GPC Oncosalud - AUNA .....	82
	Flujograma N°2 Carcinoma de mama ductal in situ.....	83
	Flujograma N°3 Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano (T1(≤2cm),N0).....	84
	Flujograma N°4 Tratamiento sistémico en cáncer de mama temprano .....	85
	Flujograma N°5 Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado.....	86
	Flujograma N°6 Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado.....	87
	Flujograma N°7 Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente .....	88
	Flujograma N°8 Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2+ RH- .....	89
	Flujograma N°9 Tratamiento sistémico en cáncer de mama HER2- .....	90
	Flujograma N°10 Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2- RH+.....	91
<b>VIII.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	92
<b>IX.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	136

## 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. 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 toma de decisiones terapéuticas pertinentes y sobre todo la elaboración de un plan de tratamiento integral y prospectivo basados en el estadiaje clínico y patológico (Anexo N°11). Así mismo, existen otros beneficios como contribuir con la educación continua del staff médico, médicos en entrenamiento y cada personal de salud que participe del 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.

## **6.1 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.

### **A. Cirugía conservadora de mama**

La cirugía conservadora permite preservar la mama sin sacrificar los resultados oncológicos. 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.

### **B. 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.

### **C. 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 con ganglios clínicamente palpables, el propósito de la DRA es el control local y beneficio en la supervivencia; 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 (8).

## **6.2 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 utilizadas 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 3.2019.

### A. 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) (9). 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 N°9) (10).

**Tabla N°9: 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: Pacientes $\geq 50$ años. Tumor $\leq 3$ cm. Tumor unicentrico o unifocal. Márgenes quirúrgicos al menos 2 mm. No componente intraductal extenso. No infiltración linfovascular. Ganglios axilares negativo por biopsia del ganglio centinela o DRA. Tumor no triple negativo.	Reúne cualquiera de los siguientes criterios: -Pacientes $\geq 50$ años y al menos una de las siguientes factores de riesgo: Márgenes quirúrgicos $<2$ mm. Tumor $>3$ cm. Tumor unicentrico o unifocal. Componente intraductal extenso. Infiltración linfovascular Ganglios axilares positivos Tumor triple negativo. Después de quimioterapia neoadyuvante (en casos de tumor residual). -Edad $> 40$ años y $< 50$ , independiente de cualquier factor de riesgo. -Edad menor $\leq 40$ años sin ningún criterio mayor.	Reúne cualquiera de los siguientes criterios mayores de riesgo: -Márgenes de resección positiva (independiente de la edad) -Edad $\leq 40$ años, y al menos uno de los siguientes factores de riesgo: Márgenes quirúrgicos $<2$ mm. Componente intraductal extenso. Tumor triple negativo.
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 $\leq 3$ 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  $>2$ mm (9).

## **B. 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 Posmastectomía, recomienda el uso de la Radioterapia posmastectomía 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 (11).

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 un boost de 2 Gy por fracción o una dosis total de 60 Gy. Todos los esquemas son brindados por 5 días a la semana.

## **C. 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 posmastectomía, la radioterapia a la cadena mamaria interna debe ser fuertemente considerada cuando se irradia la región ganglionar. La dosis a las regiones ganglionares son 46- 50 Gy en 23-25 fracciones, todos los esquemas son dados por 5 días a la semana.

## **D. 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 (12). 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 (12).
- 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.

## **E. 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.

### 6.3 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 (13).

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) y existencia o no de crisis visceral entendida como presencia de metástasis viscerales que generan una disfunción orgánica grave valorada según los signos y síntomas, los estudios de laboratorio, y la rápida progresión de la enfermedad, que lleva a la indicación clínica de un tratamiento rápidamente eficaz, porque otra opción de tratamiento a la progresión probablemente no será posible (14).

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 (15). Entonces debemos de tener las siguientes consideraciones para el tratamiento en los pacientes adultos mayores (16):

#### A. 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.

#### B. 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.

#### C. La comorbilidad y el estado funcional

Comorbilidades como falla renal, enfermedad hepática y/o enfermedad cerebrovascular han sido asociadas a 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.

El tratamiento sistémico oncológico permite el manejo del paciente de manera individualizada considerando los factores de riesgo ya mencionados y la sensibilidad o resistencia a quimioterapia o endocrinoterapia (Resistencia endocrina primaria o de novo: recaída o progresión durante los 2 primeros años de iniciado el tratamiento adyuvante o antes de los 6 meses de iniciado el tratamiento en el set metastásico. Resistencia endocrina secundaria o adquirida: recaída o progresión durante los 12 meses de finalizada la adyuvancia o luego de los 2 años de iniciado el tratamiento adyuvante o luego de los 6 meses de iniciado el tratamiento en el set metastásico), terapia biológica y/o Inmunoterapia para la decisión de la secuencia del tratamiento (14).

#### 6.4 Recomendaciones para el Tratamiento del Cáncer de mama

##### A. Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0

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

1. En pacientes con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** cirugía conservadora seguida de radioterapia total adyuvante con o sin boost como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, CCO) (Recomendación, SIGN) (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 carcinoma ductal in situ (CDIs). En estos estudios, el riesgo de recurrencia ipsilateral invasiva 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 sobrevida 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 sobrevida 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) (17). 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 de 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 (18).

2. En pacientes con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** cirugía conservadora seguida de radioterapia acelerada parcial a la mama (APBI) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASTRO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó un estudio aleatorizado multicéntrico fase III, en el que se buscó demostrar la no inferioridad de la irradiación acelerada parcial a la mama (APBI) versus irradiación total a la mama en pacientes con cáncer de mama temprano (EC 0, I y IIA) sometidas a cirugía conservadora. El objetivo primario fue evaluar la recurrencia local. 1184 pacientes con carcinoma invasivo de bajo riesgo y carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora de mama fueron aleatorizadas a irradiación total a la mama o a APBI usando braquiterapia multicateter. 551 pacientes recibieron irradiación total a la mama con boost al lecho tumoral y 633 pacientes recibieron APBI mediante braquiterapia multicateter. A los 5 años de seguimiento, 9 pacientes tratados con APBI y 5 pacientes que recibieron irradiación total a la mama tuvieron presentaron recurrencia local; la incidencia acumulada de recidiva local fue de 1.44% (IC 95% 0.51-2.38) con APBI y 0.92% (0.12-1.73) con irradiación total (diferencia 0.52%, IC 95% -0.72 a 1.75; p=0.42). No se informaron efectos secundarios tardíos de grado 4. El riesgo a 5 años de efectos secundarios tardíos grado 2-3 en la piel fue de 3.2% con APBI vs 5.7% con irradiación total (p=0.08), y el riesgo de efectos tardíos a 5 años grado 2-3 en tejido subcutáneo fue 7.6% vs 6.3% (p=0.53). El riesgo de fibrosis severa (grado 3) a los 5 años fue de 0% con APBI y 0.2% con irradiación total (p=0.46). Por tanto, la APBI no fue inferior a la radioterapia total a la mama después de una cirugía conservadora cuando se evaluó control local a 5 años, SLE y SG (19)

3. En pacientes > 50 años con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, si cumple los siguientes criterios: detectado por tamizaje, grado histológico bajo o intermedio, tamaño ≤ 2 cm, márgenes negativos > 3mm. **(Recomendación ASTRO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio randomizado RTOG 9804 que incluyeron pacientes con carcinoma ductal in situ, se definieron pacientes con bajo riesgo de recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (6.7%), los cuales eran pacientes con diagnóstico por screening, con tamaño tumoral <2.5cm, con grado nuclear bajo o intermedio, con márgenes negativos >3mm en la resección (20,21). Estas características de bajo riesgo se confirmaron con el estudio ECOG 5194, con un riesgo similar de recurrencia tumoral en la mama ipsilateral (6.1%) (20–22). En el registro de Mammosite, se encontraron 41 pacientes que cumplían los criterios reclutamiento del estudio ECOG 5194 a las cuales se les indicó la técnica APBI, experimentaron una recurrencia tumoral de la mama ipsilateral a 5 años de 0% (20). En otro estudio institucional en las que evaluaron 99 pacientes con carcinoma ductal in situ, las cuales fueron tratadas con APBI, demostró un riesgo a 5 años de recurrencia tumoral de la mama ipsilateral en 1.4% (20–23).

4. En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, **se recomienda** radioterapia externa complementaria, si cumple los siguientes criterios: no detectado por tamizaje, grado histológico alto, tamaño > 2 cm, márgenes negativos < 3 mm. **(Recomendación ASTRO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio institucional, un total de 220 casos de carcinoma ductal in situ tratados con cirugía de conservación y radioterapia entre Enero del 2000 y Diciembre del 2006 fueron revisados. De todos los pacientes, el 36% recibió un boost a la zona quirúrgica. La mediana de seguimiento fue de 46 meses para el grupo de boost y no boost. Al comparar los grupos de no boost y los pacientes con boost estos tenían más frecuentemente márgenes positivos o <1 mm (48% vs 8%) (p<0.0001) y más frecuentemente eran de alto riesgo según los criterios pronósticos de Van Nuys. A pesar de ser de alto riesgo para recurrencia local, ninguno (0/79) de los pacientes que recibieron boost experimentaron recurrencia local, en cambio, 8 de 141 pacientes, quienes no recibieron boost experimentaron recurrencia local (p=0.03). En el análisis univariado de los factores pronósticos, sólo reveló la presencia de necrosis como significativamente correlacionado con recurrencia local (p=0.003). La dosis de la radioterapia a toda la mama o la dosis de fraccionamiento no afectó la tasa de recurrencia

local. En conclusión, este estudio sugiere que el uso del boost de radioterapia mejora el control local en carcinoma ductal in situ y puede contrarrestar los factores de pobre pronóstico (24).

5. En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora, **se recomienda** márgenes de resección quirúrgica mínimo de 2 mm. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Dos metanálisis evaluaron la amplitud de los márgenes de resección en pacientes con carcinoma ductal in situ. Dunne M y cols., 2009, incluyeron 22 estudios en mujeres con CDIs llevadas a cirugía conservadora más radioterapia y reportaron una reducción de riesgo de 47% para recaída tumoral ipsilateral, OR 0.53 (IC 95% 0.26 - 0.96) al comparar márgenes mayores de 2 mm con márgenes menores de 2 mm, y no mostraron diferencias entre márgenes mayores o iguales a 5 mm con márgenes de 2 mm OR 1.51 (IC 95% 0.51 - 5.04). En el mismo estudio se observó el beneficio al comparar márgenes negativos con márgenes positivos OR 0.36 (IC 95% 0.27 - 0.47) y con márgenes cercanos OR 0.59 (IC 95% 0.42 - 0.83), o desconocidos OR 0.56 (IC 95%, 0.36 - 0.87). El metaanálisis agregó resultados de estudios observacionales y experimentales que tuvieron cierto riesgo de sesgo (25) Wang y cols 2012, incluyeron 21 estudios para evaluar la recurrencia tumoral ipsilateral en pacientes con CDIs y cirugía conservadora de la mama con y sin radioterapia, con un rango de seguimiento de 43 a 132 meses. En pacientes que recibieron radioterapia los márgenes negativos redujeron el riesgo de recurrencia tumoral en la mama ipsilateral en un 54% OR 0.46 (IC 95%, 0.35 - 0.59), y en pacientes sin radioterapia la reducción del riesgo fue 66%, OR 0.34 (IC 95%, 0.24 - 0.47). Al comparar pacientes con márgenes negativos con pacientes con márgenes positivos, el riesgo de recaída tumoral en la mama ipsilateral fue menor: márgenes negativos > 0 mm, OR = 0.45 (IC 95%, 0.38 - 0.53), > 2 mm, OR = 0.38, (IC 95%, 0.28 - 0.51); >5 mm, OR = 0.55, (IC 95%, 0.15 - 1.30); y >10 mm, OR 0.17, (IC 95% 0.12 - 0.24). Los márgenes negativos de 10 mm o más reducen el riesgo de recaída tumoral ipsilateral en un 54%, OR 0.46 (IC 95% 0.29 - 0.69) comparado con márgenes negativos mayores de 2 mm. Las comparaciones entre márgenes de resección de 5 mm y márgenes de 2 mm o de 10 mm no fueron concluyentes porque solo 2 estudios describían recaída tumoral en la mama ipsilateral con márgenes mayores de 5 mm. Los autores describen una probabilidad de 0.96 de que el margen negativo mayor de 10 mm sea la mejor opción comparado con otros umbrales de márgenes para reducción de recaída local (25,26)

6. En pacientes con carcinoma ductal in situ, **se recomienda** mastectomía con o sin biopsia del ganglio centinela como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación ASCO) (Recomendación ESMO) (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%) (27–30), 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%) (31). 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 (32,33). Hasta la fecha, no se ha informado ningún beneficio de sobrevida 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 (34).

7. 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) (Recomendación, NICE) (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 supervivencia 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 (35,36). 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) (37).

8. 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) (38). 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 (39). Por lo tanto, la decisión de indicar el anastrozol debe ser individualizada en función del paciente y de sus características patológicas.

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

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

9. En pacientes con cáncer de mama temprano, se recomienda mastectomía o cirugía conservadora con estadiaje axilar quirúrgico. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Diferentes estudios han demostrado que las sobrevividas en mujeres con cáncer de mama sometidas a mastectomía o cirugía conservadora son similares (40–44). Otros han mostrado mejores tasas de supervivencia luego de la cirugía conservadora y menor tasa de complicaciones postquirúrgicas (45–47). Un estudio randomizado prospectivo, de 20 años de seguimiento comparó 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 neoplasias 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% ( $p=0.8$ ) (41). 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 supervivencia libre de recurrencia a 10 años y la supervivencia 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 ( $p<0.001$ ) (43).

10. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora, **se recomienda** márgenes de resección quirúrgica “no ink on tumor” tanto en componente infiltrante como en componente in situ asociado al infiltrante. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO) (Recomendación GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Akbari y cols, evaluaron si el estado de los márgenes predice la probabilidad de recurrencia local en pacientes iraníes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora de mama. Los márgenes microscópicos fueron definidos como positivos si se detectaban células malignas en cualquiera de los bordes del tejido; cercanas, si eran detectadas dentro de 2 mm o menos de los bordes de tejido; y márgenes libres o negativos si el espacio entre el carcinoma y los bordes eran mayores de 2 mm. Las pacientes con márgenes positivos fueron llevadas a ampliación de márgenes. Fueron incluidos 384 pacientes con una mediana de seguimiento de 8.2 años para las pacientes con márgenes libres y 7 años para pacientes con márgenes cercanas. En total, se identificaron 9 recurrencias locales (34 pacientes); 32 pacientes en el grupo de márgenes libres (9.6%) y 2 pacientes en el grupo de márgenes cercanas (3.9%) sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas ( $p=0.2$ ), indicando que la probabilidad de recurrencia no fue menor en pacientes con márgenes libres comparada con las márgenes cercanas de acuerdo a la definición utilizada (48). Houssami y cols. tuvieron como objetivo determinar el efecto del estado de los márgenes sobre la recurrencia local, así como el efecto de varios umbrales de distancia usados para definir márgenes microscópicamente negativos. La evaluación de los márgenes fue definida según el

estado de las mismos (positivo, negativo, cercano) Se incluyeron 21 estudios en total, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 10,4 meses y una mediana para recurrencia local de 52,3 meses. El riesgo de recurrencia local no fue significativamente diferente para márgenes de 5mm comparada con 1mm ( $p=0.10$ ); 2 mm comparada con 1 mm ( $p=0.37$ ); 5 mm comparado con 2 mm ( $p=0.21$ ). El análisis de este estudio mostró que los márgenes positivos o cercanos incrementan significativamente el riesgo de recurrencia local (OR 2.02;  $p<0.001$ ) cuando se compara contra los márgenes negativos. Sin embargo, la distancia usada para declarar márgenes negativos no contribuye de manera independiente al riesgo de recurrencia local. Esto indica que la comparación directa entre los umbrales de las categorías para definir márgenes negativos no mostró diferencias estadísticamente significativas para recurrencia local (49)

11. En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa, **se recomienda** biopsia del ganglio centinela para la estadificación ganglionar axilar. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, SIGN) (Recomendación ESMO) (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 (50). 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 (51,52). 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.

12. 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 ASCO - ASTRO - SSO) (Recomendación ESMO) (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 (53). Después de una mediana de seguimiento de 6.3 años, la tasa de recurrencia locorregional 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.

13. En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela positivo solo con micrometástasis o  $\leq 2$  ganglios centinela sin extensión extranodal, **no se recomienda** disección radical de axila y se decidirá manejo en reunión multidisciplinaria. **(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 (54). 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 (55).

14. En pacientes con cáncer de mama temprano axila clínicamente negativa que tiene planificado cirugía conservadora seguido de radioterapia a toda la mama y que cumplan todos los siguientes criterios: Tumor  $\leq T2$ ,  $\leq 2$  ganglios centinelas positivos, no exposición previa a quimioterapia neoadyuvante, **no se recomienda** disección radical de axila grupos I/II. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO) (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 (56,57). 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. (58,59). 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 (60).

## ii. Tratamiento quirúrgico oncoplástico en cáncer de mama temprano

15. En pacientes con cáncer de mama temprano que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva, **se recomienda** el uso de implantes, tejido autólogo o ambos. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación, ESMO) (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 (61).

16. En pacientes con cáncer de mama temprano expuestas a radioterapia, que tienen planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, **se sugiere** el uso de implantes, tejido autólogo o ambos. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación GPC-Colombia) (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) (62). 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,  $p=0.015$  (62,63). 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 planificada mastectomía con cirugía reconstructiva con tejido autólogo, **se recomienda** radioterapia antes o después de la cirugía reconstructiva. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ESMO) (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 (64). Por estos resultados, la radioterapia puede ser administrada antes o después de la cirugía reconstructiva, ya que las tasas de complicaciones son similares.

18. En pacientes con cáncer de mama inflamatorio, **no se recomienda** la reconstrucción inmediata. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación ESMO) (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 supervivencia entre aquellos que fueron sometidos a reconstrucción y los que no (65).

19. 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%. (66)

### iii. 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%) (67). 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 cardiacos. 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 (68). 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-Epirubicina-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%) (69).

#### iv. 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 total a la mama con o sin boost. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, SIGN) (Recomendación, ESMO) (Recomendación, ASTRO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Posterior a la cirugía conservadora, la aplicación de RT está fuertemente recomendado con o sin boost sobre el lecho tumoral. 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 (70).

22. En pacientes > de 50 años con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, **se recomienda** radioterapia parcial a la mama con radioterapia intraoperatoria si cumplen los siguientes criterios: márgenes negativos > 2 mm, tamaño < 2 cm, histología ductal, no DCIS extenso, luminal A. **(Recomendación ASTRO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio TARGIT-A, un estudio multicéntrico, fase 3, el cual incluyó 3451 pacientes > 45 años con T1-T2 clínico <3.5cm, N0-1, tumor invasivo. La randomización ocurrió previa a la cirugía (cohorte prepatológica) y después a la cirugía (cohorte postpatológica). Aproximadamente el 30% recibieron la radioterapia intraoperatoria durante un segundo procedimiento quirúrgico y fueron randomizados dentro de los 30 días posteriores a la cirugía primaria. Se utilizó un abordaje según riesgo del paciente para utilizar la radioterapia intraoperatoria, en otras palabras, si es que en la patología se encontraban factores de riesgo adversos, la radioterapia externa a la mama se administraba luego de la cirugía. La tasa de recurrencia estimada fue 3.3% (IC 95%: 2.1-5.1%) luego de radioterapia intraoperatoria comparada con 1.3% (IC 95% 0.7-2.5%; p=0.042) luego de radioterapia externa a la mama con una mediana de seguimiento a 3.8 años (35% llegaron a seguimiento a 5 años). El margen de no inferioridad pre-especificado fue de 2.5% (80% de poder estadístico a 5% de nivel significativo), basado en una recurrencia local de 6% con radioterapia externa a la mama. El margen de no inferioridad de 2.5% se encontró en este estudio para toda la data y en el cohorte prepatogenico, radioterapia intraoperatoria 2.1 versus radioterapia externa a la mama 1, pero

no así en el cohorte postpatogénico 5.4 versus 1.7, respectivamente. Por lo que se concluye que el mejor momento para realizar la radioterapia intraoperatoria es cuando se realiza la cirugía de conservación de mama (71).

23. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora con o sin compromiso ganglionar, **se recomienda** radioterapia intraoperatoria como modalidad de Boost, seguido de radioterapia externa complementaria si cumplen los siguientes criterios: tamaño  $\geq 2$  cm, márgenes negativos, histología ductal o lobulillar, luminal B, HER2 sobreexpresado, triple negativo. **(Recomendación ASTRO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio en donde no se seleccionó el cohorte, 770 pacientes con cáncer de mama con todos los tipos de riesgo fueron analizados en términos de control local y sobrevida global. Las pacientes fueron tratadas con cirugía de conservación de mama, Radioterapia intraoperatoria de 10 Gy y radioterapia completa a la mama con 54 Gy. Las pacientes fueron analizadas retrospectivamente para control local, control locoregional, sobrevida libre de metástasis, sobrevida global y sobrevida específica de cáncer de mama. Luego de una mediana de seguimiento de 121 meses, 21 (2.7%) de recurrencia mamarias se observaron, 107 pacientes (14%) murieron y 106 (14%) desarrollaron metástasis. La tasa de control local, control locoregional, sobrevida libre de metástasis, sobrevida global y sobrevida específica a cáncer de mama a los 10 años fueron 97.2%, 96.5%, 86%, 85.7% y 93.2%, respectivamente. En el análisis multivariado, HER-2 (+) y los triples negativos fueron predictores negativos para la recurrencia mamaria (HR 15.02 y 12.87, respectivamente,  $p < 0.05$ ). Si lo dividimos por subtipo histológico, la tasa de control local se observó en 98.7% (rango, 96.7%-99.5%) (luminal A), 98% (rango: 94%-99.3%) (luminal B), 87.9% (rango: 66.2%-96%) (HER2 +), y 89% (76.9%-94.9%) (triple negativo), respectivamente. En conclusión, luego de 10 años el boost de radioterapia intraoperatoria mantiene altas tasas de control local en cualquier riesgo (72).

24. En pacientes con cáncer de mama temprano sometidos a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor  $> 2$  y  $\leq 5$  cm, ganglios axilares negativos, márgenes  $< 1$  mm, invasión linfovascular y estado premenopáusico, **se recomienda** radioterapia a parrilla costal. **(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 locoregional 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 locoregional se pueden beneficiar de RT post mastectomía, debido a que la pared torácica es el sitio más frecuente de recurrencia (73). 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. (74,75). 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. (74)

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) (Recomendación GPC-Colombia) (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 (73). 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 locoregional y la sobrevida libre de recurrencia locoregional 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 locoregional comparado con aquellas que fueron tratadas con cirugía conservadora (76). 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 considerar irradiar la mamaria internamamaria interna. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La radioterapia postmastectomía (RTPM) en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo reduce la recurrencia locoregional 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 locoregional 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) (77).

27. En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (1 - 3 ganglios) por biopsia de ganglio centinela, **se recomienda** radioterapia a toda la mama, lecho axilar de riesgo y supraclavicular y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores  $\geq 2$  cm ubicados en cuadrantes internos. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación ASCO-ASTRO-SSO) (Recomendación, GPC-Colombia) (Fuerte 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 locoregional 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 sobrevida 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%) (78). 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, tras 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 (79).

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  $\geq 2$  cm ubicados en cuadrantes internos. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, SIGN) (Recomendación ESMO) (Recomendación, GPC-Colombia) (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. (80)

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 2A, NCCN) (Recomendación ASTRO) (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 (81–84). 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 (85). 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 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 (86). 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 (87).

31. 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.(88) 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.(89) 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.

32. 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 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (Recomendación Alberta) (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 (90). 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 (91). 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 (92).

33. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo  $\geq$  pN1 operada, **se recomienda** quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab con o sin Pertuzumab. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III APHINITY que incluyó 4800 pacientes con cáncer de mama operadas HER2 positivo o negativo, con ganglios positivos o negativos recibieron de manera aleatoria quimioterapia asociada a Trastuzumab con o sin Pertuzumab. Tras una mediana de seguimiento de 45 meses, la SLP a 3 años fue mejor con Pertuzumab que con placebo (94.1 vs. 93.2%; HR 0.81, IC 95% 0.66-1.00). En el análisis de subgrupo se observó que el Pertuzumab mejoró la SLP a tres años en el grupo de pacientes con enfermedad ganglionar positiva (92 vs. 90.2%; HR 0.77, IC 95% 0.62-0.96), el número de recurrencias fue

bajo en el grupo de pacientes sin enfermedad ganglionar sin diferencias entre los que recibieron Pertuzumab vs. placebo (3.6 vs 3.2%; HR 1.13, IC 95% 0.68-1.86). La magnitud de las mejoras en las tasas de recurrencia con Pertuzumab fue mayor entre los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos que entre aquellos con tumores con receptores hormonales positivos (2.4 vs. 1.2%), sin diferencia estadísticamente significativa. Los eventos adversos de grado 3 o superiores fueron más frecuentes con Pertuzumab (64 vs. 57%), siendo la diarrea, la anemia y la neutropenia las más comunes. Los efectos adversos cardíacos primarios fueron poco frecuentes en ambos grupos (0.7% en aquellos que recibieron Pertuzumab y 0.3% en el grupo placebo). (93)

34. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte 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 (94). 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% (95). 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 con o sin Pertuzumab 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 clínico (96).

36. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operadas EC I o II y contraindicación a quimioterapia con antraciclinas, **se sugiere** 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 (97),(98).

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 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 (87).

- **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% (99). 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 (99,100). 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 receptores hormonales negativos HER2 negativo operadas con tumor de 0.6 a 1 cm o con tumor  $< 0.5$  cm y pN1mi, **se recomienda** quimioterapia adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El cáncer de mama triple negativo es biológicamente agresivo y presenta altas tasas de recurrencia, sin embargo no se conoce mucho acerca de los tumores pequeños ( $\leq 1$  cm). El papel de la quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama triple negativo y tumores  $\leq 1$  cm es controversial. Se revisaron los registros electrónicos desde el año 1997 al 2007 en Vanderbilt o Wake Forest de todas las mujeres de  $\geq 18$  años con cáncer de mama y tumores  $\leq 1$  cm. Se identificaron 437 mujeres con tumores de mama  $\leq 1$  cm, las

pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante presentaron mayor tasa de recurrencia a distancia (RH negativos Her2 negativo: 9%, RH positivos Her2 negativo: 2%, RH positivos Her2 positivos: 4%) No hubo recurrencias entre las 14 mujeres con tumor  $\leq 1$  cm y que recibieron quimioterapia. Por tanto, luego de la revisión de estos datos, los tumores  $\leq 1$  cm RH negativos, Her2 negativo, tienen un mayor riesgo de recurrencia a distancia en comparación con otros subtipos cuando no se tratan con quimioterapia adyuvante (101).

40. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor  $> 1$  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  $\geq 1$ 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%) (102).

41. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación NICE) (Recomendación ASCO) (Recomendación GPC-Colombia) (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 Doxorubicina 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%) (103,104). Además en un estudio randomizado que incluyó 3060 mujeres con cáncer de mama operado que recibieron Doxorubicina y Ciclofosfamida por 4 cursos y otro grupo que recibió Doxorubicina 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 (105).

42. En pacientes menores de 50 años en buen estado funcional con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida

seguido de Paclitaxel a dosis densa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio randomizado se incluyeron 2005 mujeres con cáncer de mama ganglios axilares positivos en las que se estudió el efecto de la quimioterapia adyuvante convencional vs dosis densa en base a Doxorrubicina (A), Ciclofosfamida (C), Paclitaxel (T). Los esquemas fueron: (I) A x 4 --> T x 4 --> C x 4 dosis administradas cada 3 semanas de manera secuencial, (II) A x 4 --> T x 4 --> C x 4 dosis administradas cada 2 semanas de manera secuencial con Filgrastim, (III) AC asociados x 4 --> T x 4 cada 3 semanas, y (IV) AC asociados x 4 --> T x 4 cada 2 semanas con Filgrastim. El tratamiento administrado a dosis densas presentó una mejora en la SLP (RR 0.74, p=0.01), y SG (RR 0.69; p=0.01), la SLP a 4 años fue del 82% para los regímenes con dosis densas y del 75% para los demás. No se encontraron diferencias significativas en SLP y SG entre los grupos en los cuales se administró AC secuencial vs asociados. La neutropenia fue menos frecuente en los pacientes que recibieron dosis densas (106).

43. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (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 Doxorrubicina (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 Doxorrubicina 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 Doxorrubicina y Ciclofosfamida (107). De los resultados de este estudio se puede extrapolar la eficacia de Docetaxel y Ciclofosfamida en el escenario neoadyuvante.

44. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento adyuvante con Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, 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, Doxorrubicina y Ciclofosfamida (TAC) o Fluorouracilo, Doxorrubicina 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 (108).

45. En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento adyuvante con Ciclofosfamida/Metotrexate/5-Fluorouracilo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, 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,  $p = 0,03$ ) (109).

46. 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) (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,  $p = 0,04$ ) (110).

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

47. 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 sobrevida y respuesta del tratamiento con quimioterapia (111,112).

48. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor  $> 0.5$  cm y pN0 que no cuenten 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 (113). 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 sobretratamiento 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.

49. En pacientes  $\leq 50$  años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor  $> 0.5$  cm y pN0 con un score de recurrencia  $< 16$  según OncotypeDx, **se recomienda** únicamente 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 (26 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 (114). 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. En el estudio de actualización publicada en el 2018 se buscó demostrar la no inferioridad de la terapia endocrina sola en tasa de sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEi). Participaron 10.273 mujeres con cáncer de mama receptores hormonales positivos, Her2 negativo axila negativa. De los 9719 pacientes elegibles, 6711 (69%) tenían una puntuación de recurrencia entre 11 a 25 y fueron asignados aleatoriamente para recibir quimioterapia seguida de terapia endocrina o terapia endocrina sola. La terapia endocrina sola no fue inferior a la quimioterapia seguida de terapia endocrina en el análisis de SLEi (RR de recurrencia de la enfermedad invasiva, segundo cáncer primario o muerte fue 1.08; IC 95%, 0.94 a 1.24;  $p=0.26$ ). A los 9 años, los dos grupos de tratamiento tuvieron tasas similares de SLEi (83.3% y 84.3%), sobrevida libre de recurrencia de enfermedad a distancia (94.5% y 95%) o enfermedad a distancia o locoregional (92.2% y 92.9%), y sobrevida global (93.9% y 93.8%). El beneficio de la quimioterapia para la SLEi varió con la combinación de puntaje de recurrencia y edad ( $p=0.004$ ), se observó beneficio de la quimioterapia en mujeres de 50 años o menos cuyo puntaje de recurrencia fue de 16 a 25 (115).

50. En pacientes  $\leq 50$  años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor  $> 0.5$  cm y pN0 con un score de recurrencia 16 - 25 según OncotypeDx, **se recomienda** quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (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 demostró el beneficio de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama axila negativa con puntuación alta y un bajo riesgo de recurrencia en ausencia de quimioterapia si presentan puntuación baja. Sin embargo, encontraron incertidumbre en cuanto al beneficio de la quimioterapia para la mayoría de los pacientes que tuvieron un puntaje de recurrencia intermedio (114). En el estudio de actualización publicada en el 2018 se buscó demostrar la no inferioridad de la terapia endocrina sola en tasa de sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEi). Participaron 10.273 mujeres con cáncer de mama receptores hormonales positivos, Her2 negativo axila negativa. De los 9719 pacientes elegibles, 6711 (69%) tenían una puntuación de recurrencia entre 11 a 25 y fueron asignados aleatoriamente para recibir quimioterapia seguida de terapia endocrina o terapia endocrina sola. La terapia endocrina sola no fue inferior a la quimioterapia seguida de terapia endocrina en el análisis de SLEi (RR de recurrencia de la enfermedad invasiva, segundo cáncer primario o muerte fue 1.08; IC 95%, 0.94 a 1.24; p=0.26). A los 9 años, los dos grupos de tratamiento tuvieron tasas similares de SLEi (83.3% y 84.3%), sobrevida libre de recurrencia de enfermedad a distancia (94.5% y 95%) o enfermedad a distancia o locoregional (92.2% y 92.9%), y sobrevida global (93.9% y 93.8%). El beneficio de la quimioterapia para la SLEi varió con la combinación de puntaje de recurrencia y edad (p=0.004), se observó beneficio de la quimioterapia en mujeres de 50 años o menos cuyo puntaje de recurrencia fue de 16 a 25 (115).

51. En pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 con un score de recurrencia < 26 según OncotypeDx, **se recomienda** únicamente terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (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 (26 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 (114). 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.

52. En pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 con un score de recurrencia 26 - 30 según OncotypeDx, **sugiere** terapia endocrina adyuvante o quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (Débil 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 (26 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 (114). 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 ( $p < 0.001$ ). 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 supervivencia global ( $p < 0.001$ ) (116). 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 (117).

53. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor  $> 0.5$  cm y pN0 con un score de recurrencia ( $\geq 31$ ) según OncotypeDx, **se recomienda** quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (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 (118). 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 ( $p < 0.001$ ) (116).

54. En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativos **se recomienda** quimioterapia asociada a análogos de GnRH. **(Recomendación ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se han realizado múltiples ensayos para demostrar la efectividad del uso de los análogos de GnRH como protector de la función ovárica en pacientes premenopáusicas. Un metanálisis que agrupó los resultados de 12 ensayos clínicos aleatorios que incluyeron 1231 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano operadas, el uso de la supresión ovárica temporal con GnRH durante la quimioterapia se asoció reducción absoluta (15%) y relativa (64%) de Insuficiencia ovárica prematura: Reducción absoluta del y mayores posibilidades de embarazos posteriores al tratamiento (33 vs 19; OR 1.83, IC 95% 1.02-3.28) (119). Otro metanálisis de 5 ensayos incluyó 873 pacientes con cáncer de mama temprano operados en los que se usó análogos de GnRH asociada a quimioterapia adyuvante mostró resultados similares. La tasa de Insuficiencia ovárica prematura inducida por la quimioterapia fue 14.1% en pacientes que recibieron análogos de GnRH y 30.9% en el grupo control que solo recibió quimioterapia (OR 0.38, IC 95%, 0.26-0.57). El efecto protector de la administración de análogos de GnRH se observó independientemente de la edad de los pacientes al momento del tratamiento (incluidas las mayores de 40 años), el estado del receptor de estrógenos (incluidos aquellas con receptores de estrógenos positivos), el tipo y la duración de la quimioterapia. En términos de tasas de fertilidad, 37 y 20 pacientes tuvieron al menos un embarazo posterior al tratamiento en los grupos que recibieron análogos de GnRH y los que no recibieron, respectivamente (Razón de incidencias 1.83, IC 95%, 1.06 - 3.15). Además, la quimioterapia y el análogo de GnRH juntos no presentaron ningún impacto en la SLE (RR, 1.01; IC 95% 0.72-1.42) y una tendencia no significativa hacia una mejor SG (HR, 0.67; IC 95% 0.42-1.06) (120).

55. En pacientes con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con compromiso ganglionar  $\geq$  pN1, **se recomienda** quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte 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 (121). 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 (122,123)

56. 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 NICE) (Recomendación SIGN) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación AIOM) (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. (124)

57. 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 NICE) (Recomendación ASCO) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación AIOM) (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 (113). En pacientes que tiene indicado recibir quimioterapia y Tamoxifeno, la quimioterapia debe ser dada en primer lugar y posteriormente el Tamoxifeno (125). 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 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 (126). 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 foliculo 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 (127–129). 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 (130). 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)

58. 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 ESMO) (Recomendación AUGÉ) (Recomendación AIOM) (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 (131). 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 (132). 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 supervivencia global ( $p=0.005$ ) en pacientes con cáncer de mama temprano.

59. 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 (133). 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.

60. 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 NICE) (Recomendación SIGN) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación Alberta) (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 (134). 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 (135).

61. 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) (Recomendación ESMO) (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 (136). 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 (137).

62. 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 dá 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 (138).

63. 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 NICE) (Recomendación CCO) (Recomendación ESMO) (Recomendación GPC-Colombia) (Recomendación Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III ARNO 95, realizado en mujeres postmenopáusicas 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 (139).

64. 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 ASCO) (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 (140).

65. 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) (Recomendación CCO) (Recomendación Alberta) (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 (131). 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 (132). 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.

66. 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) (Recomendación GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III ATLAS evaluó 2894 mujeres pre y posmenopáusicas 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%) (141). 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.

67. 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 (142). 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 (143). 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 (144). 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 (144,145). 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 (146). 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 (131) (132). 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

68. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado  $\leq T3$  y  $N1$ , que alcanzaron respuesta completa clínica y radiológica **se recomienda** disección selectiva de axila o biopsia de ganglio centinela con resección de  $>3$  ganglios. **(Recomendación ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** 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 disección radical de axila (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 (147). En otro estudio prospectivo, multicéntrico SENTINA que incluyó mujeres con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante (QNA), comparó 4 brazos (A: paciente con ganglio clínicamente negativo, ganglio negativo por biopsia de ganglio centinela (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). (148) Por tanto, la BGC es un método confiable antes de la QNA, y después del tratamiento sistémico en casos selectos, 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.

69. 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) (Recomendación GPC-Colombia) (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 (149). 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 (150). 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%) (151). 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 (152). 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.

70. 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 (153,154). 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 (147).

71. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con biopsia de ganglio centinela positivo posterior a la neoadyuvancia (ypN+) y células aisladas, **se recomienda** disección radical de axila. **(Categoría 2A, 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 (57).

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

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

72. 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) (Recomendación, NICE) (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 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), 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 (67).

73. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, **se recomienda** tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia) (Fuerte 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%) (155). 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.

74. 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, 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 (69). 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 (156).

75. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina/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 (157).

76. 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 dupleta en la adyuvancia (158).

77. 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 (69).

78. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, que alcancen respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante **se recomienda** completar un año de Trastuzumab. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio HERA, un estudio fase 3, internacional, multicéntrico; en el cual se incluyeron 5102 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, quienes fueron enrolados en hospitales de 39 países, entre el 7 de diciembre del 2001 y 20 de junio del 2005. Luego de completar tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia), los pacientes fueron randomizado 1:1:1 a recibir Trastuzumab por 1 año (primera dosis a 8 mg/kg EV y luego 6 mg/kg cada 3 semanas) o por 2 años (con el mismo esquema) o al grupo de observación. El objetivo primario es sobrevida libre de enfermedad y un análisis en la población con intención a tratar. De las 5102 mujeres randomizadas en el estudio, 3 pacientes no se encontró evidencia de consentimiento informado para el estudio. Se realizó seguimiento a 5099 que es la población con intención a tratar, (1697 en el grupo de observación, 1702 en el grupo de 1 año de Trastuzumab y 1700 en el grupo de 2 años de Trastuzumab). Luego de un seguimiento de 11 años, el grupo randomizado que recibió Trastuzumab por 1 año redujo significativamente el riesgo de eventos en sobrevida de enfermedad (HR: 0.76, IC 95% 0.68-0.86) y muerte (0.74, 0.64-0.86) comparado con el grupo observación. El tratamiento con Trastuzumab por 2 años no mejoró los resultados de sobrevida libre de enfermedad comparado con el tratamiento por un año (HR: 1.02, IC 95% 0.89-1.17). La sobrevida libre de enfermedad estimada a 10 años fue de 63% para el grupo de observación, 69% para el grupo con Trastuzumab por 1 año y 69% para el grupo con 2 años con Trastuzumab. 884 (52%) pacientes asignados al grupo de observación hicieron crossover al grupo de Trastuzumab. La toxicidad cardiaca permanece baja en todos los grupos y ocurre en su mayoría en la fase de tratamiento. En conclusión, el tratamiento con 1 año de Trastuzumab luego de quimioterapia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo mejora significativamente la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo comparado con observación. El tratamiento con trastuzumab por 2 años no otorga ningún beneficio adicional (92).

79. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, que alcancen respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante con Trastuzumab/Pertuzumab **se recomienda** completar un año de Trastuzumab/Pertuzumab. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio APHINITY, un estudio placebo control, multicéntrico, internacional, a doble ciego, en el cual se incluyeron pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable con ganglio positivo o de alto riesgo con ganglios negativos, las cuales fueron randomizadas a recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia y Trastuzumab con Pertuzumab o placebo hasta completar 1 año. En la población del estudio, el 63% de los pacientes que fueron randomizados a recibir Pertuzumab (2400 pacientes) o Placebo (2405 pacientes) tuvieron ganglios positivos y 36% presentan receptores hormonales negativos. La recurrencia de enfermedad se presentó en 171 pacientes (7.1%) en el grupo de Pertuzumab y 210 pacientes (8.7%) en el grupo placebo (HR: 0.81; IC 95%: 0.66-1; p=0.045). La tasa sobrevida libre de enfermedad estimada a 3 años fue de 94.1% en el grupo de pertuzumab y 93.25 en el grupo placebo. En el cohorte de pacientes que presentaron ganglios positivos la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 92% en el grupo de pertuzumab y 90.2% en el grupo placebo (HR: 0.77; IC 95% 0.62-0.96; p=0.02). En el cohorte de pacientes con ganglios negativos la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 97.5% en el grupo de pertuzumab y 98.4% en el grupo placebo (HR: 1.13; IC

95% 0.68-1.86;  $p=0.64$ ). La muerte por falla cardíaca o la disfunción cardíaca fue infrecuente en ambos grupos. La diarrea grado 3 se presentó casi exclusivamente durante la adyuvancia con quimioterapia y fue más frecuente en el grupo de pertuzumab que en el grupo placebo (9.8% vs 3.7%). En conclusión, el pertuzumab mejora significativamente la tasa de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo cuando se agrega al trastuzumab y quimioterapia (93).

80. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, con enfermedad residual posterior al tratamiento neoadyuvante **se recomienda** completar 14 ciclos con Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1). **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio KATHERINE, un estudio fase 3, randomizado, multicéntrico, en donde incluyeron pacientes con cáncer de mama en quienes se encontró enfermedad residual en la mama o la axila en la cirugía luego de recibir tratamiento neoadyuvante con taxanos (con o sin antraciclinas) y Trastuzumab. Los pacientes fueron randomizados a recibir TDM-1 o Trastuzumab por 14 ciclos. El objetivo primario fue supervivencia libre de enfermedad (definida como libre de recurrencia de enfermedad en la mama ipsilateral, recurrencia locorregional ipsilateral, de cáncer de mama contralateral, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa). Se incluyeron 1486 pacientes las cuales fueron randomizadas, 743 en el grupo de TDM-1 y 743 en el grupo de Trastuzumab. La recurrencia de enfermedad o muerte ocurrió en 91 pacientes del grupo de TDM-1 (12.2%) y 165 pacientes en el grupo de Trastuzumab (22.2%). El porcentaje estimado de pacientes en quienes estuvieron libres de enfermedad a 3 años fue de 88.3% en el grupo de TDM-1 y 77% en el grupo de Trastuzumab. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mejor en el grupo de TDM-1, que en el grupo de Trastuzumab (HR: 0.50, IC 95% 0.39-0.64;  $p<0.001$ ). Las recurrencias a distancia como el primer evento de enfermedad invasiva ocurrieron en el 10.5% de los pacientes en el grupo de TDM-1 y 15.9% en el grupo de Trastuzumab. La seguridad de la información fue consistente con el perfil de seguridad de TDM-1, con mayor número de eventos adversos asociados a TDM-1 que con Trastuzumab solo. En conclusión, entre las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, en quienes presentaron enfermedad residual post neoadyuvancia, el riesgo de recurrencia de enfermedad o muerte fue 50% menor con adyuvancia con TDM-1 que con Trastuzumab solo ((159,160).

81. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 positivo con enfermedad residual posterior a neoadyuvancia **se recomienda** continuar tratamiento extendido con Neratinib, luego de Trastuzumab. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación ASCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio ExteNET, un estudio fase 3, doble ciego, randomizado, placebo control, multicéntrico, internacional, en el cual se incluyeron pacientes con cáncer de mama EC II-IIIc, postoperadas quienes recibieron tratamiento neoadyuvante y adyuvante con quimioterapia y Trastuzumab completo, que no presentaban evidencia de enfermedad recurrente o enfermedad metastásica al entrar al estudio. Las pacientes fueron randomizadas a recibir 1 año de Neratinib versus placebo. El objetivo primario a 5 años fue supervivencia libre de enfermedad, análisis por intención a tratar. Se reclutaron 2840 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, luego de un seguimiento de 5.2 años, los pacientes en el grupo de Neratinib presentaban significativamente menos eventos en supervivencia libre de enfermedad que el grupo con placebo (116 vs 163 eventos; HR 0.73; IC 95% 0.57-0.92,  $p=0.0083$ ). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 90.2% (IC 95% 88.3-91.8%) en el grupo de Neratinib y 87.7% (85.7-89.4) en el grupo de placebo. La diarrea fue el evento adverso más común en el grupo de Neratinib en comparación con el grupo de placebo. Eventos adversos serios ocurrió en 103 (7%) mujeres en el grupo de Neratinib y 85 (6%) en el grupo de placebo. No hay evidencia de toxicidad prolongada o consecuencias a largo plazo por la diarrea relacionada con el tratamiento con Neratinib comparada con el grupo placebo. En conclusión, a 5 años de seguimiento, 1 año de tratamiento adyuvante extendido con

Neratinib luego de quimioterapia y Trastuzumab, reduce significativamente la proporción de recurrencia clínicamente relevante por cáncer de mama (recurrencias que conducen a muerte, recurrencias locorregionales o a distancia fuera de la mama), sin incrementar la toxicidad a largo plazo (159).

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

82. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento neoadyuvante Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio NSABP B-18 fue diseñado para determinar si 4 ciclos de Doxorrubicina 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 (161).

83. En pacientes menores de 50 años en buen estado funcional con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se recomienda** tratamiento neoadyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel a dosis densa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Para aclarar los beneficios y riesgos relativos de la quimioterapia con dosis densas y quimioterapia estándar cáncer de mama, se realizó un metaanálisis de estudios en donde se comparó tratamiento de quimioterapia cada 2 semanas vs cada 3 semanas, y otro comparando quimioterapia con antraciclinas y taxanos de manera secuencial vs concurrente. El objetivo primario fue de recurrencia y mortalidad de cáncer de mama. Se identificaron 33 estudios de los cuales 26 eran relevantes. Se encontraron 37298 pacientes (93%) de 40070, los cuales fueron randomizados. La mayoría de las pacientes eran menores de 70 años y presentaban ganglios positivos. Al combinar la data de los 26 estudios, se observaron menores recurrencias con dosis densas que con tratamiento estándar (recurrencia a 10 años 28.0% vs 31.4%; RR 0.86, IC 95% 0.82–0.89;  $p < 0.0001$ ). La mortalidad de cáncer de mama a 10 años también fue menor (18.9% vs 21.3%; RR 0.87, IC 95% 0.83–0.92;  $p < 0.0001$ ), así como todas las causas de muerte con dosis densas (22.1% vs 24.8%; RR 0.87, IC 95% CI 0.83–0.91;  $p < 0.0001$ ). La reducción proporcional de las recurrencias con quimioterapia a dosis densas fue similar y altamente significativa ( $p < 0.0001$ ), en pacientes con receptores hormonales positivos tanto como en negativos, y no difiere significativamente con otras características del tumor. El incremento con dosis densas de la quimioterapia adyuvante acortando el intervalo entre cada ciclo o indicando tratamiento concurrente, reduce moderadamente el riesgo de recurrencia y mortalidad a 10 años de cáncer de mama (162).

84. 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 (163).

85. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina/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 Doxorubicina 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: Doxorubicina (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 (164).

86. 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 Epirubicina 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 Epirubicina y Ciclofosfamida (165).

87. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, **se sugiere** tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Doxorubicina/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 Doxorubicina 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 (166).

88. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales negativos HER2 negativo con enfermedad residual posterior al tratamiento neoadyuvante **se recomienda** Capecitabina por 8 cursos luego de la cirugía. (**Categoría 2A, NCCN**) (**Recomendación ASCO**) (**Recomendación Alberta**) (**Fuerte a favor**)

**Resumen de la evidencia:** En el estudio CREATE-X, un estudio fase 3 multicéntrico randomizado, que fue diseñado para evaluar la eficacia, y seguridad de capecitabina adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que presentaron enfermedad residual luego de recibir tratamiento neoadyuvante con esquemas de quimioterapia en base de antraciclinas, taxanos o ambos. Se asignaron 910 pacientes con enfermedad residual invasiva luego de recibir tratamiento neoadyuvante a recibir tratamiento post quirúrgico estándar (radioterapia y tratamiento hormonal según sea el caso) asociado a capecitabina o no asociado a capecitabina (grupo control). El objetivo primario fue la sobrevida libre de enfermedad. Los objetivos secundarios incluyeron sobrevida global. Los resultados en el análisis interno mostró que se llegó al objetivo primario, por lo que el estudio fue terminado. En el análisis final mostró que la sobrevida libre de enfermedad fue mayor en el grupo de capecitabina que en el grupo control (74.1% vs 67.6% de los pacientes estuvieron vivos y libres de recurrencia o segundo cáncer a 5 años; HR: 0.7; IC 95% 0.53-0.92; p=0.01). La sobrevida global fue mayor en el grupo de capecitabina que en el grupo control (89.2% vs 83.6% de los pacientes estuvieron vivos a 5 años; HR: 0.53; IC 95% 0.39-0.9; p=0.01). En relación a los pacientes con cáncer de mama triple negativo, la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue de 69.8% en el grupo de capecitabina versus 56.1% en el grupo control (HR: 0.58; IC 95% 0.39-0.87), y la tasa de sobrevida global fue de 78.8% y 70.3% (HR: 0.52, IC 95% 0.3-0.9). La reacción adversa más común a la capecitabina fue el síndrome mano-pie y ocurrió en 73.4% de los pacientes. En conclusión, Luego del tratamiento estándar de neoadyuvancia con esquemas basados en antraciclinas o taxanos o ambos, la adición de capecitabina adyuvante es eficaz y segura en prolongar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en los pacientes con cáncer de mama HER2 negativos quienes presentaron enfermedad residual invasiva en estudios patológicos (167).

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

89. 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 2A, NCCN**) (**Recomendación, NICE**) (**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 (168). 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 (169). 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 (170).

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

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

90. 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. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación CCO) (Recomendación ASCO) (Recomendación ASCO-ASTRO-SSO) (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,  $p = 0.74$ ) (171). La radioterapia postmastectomía (RTPM) en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo reduce la recurrencia locoregional 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 locoregional 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) (77).

91. 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 axilar 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 cáncer 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 (70).

92. 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, NICE) (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 (171,172). 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%) (173) .

## D. Cáncer de mama metastásico o recurrente

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

93. 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 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 (174).

94. En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, **se recomienda** mastectomía con reestadiaje axilar. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En dos estudios europeos randomizados el EORTC 10801 y el DBCG-82TM, los cuales investigaron y compararon el pronóstico en términos de sobrevida global, y del tiempo a la siguiente recurrencia, luego del tratamiento de las recurrencias loco-regionales en pacientes a quienes se les había realizado mastectomía o cirugía conservadora por cáncer de mama. Se incluyeron 1807 pacientes con cáncer de mama estadio clínico I y II quienes fueron randomizados a mastectomía o cirugía de conservación entre 1980-1989. Todos los pacientes con recurrencia loco-regional en este estudio fueron analizados para sobrevida y tiempo para la subsiguiente recurrencia luego de tratamiento de rescate (Mastectomía ± RT, escisión ± RT, cirugía mayor ± RT, escisión sola, quimioterapia sola, Radioterapia sola). De estos, solo 133 pacientes presentaron recurrencia loco-regional, la mayoría dentro de los primeros 5 años del tratamiento inicial. Se realizó un análisis uni y multivariado de las variables relacionadas al tumor original y a la recurrencia para la significancia pronóstica de la sobrevida y tiempo a la subsiguiente recurrencia. Luego del tratamiento de rescate a las recurrencias loco-regionales las curvas de sobrevida y de control loco-regional fueron similares. La tasa de sobrevida a 5 años fue de 58% y 59% y la tasa de control local a 5 años fue de 62% y 63%, respectivamente. En el análisis multivariado, la categoría de pN ( $p=0.03$ ), pT ( $p=0.01$ ) e invasión vascular ( $p=0.02$ ) del tumor primario fueron los únicos factores pronósticos independientes para sobrevida, sin embargo, la extensión de la recurrencia loco-regional ( $p>0.001$ ), el intervalo  $< 2$  años ( $p<0.002$ ) y pN(+) en el tratamiento primario ( $p=0.004$ ) fueron factores predictivos con significancia para tiempo a la subsecuente recurrencia. El tratamiento al primario (mastectomía o cirugía de conservación) no tuvo ningún impacto pronóstico. Se concluye que la sobrevida y el tiempo a la subsiguiente recurrencia luego del tratamiento de una recurrencia loco-regional temprana fueron similares en estos dos estudios randomizados. Esto sugiere que una recurrencia locoregional temprana sugiere una agresividad biológica del tumor y un pobre pronóstico, donde el tratamiento loco-regional solo cura a un limitado número de pacientes (175). En un estudio retrospectivo de la base de datos del instituto del cáncer del Moffitt se analizaron pacientes con cáncer de mama, a las cuales se les repitió la biopsia de ganglio centinela entre Abril de 1994 a Diciembre del 2006 en las cuales presentaban recurrencia o un segundo primario mamario. De estos, 56 pacientes se les realizó una segunda biopsia del ganglio centinela en la axila ipsilateral, con un promedio de 42.6 meses luego de la primera biopsia de ganglio centinela. El remapeo de los ganglios centinelas fue exitoso en 45 de los 56 (80.4%) pacientes. De los 45 pacientes exitosamente remapeados, 36 (80%) presentaron ganglios negativos y se evitó la disección radical de axila. En solo 1 paciente (2.2%) se identificó el ganglio fuera de la axila ipsilateral. A los 26 meses de seguimiento de la segunda biopsia de ganglio centinela, no se presentó recurrencia axilar y solo 1 muerte. Los resultados demuestran que el remapeo del ganglio centinela en pacientes con recurrencia ipsilateral o un nuevo primario de mama luego de biopsia de ganglio centinela se puede lograr con un éxito del 80.4% de pacientes. De todos ellos, el 80% se evitó la disección radical de axila (176).

95. En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, **se sugiere** cirugía conservadora con reestadiaje axilar. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En dos estudios europeos randomizados el EORTC 10801 y el DBCG-82TM, los cuales investigaron y compararon el pronóstico en términos de sobrevida global, y del tiempo a la siguiente recurrencia, luego del tratamiento de las recurrencias loco-regionales en pacientes a quienes se les había realizado mastectomía o cirugía conservadora por cáncer de mama. Se incluyeron 1807 pacientes con cáncer de mama estadio clínico I y II quienes fueron randomizados a mastectomía o cirugía de conservación entre 1980-1989. Todos los pacientes con recurrencia loco-regional en este estudio fueron analizados para sobrevida y tiempo para la subsiguiente recurrencia luego de tratamiento de rescate (Mastectomía ± RT, escisión ± RT, cirugía mayor ± RT, escisión sola, quimioterapia sola,

Radioterapia sola). De estos, solo 133 pacientes presentaron recurrencia loco-regional, la mayoría dentro de los primeros 5 años del tratamiento inicial. Se realizó un análisis uni y multivariado de las variables relacionadas al tumor original y a la recurrencia para la significancia pronóstica de la sobrevida y tiempo a la subsiguiente recurrencia. Luego del tratamiento de rescate a las recurrencias loco-regionales las curvas de sobrevida y de control loco-regional fueron similares. La tasa de sobrevida a 5 años fue de 58% y 59% y la tasa de control local a 5 años fue de 62% y 63%, respectivamente. En el análisis multivariado, la categoría de pN ( $p=0.03$ ), pT ( $p=0.01$ ) e invasión vascular ( $p=0.02$ ) del tumor primario fueron los únicos factores pronósticos independientes para sobrevida, sin embargo, la extensión de la recurrencia loco-regional ( $p>0.001$ ), el intervalo  $< 2$  años ( $p<0.002$ ) y pN(+) en el tratamiento primario ( $p=0.004$ ) fueron factores predictivos con significancia para tiempo a la subsecuente recurrencia. El tratamiento al primario (mastectomía o cirugía de conservación) no tuvo ningún impacto pronóstico. Se concluye que la sobrevida y el tiempo a la subsiguiente recurrencia luego del tratamiento de una recurrencia loco-regional temprana fueron similares en estos dos estudios randomizados. Esto sugiere que una recurrencia locoregional temprana sugiere una agresividad biológica del tumor y un pobre pronóstico, donde el tratamiento loco-regional solo cura a un limitado número de pacientes (175). En un estudio retrospectivo de la base de datos del instituto del cáncer del Moffitt se analizaron pacientes con cáncer de mama, a las cuales se les repitió la biopsia de ganglio centinela entre Abril de 1994 a Diciembre del 2006 en las cuales presentaban recurrencia o un segundo primario mamario. De estos, 56 pacientes se les realizó una segunda biopsia del ganglio centinela en la axila ipsilateral, con un promedio de 42.6 meses luego de la primera biopsia de ganglio centinela. El remapeo de los ganglios centinelas fue exitoso en 45 de los 56 (80.4%) pacientes. De los 45 pacientes exitosamente remapeados, 36 (80%) presentaron ganglios negativos y se evitó la disección radical de axila. En solo 1 paciente (2.2%) se identificó el ganglio fuera de la axila ipsilateral. A los 26 meses de seguimiento de la segunda biopsia de ganglio centinela, no se presentó recurrencia axilar y solo 1 muerte. Los resultados demuestran que el remapeo del ganglio centinela en pacientes con recurrencia ipsilateral o un nuevo primario de mama luego de biopsia de ganglio centinela se puede lograr con un éxito del 80.4% de pacientes. De todos ellos, el 80% se evito la disección radical de axila (176).

96. 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 locoregional. 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 locoregional definida como la ausencia de recurrencia a nivel de la mama o pared torácica luego de una mastectomía varía entre 48 a 95% (177–180). 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% (181–188).

97. En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía (mastectomía o cirugía conservadora) y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia regional **se recomienda** disección radical de axila o exéresis de recurrencia con o sin radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En dos estudios europeos randomizados el EORTC 10801 y el DBCG-82TM, los cuales investigaron y compararon el pronóstico en términos de sobrevida global, y del tiempo a la siguiente recurrencia, luego del tratamiento de las recurrencias loco-regionales en pacientes a quienes se les había realizado mastectomía o cirugía conservadora por cáncer de mama. Se incluyeron 1807 pacientes con cáncer de mama estadio clínico I y II quienes fueron randomizados a mastectomía o cirugía de conservación entre 1980-1989. Todos los pacientes con recurrencia loco-regional en este estudio fueron analizados para sobrevida y tiempo para la subsiguiente recurrencia luego de tratamiento de rescate (Mastectomía ± RT, escisión ± RT, cirugía mayor ± RT, escisión sola, quimioterapia sola, Radioterapia sola). De estos, solo 133 pacientes presentaron recurrencia loco-regional, la mayoría dentro de los primeros 5 años del tratamiento inicial. Se realizó un análisis uni y multivariado de las variables relacionadas al tumor original y a la recurrencia para la significancia pronóstica de la sobrevida y tiempo a la subsiguiente recurrencia. Luego del tratamiento de rescate a las recurrencias loco-regionales las curvas de sobrevida y de control loco-regional fueron similares. La tasa de sobrevida a 5 años fue de 58% y 59% y la tasa de control local a 5 años fue de 62% y 63%, respectivamente. En el análisis multivariado, la categoría de pN ( $p=0.03$ ), pT ( $p=0.01$ ) e invasión vascular ( $p=0.02$ ) del tumor primario fueron los únicos factores pronósticos independientes para sobrevida, sin embargo, la extensión de la recurrencia loco-regional ( $p>0.001$ ), el intervalo  $< 2$  años ( $p<0.002$ ) y pN(+) en el tratamiento primario ( $p=0.004$ ) fueron factores predictivos con significancia para tiempo a la subsecuente recurrencia. El tratamiento al primario (mastectomía o cirugía de conservación) no tuvo ningún impacto pronóstico. Se concluye que la sobrevida y el tiempo a la subsiguiente recurrencia luego del tratamiento de una recurrencia loco-regional temprana fueron similares en estos dos estudios randomizados. Esto sugiere que una recurrencia locoregional temprana sugiere una agresividad biológica del tumor y un pobre pronóstico, donde el tratamiento loco-regional solo cura a un limitado número de pacientes (175).

98. 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 (189).

99. En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, **se sugiere** manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. **(Recomendación ASCO) (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 metastasectomía 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 metastasectomía, la mediana de supervivencia fue de 35 meses con una SG a los 15 años del 18% (173,190). Aunque la evidencia no es concluyente sobre su valor terapéutico, la metastasectomía 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 (191). 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 supervivencia a largo plazo favorable. Una revisión narrativa de la literatura expone el papel de la radioterapia en el cáncer de mama oligometastásico (191,192). 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 (193). 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 (194). 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% (195).

100. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente con respuesta al tratamiento o enfermedad estable **se sugiere** resección del tumor primario. **(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo, donde se utilizó la base de datos de registro del cáncer de Geneva, se recolectó información de 300 pacientes con cáncer de mama metastásico, entre 1977 y 1996. Se compararon los riesgos de mortalidad entre los pacientes quienes tuvieron cirugía del primario y los pacientes que no, y se ajustó este riesgo para otros factores pronósticos. De las mujeres que tuvieron escisión completa del primario con márgenes quirúrgicos negativos tuvieron un 40% de reducción de riesgo de muerte por cáncer de mama (HR multiajustado: 0.6; IC 95% 0.4-1) en comparación con las mujeres a las cuales no se les realizó ningún tratamiento quirúrgico (p=0.049). La reducción de mortalidad no fue significativamente diferente entre los diferentes sitios de metástasis, pero en el análisis estratificado el efecto fue particularmente evidente en mujeres con solo metástasis ósea (HR: 0.2; IC 95% 0.1-0.4; p=0.001). La supervivencia de las mujeres quienes tuvieron cirugía, pero con márgenes quirúrgicos positivos no fue diferente de las mujeres que no tuvieron cirugía. En conclusión, según este estudio, la escisión del tumor primario mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama metastásicos al diagnóstico, en particular los que presentan metástasis ósea (196). Hay otros estudios que muestran beneficio como que otros estudios en los que no hay beneficio. No hay estudio prospectivo respecto a este tema, por lo que la necesidad de estos estudios para conocer el beneficio y riesgo de tratamientos locales en pacientes metastásicos es necesario.

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

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

101. 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) (Recomendación GPC-Colombia) (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 (197).

102. 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 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> 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 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> 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 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> 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. (198)

103. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, **se sugiere** Ado-Trastuzumab emtansine (T-DM1) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia) (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 (199).

104. 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. (200)

105. 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, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III de Cancer and Leukemia Group B protocolo 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) (201). 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.

106. 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 sobrevida 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. (202)

107. 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) (Recomendación GPC-Colombia) (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) (203).

108. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, **se recomienda** Ado-Trastuzumab emtansine (T-DM1) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia) (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 sobrevida 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, eritrodisestesia palmo plantar y vómitos. Las toxicidades graves más comunes asociadas con T-DM1 fueron trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas. (204) 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 emtansine (T-DM1).

109. 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 relacionadas al tratamiento (205). 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 1<sup>o</sup> línea para enfermedad metastásica, también se encontraron tasas de respuesta alta en pacientes tratados con este esquema en 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> línea. Además, la SG fue mejor en las pacientes que recibieron Trastuzumab y Capecitabina como 1<sup>o</sup> línea de tratamiento comparado con los que lo recibieron en 2<sup>o</sup> o 3<sup>o</sup> línea (206).

110. 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) (Recomendación GPC-Colombia) (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) (207)

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

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

**Resumen de la evidencia:** Las antraciclina 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 antraciclina. 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 antraciclina 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 doxorubicina liposomal se asoció con una mayor tasa de eritrodismatesia palmo-plantar, estomatitis y mucositis (208).

112. 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, NICE) (Recomendación, CCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia) (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 antraciclina, 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 (209). 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 (210). 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 Nab-paclitaxel vs. Paclitaxel con respecto a toxicidad neuropática (27 vs. 18%) y hematológica (55 vs. 22%) (211).

113. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia) (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 (212). Un estudio de fase II que incluyó 309 mujeres posmenopáusicas 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  $\frac{3}{4}$  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) (213).

114. 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%) (214)

115. 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 (215).

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

**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 (216) (217). Ixabepilone es un epotilone que tiene actividad en pacientes resistentes a taxanos, antraciclina y capecitabina, en monoterapia la Ixabepilone (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. (218). Algunos datos sugieren que la Ixabepilone puede tener menos actividad en comparación con los taxanos, aunque puede ser mejor tolerada (219). Su utilidad tras múltiples líneas de tratamiento, a menudo, está limitada por sus toxicidades de neuropatía, anemia y fatiga, sin embargo, Ixabepilone cruza la barrera hematoencefálica y por ende puede ser una opción de tratamiento en pacientes con compromiso del sistema nervioso central (220).

117. 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 antraciclina 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 Doxorrubicina 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 Doxorrubicina y Docetaxel (221).

118. 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 (222).

119. 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 asignaron 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 supervivencia para ambos grupos fue 20 meses, las toxicidades hematológicas y gastrointestinales fueron mayores en el grupo tratado con dosis altas de quimioterapia (223).

120. 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 supervivencia no observó diferencias entre EP y EC (224).

121. 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 randomizadas 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. (225)

122. En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, **se recomienda** Capecitabina/Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación GPC-Colombia) (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%) (226).

123. 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) (Recomendación GPC-Colombia) (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 (227). 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. (228)

124. 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 (229).

125. En paciente con cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales negativos HER2 negativo y PD-L1 positivo (ventana SP142), **se recomienda** primera línea de tratamiento con Atezolizumab/Nab-paclitaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio IMpassion130, se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo, no tratadas, las cuales fueron randomizadas en una relación 1:1 a recibir tratamiento con atezolizumab con Nab-paclitaxel o placebo con Nab-paclitaxel, los pacientes continuaron con este tratamiento hasta progresión de la enfermedad o hasta presentar alguna reacción adversa inaceptable. Los factores de estratificación fueron el tratamiento neoadyuvante o adyuvante con taxanos, la presencia o ausencia de metástasis hepáticas y la presencia de expresión de PD-L1 (positivo o negativo). Los dos objetivos primarios fueron la progresión libre de enfermedad (en la población a tratar y en el subgrupo con PD-L1 positivo) y la sobrevida global. En cada grupo se incluyeron 451 pacientes (media de seguimiento: 12.9 meses). En el análisis de intención a tratar, la sobrevida libre de progresión fue de 7.2 meses con atezolizumab y Nab-paclitaxel, en comparación a 5.5 meses con placebo y Nab-paclitaxel (HR: 0.80; IC 95%: 0.69-0.92; p=0.002); en relación a los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 positivos sobrevida libre de progresión media fue de 7.5 meses y de 5 meses, respectivamente (HR: 0.62; IC 95% 0.49-0.78; p<0.001). En el análisis de intención a tratar, la sobrevida global media fue de 21.3 meses con atezolizumab y Nab-paclitaxel y 17.6 meses con placebo y Nab-paclitaxel (HR: 0.84; IC 95% 0.69-1.02; p=0.08); en relación a los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 la sobrevida global media fue de 25 meses y 15.5 meses, respectivamente (HR: 0.62; IC 95% 0.45-0.86). No se observaron nuevos eventos adversos. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento se presentaron en el 15.9% de los pacientes que recibieron atezolizumab con Nab-paclitaxel y en 8.2% de quienes recibieron placebo con Nab-paclitaxel. En conclusión, el atezolizumab con Nab-paclitaxel prolonga la sobrevida libre de progresión en los pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo, en ambos subgrupos, en la población con intención a tratar y en los pacientes que presentan tumor con expresión positiva a PD-L1. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de cada droga (230).

126. En paciente con cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales negativos HER2 negativo y BRCA 1/2 mutado, **se recomienda** segunda o tercera línea de tratamiento con Olaparib como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El Olaparib y el Talazoparib son inhibidores poli (adenosina difosfato-ribosa) que tienen una prometedor actividad antitumoral en pacientes con cáncer de mama metastásico y con mutación de BRCA de línea germinal. En el estudio OlimpiAD, un estudio fase 3 en el que se comparó el tratamiento con Olaparib con la terapia estándar

en pacientes con la mutación de BRCA de línea germinal y sobreexpresión de HER2 negativa, en pacientes con cáncer de mama metastásico en quienes recibieron no más de 2 líneas de tratamiento con quimioterapia para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron randomizados en una relación de 2-1, a recibir tratamiento con Olaparib en tabletas (300mg cada 12 horas) o terapia estándar con agente único de quimioterapia a elección por médico tratante (Capecitabina, Eribulina o Vinorelbine en ciclos de 21 días). El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión, la cual fue evaluada por una central revisora independiente y fue analizada en base a población con intención a tratar. De los 302 pacientes que fueron randomizados, 205 fueron asignados a recibir Olaparib y 97 fueron asignados a recibir tratamiento estándar. La sobrevida libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de Olaparib que en el grupo estándar (7 meses versus 4.2 meses; HR 0.58; IC 95%: 0.43-0.8;  $p < 0.001$ ). La tasa de respuesta fue de 59.9% en el grupo de Olaparib y de 28.8% en el grupo de terapia estándar. Al 64% de madurez de información, la sobrevida global media fue de 19.3 meses con Olaparib versus 17.1 meses con terapia estándar (HR 0.9; IC 95% 0.66-1.23;  $p = 0.513$ ), la mediana de seguimiento fue de 25.3 y 26.3 meses, respectivamente. La tasa de reacciones adversas de grado 3 o mayores, se presentaron 36.6% en el grupo de Olaparib y 50.5% en el grupo de terapia estándar, y la tasa de suspensión de tratamiento debido a toxicidad fue de 4.9% y 7.7%, respectivamente. En conclusión, en los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 no sobreexpresado y mutación de BRCA de línea germinal, el tratamiento con Olaparib otorga un beneficio sobre la terapia estándar, en 2.8 meses más de sobrevida libre de progresión media y una disminución de 42% en el riesgo de progresión de enfermedad con Olaparib que con terapia estándar (231,232).

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

127. 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 Buserelina 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. (233,234) Por otra parte, pequeños estudios han sugerido que la adición de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) a un inhibidor de la aromatasas es tan eficaz en las mujeres premenopáusicas como un IA es en mujeres posmenopáusicas (235) (236). La supresión ovárica también permite a las mujeres premenopáusicas aprovechar la adición de agentes selectivos que se han evaluado en el contexto posmenopáusico, 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.

128. 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, AUGE) (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 fue 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 (237).

129. 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 1, 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. (238)

130. 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 NICE) (Recomendación, CCO) (Recomendación ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación GPC-Colombia) (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 mejora de la SG en comparación con Tamoxifeno (HR 0.89) y con otras terapias endocrinas (HR 0.87) (239). 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 (240,241). 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) (242). 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.

131. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin crisis visceral y no expuesta a terapia endocrina, **se recomienda** Fulvestrant como una opción de manejo. **(Categoría**

**2A, NCCN) (Recomendación, CCO) (Recomendación, ASCO) (Recomendación GPC-Colombia) (Fuerte 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. (243,244). 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) (245)(246,247)(245). En el Ensayo FACT la combinación de Fulvestrant y Anastrozol comparado con Anastrozol solo fue similar en cuanto a los resultados de sobrevida. 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). (246,247) 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 hubo 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.

132. En pacientes posmenopaúsicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin crisis visceral y no expuesta a terapia endocrina, **se recomienda** primera línea de tratamiento con Ribociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio MONALEESA 3, un estudio fase 3, doble ciego multicéntrico, internacional, en quien se incluyó pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo en quienes recibieron o no recibieron tratamiento de primera línea con tratamiento hormonal. Los pacientes fueron randomizados en razón de 2 a 1 a Fulvestrant con Ribociclib versus Fulvestrant con placebo. El objetivo primario del estudio fue de sobrevida libre de progresión y los objetivos secundarios incluyen sobrevida global, tasa de respuesta objetiva y seguridad. Un total de 484 pacientes fueron asignadas a recibir Ribociclib con Fulvestrant y 242 fueron asignadas a recibir Fulvestrant con placebo. Con una media de seguimiento de 39.4 meses, la SLP media en los pacientes que recibieron Ribociclib con Fulvestrant fue de 33.6 meses comparada con 19.2 meses en los pacientes que recibieron Fulvestrant con placebo (HR: 0.546; IC 95% 0.415-0.718). La sobrevida global a favor de Ribociclib con Fulvestrant fue estadísticamente significativa sobre Fulvestrant con placebo (media, No alcanzada vs 40 meses; HR: 0.724; IC 95% 0.568-0.924; p=0.00455). El beneficio de sobrevida global fue a favor de Ribociclib/Fulvestrant en todos los subgrupos. El tiempo a la progresión en la siguiente terapia de tratamiento o muerte fue también mayor con Ribociclib con Fulvestrant versus Fulvestrant con placebo (39.8 vs 29.4 meses; HR 0.670; IC 95% 0.542-0.830). En conclusión, la sobrevida global en los pacientes que recibieron Fulvestrant con Ribociclib fue mayor que los pacientes con Fulvestrant con placebo. La SLP reportada con Ribociclib, es la de mayor tiempo reportada en un estudio fase 3 en pacientes con cáncer de mama avanzada con receptores hormonales positivos y HER2 negativo.

133. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, **se recomienda** Palbociclib o Ribociclib/Letrozol 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 (248). 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 (249). 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 (250).

134. 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 (251,252), (253), (254), 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 (255). 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%,(256) 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.

135. 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) (Recomendación GPC-Colombia) (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 viceverso, 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  $\geq 6$  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 (257).

136. 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 altas 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. (258)

137. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos HER2 negativo y refractario a Letrozol o Anastrozol, **se recomienda** Everolimus/Exemestano como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación ASCO) (Recomendación, GEICAM) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Previamente al desarrollo de la evidencia, se definirá Refractariedad a Inhibidores de Aromatasa de la siguiente manera: Progresión de enfermedad durante o dentro de los 12 meses luego de adyuvancia, o progresión de enfermedad durante o dentro de 1 mes luego del tratamiento en enfermedad metastásica. 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 (259).

138. En pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivos HER2 negativo con cáncer de mama metastásico o recurrente refractario a Letrozol o Anastrozol, **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.(260). 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.

139. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina y resistencia a Anastrozol o Letrozol, **se sugiere** Everolimus/Fulvestrant como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Recomendación ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio PrE0102, un estudio randomizado, fase 2, placebo control, se incluyeron 131 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, resistentes a inhibidor de aromatasa. Los pacientes fueron randomizados a recibir Fulvestrant (500 mg día 1 y día 15 del primer ciclo y luego día 1 del ciclo 2 y subsiguientes) con Everolimus o placebo. El estudio fue diseñado para tener 90% de poder para detectar un 70% de mejora en sobrevida libre de progresión de 5.4 meses a 9.2 meses. Los objetivos secundarios incluyeron tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico (respuesta o enfermedad estable por lo menos de 24 semanas). No se utilizaron colutorios profilácticos en base a corticoides. La adición de Everolimus al tratamiento con Fulvestrant mejoró la sobrevida libre de progresión de 5.3 meses a 10.3 meses (HR 0.61. IC 95% 0.40-0.92, con una p=0.2), indicando que el objetivo primario del estudio se cumplió. Las tasas de respuesta objetiva fueron similares (18.2% vs 12.3%, p=0.47), pero la tasa de beneficio clínico fue significativamente mayor en el brazo de Everolimus (63.6% vs 41.5%; p=0.01). Los eventos adversos en todos los grados ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de Everolimus, incluyendo mucositis oral (53%vs 12%), fatiga (42% vs 22%), rash (38% vs 5%), anemia (31% vs 6%), diarrea (23% vs 8%), hiperglicemia (19% vs 5%), hipertrigliceridemia (17% vs 3%) y neumonitis (17% vs 0%), sin embargo los eventos adversos grado 3 y 4 fueron infrecuentes. En conclusión, el Everolimus mejora la eficacia del Fulvestrant en las pacientes con cáncer de mama metastásicas con receptores hormonales positivas, con resistencia al tratamiento con inhibidores de aromatasa (261).

140. 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) (Punto de buena práctica)**

**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 metronómico u hormonoterapia (Inhibidor de aromatasa, 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

(262). 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 (263).

141. 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** Acetato de megestrol o Etinilestradiol como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)**

**Resumen de la evidencia:** El Acetato de megestrol y el Acetato de Medroxiprogesterona son agentes progestágenos 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 flashing, sudoración y temblores. Los síntomas cushinoides 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 (264). 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 (265). 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 suspendió el tratamiento. (266) 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. (264)

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

142. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, **se sugiere** Pertuzumab/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasa 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 (267).

143. 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. (268)

144. 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, ASCO) (Recomendación, GEICAM) (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 (269).

145. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, **se recomienda** Lapatinib/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En el estudio ALTERNATIVE, estudio fase 3, randomizado de tres brazos, de una sola institución, se incluyeron pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásicos o recurrentes con receptores hormonales positivos y HER-2 sobreexpresado que habían recibido previamente tratamiento hormonal y Trastuzumab con quimioterapia. Los pacientes fueron randomizados a recibir Lapatinib, Trastuzumab y inhibidor de aromatasa (brazo A) o Trastuzumab con inhibidor de aromatasa (brazo B) o Lapatinib con inhibidor de aromatasa (brazo C). Los pacientes en quienes la intención de tratamiento era quimioterapia fueron excluidos. El objetivo primario fue sobrevida libre de progresión con Lapatinib, Trastuzumab e inhibidor de aromatasa versus Trastuzumab con inhibidor de aromatasa. Los objetivos secundarios fueron sobrevida libre de progresión (entre los otros brazos), sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico y

seguridad. Se incluyeron 355 pacientes, 120 pacientes en el brazo A, 117 en el brazo B y 118 en el brazo C. Las características de los pacientes fueron balanceadas en los tres brazos. El estudio cumplió con su objetivo primario, se observó una mayor sobrevida libre de progresión en el brazo de Lapatinib con Trastuzumab y inhibidor de aromataasa versus el brazo de inhibidor de aromataasa y Trastuzumab (SLP media 11 vs 5.7 meses; HR: 0.62; CI 95% 0.45-0.88; p=0.0064). El beneficio de SLP fue consistente en los diferentes subgrupos predefinidos. La tasa de respuesta objetiva, la tasa de beneficio clínico y sobrevida global también fueron favorables para el brazo de Lapatinib, inhibidor de aromataasa y Trastuzumab. La SLP media de Lapatinib con inhibidor de aromataasa versus Trastuzumab con inhibidor de aromataasa fue de 8.3 versus 5.7 meses (HR: 0.71; CI 95% 0.51-0.98; p=0.0361). Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, rash, náuseas y paroniquia, siendo siempre mayor en el brazo A. En conclusión, el bloqueo dual del HER-2 con Lapatinib y Trastuzumab e inhibidor de aromataasa mostró un mayor beneficio de SLP versus Trastuzumab con inhibidor de aromataasa en pacientes con cáncer de mama con HER2 positivo y receptores hormonales positivos metastásicos. Esta combinación ofrece un tratamiento alternativo con eficiencia y seguridad en esta población de pacientes (270,271).

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

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo del instituto del cáncer de Cincinnati, se incluyeron 85 pacientes con cáncer de mama metastásicos con receptores hormonales positivos que recibieron tratamiento con Fulvestrant, de los cuales solo 11 presentaban sobreexpresión de HER-2, y fueron tratados adicionalmente con Trastuzumab. La duración media del tratamiento para los pacientes con sobreexpresión del HER2 fue de 772 días (51-1911 días), siendo mayor que los pacientes con HER2 negativo el cual fue de 360 días (60-2739 días) con un p=0.059. La duración media del tratamiento con Fulvestrant fue de 425 días. Los pacientes con HER2 sobreexpresado en su mayoría fueron tratados más allá de la media de tratamiento con Fulvestrant. En conclusión, el tratamiento de Trastuzumab con Fulvestrant se asoció a mayor respuesta clínica que el tratamiento con Fulvestrant solo en pacientes con cáncer de mama metastásicos (270).

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

147. 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 posmastectomía. 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 (272–275). 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 (175,276–280).

## 6.5 Esquemas de Tratamiento sistémico en cáncer de mama

**Tabla N° 10: Esquemas de Tratamiento sistémico por escenarios clínicos**

Escenario	Esquemas	Dosis
Neoadyuvancia Her2 positivo	<b>Docetaxel Carboplatino Trastuzumab +/-Pertuzumab</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,</li> <li>• Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos</li> </ul>
	<b>Paclitaxel Carboplatino Trastuzumab +/-Pertuzumab</b>	<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>• Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año.</li> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<b>Doxorrubicina Ciclofosfamida Docetaxel Trastuzumab +/-Pertuzumab</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: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, y</li> <li>• Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año</li> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<b>Doxorrubicina Ciclofosfamida Paclitaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab</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,</li> <li>• Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año y</li> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<b>Docetaxel Ciclofosfamida Trastuzumab +/- Pertuzumab</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> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<b>Paclitaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab</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 y</li> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<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>
	<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 Ciclofosfamida Paclitaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab</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: 80 mg/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> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<b>Doxorrubicina Ciclofosfamida Docetaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab</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 completar 1 año</li> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<b>Docetaxel Carboplatino Trastuzumab +/- Pertuzumab</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> <li>• Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.</li> </ul>
	<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>Paclitaxel Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel: 80 mg/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>Neratinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neratinib 240 mg VO día</li> </ul>
	* 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 los 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>Paclitaxel Pertuzumab Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel: 80 mg/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>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>Paclitaxel Carboplatino Trastuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel: 80 mg/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</li> </ul>

		21 días hasta completar 1 año
	<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>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>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>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,</li> <li>• Lapatinib: 1000 mg VO diarios cada 21 días</li> </ul>
	<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</li> <li>• Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.</li> </ul>
	<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>
	+: 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>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>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>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>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>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>Epirubicina Ciclofosfamida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epirubicina: 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>Metastásico HER2 negativo</b>	<b>Doxorrubicina</b>	• Doxorrubicina: 60 - 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días
	<b>Doxorrubicina liposomal pegilada</b>	• Doxorrubicina liposomal pegilada: 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días
	<b>Epirubicina</b>	• Epirubicina: 60 - 90 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días
	<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>Docetaxel</b>	• Docetaxel: 60 - 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días
	<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>Capecitabina</b>	• Capecitabina: 1000 - 1250 mg/m <sup>2</sup> VO bid los días 1 al 14, cada 21 días
	<b>Gemcitabina</b>	• Gemcitabina: 800 - 1200 mg/m <sup>2</sup> EV los días 1, 8 y 15 cada 28 días
	<b>Carboplatino</b>	• Carboplatino: 6 AUC* EV día 1 cada 21 días
	<b>Cisplatino</b>	• Cisplatino: 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días
	<b>Vinorelbine</b>	• Vinorelbine: 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 semanal
	<b>Ixabepilone</b>	• Ixabepilone: 40 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días.
	<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>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>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>Epirubicina Ciclofosfamida</b>	• Epirubicina: 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y • Ciclofosfamida: 600 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días.
	<b>Ciclofosfamida Metotrexato 5-Fluorouracilo</b>	• Ciclofosfamida: 100 mg/m <sup>2</sup> VO días 1 al 14, • Metotrexato: 40mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 8; y • 5 - Fluorouracilo: 600 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 8, cada 28 días.
	<b>Capecitabina Docetaxel</b>	• Capecitabina: 950 mg/m <sup>2</sup> VO bid los días 1 al 14 y • Docetaxel: 75 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, cada 21 días.
	<b>Gemcitabina Paclitaxel</b>	• Gemcitabina: 1250 mg/m <sup>2</sup> EV los días 1 y 8 • Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días
<b>Gemcitabina Docetaxel</b>	• Gemcitabina: 1250 mg/m <sup>2</sup> EV los días 1 y 8, • Docetaxel: 100mg/m <sup>2</sup> EV día 1 cada 21 días	
<b>Gemcitabina Carboplatino</b>	• Gemcitabina: 1250 mg/m <sup>2</sup> EV los días 1 y 8 • Carboplatino: 2AUC* EV días 1 y 8 cada 21 días	

	<b>Atezolizumab Nab-Paclitaxel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab 840mg EV los días 1 y 15 cada 28 días</li> <li>• Nab-paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15.</li> </ul>
	<b>Olaparib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib 300mg c/12 horas VO día</li> </ul>
	* 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno: 20 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Anastrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anastrozol: 1 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Letrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letrozol: 2.5 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Exemestano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exemestano: 25 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Goserelina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goserelina: 3.6 mg SC cada 28 días o 10.8 mg SC cada 90 días</li> </ul>
	<b>Triptorelina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triptorelina: 3.75 mg IM cada 4 semanas o 11.25 mg IM cada 12 semanas</li> </ul>
	<b>Leuprolide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leuprolide: 22.5 mg SC cada 3 meses o 30 mg SC cada 4 meses</li> </ul>
<b>Metastásico RH positivos, HER2 negativo</b>	<b>Tamoxifeno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno: 20 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Anastrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anastrozol: 1 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Letrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letrozol: 2.5 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Exemestano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exemestano: 25 mg VO diarios</li> </ul>
	<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>Ribociclib Fulvestrant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ribociclib: 600 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días</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>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>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>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>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>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>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>Everolimus Fulvestrant +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus: 10 mg VO diarios 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>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>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>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>Lapatinib Trastuzumab Anastrozol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lapatinib: 1500 mg VO diarios</li> <li>• Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días</li> <li>• Anastrozol: 10 mg VO diarios</li> </ul>
	<b>Trastuzumab Fulvestrant +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días</li> <li>• Fulvestrant: 500 mg IM día 1 y 15 del 1º ciclo, luego 500 mg en ciclos de cada 28 días.</li> </ul>
	+ También considerado en pacientes expuestos a terapia endocrina previamente	

## 6.6 Eventos adversos o colaterales del tratamiento en cáncer de mama

**Tabla N°11: Eventos adversos o colaterales del tratamiento sistémico**

AGENTE	TOXICIDADES
<b>ALQUILANTES:</b> - Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hematológica: la mielosupresión es dosis limitante, la neutropenia ocurre entre el 7<sup>o</sup> – 14<sup>o</sup> día y se recupera al 21<sup>o</sup> 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 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>
<b>ANTRACICLINAS</b> - Doxorubicina - Doxorubicina liposomal - Epirubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hematológica: Doxorubicina: Neutropenia (75%, entre el 10<sup>o</sup> – 14<sup>o</sup> día y se recupera en la 3<sup>o</sup> semana), trombocitopenia y anemia. Doxorubicina 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: Doxorubicina: cardiomiopatía aguda o tardía (5 – 8% a una dosis acumulada de 450mg/m<sup>2</sup>, 6 – 20% a 500mg/m<sup>2</sup>). Doxorubicina 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: Doxorubicina: 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: Doxorubicina liposomal: fiebre (8 – 21%) Epirubicina: letargia (1 – 46%)</li> <li>● Piel y anexos: Doxorubicina liposomal: síndrome mano pie (45%), rash (28%), alopecia (20%). Epirubicina: alopecia (70 - 95%)</li> <li>● Fertilidad: Doxorubicina: amenorrea (60 – 75%) Epirubicina amenorrea. (72%).</li> <li>● Neoplasias: Doxorubicina: LMA/SMD en combinación con ciclofosfamida y radioterapia (0.21%, 1.5% a los 5 y 8 años). Epirubicina: 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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensorial: cisplatino y carboplatino: neuropatía sensorial reversible (5 – 10%).</li> </ul>
<b>ANTIFOLATOS</b> • Metotrexato	<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 psoriásicas, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica.</li> <li>• Fertilidad: amenorrea, abortos o muertes fetales, oligospermia con falla testicular.</li> </ul>
<b>ANÁLOGOS DE PIRIMIDINAS</b> • 5-Fluorouracilo (5FU) • Capecitabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: 5FU: mielosupresión (nadir 9 – 14ª, 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 cardíaca 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>
<b>ALCALOIDES DE LA VINCA</b> • Vinorelbine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: neutropenia (28 – 85%, al 5 – 10º día y se recupera al 7 – 14º 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>
<b>TAXANOS</b> • Paclitaxel • Docetaxel • Nab-paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológica: Paclitaxel: neutropenia (14 – 98%, nadir 11º día y se recupera al 15- 21º día), trombocitopenia (1 – 20%), anemia (2 – 90%). Docetaxel: neutropenia (75 - 99% al 7 – 10º 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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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-Pacl: alopecia (56%), mialgia (44%)</li> <li>● Ocular: Nab-Pacl: disturbios visuales (queratitis 11%)</li> <li>● Reacción de hipersensibilidad: Paclitaxel: 31 – 45%</li> </ul>
<b>EPOTILONES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Ixabepilone</li> <li>· Eribulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hematológica: Ixabepilone: neutropenia (23 - 30%) Eribulin (28 – 82%, nadir 13º día, se recupera 21º 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%), onicólisis.</li> </ul>
<b>ANTI Her2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Trastuzumab</li> <li>· Pertuzumab</li> <li>· Lapatinib</li> <li>· T-DM1</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> <li>● Piel y anexos: Trastuzumab: rash (4 - 18%). Pertuzumab: rash (1 – 34%), prurito (14%) resequeidad de piel (11%). Lapatinib: síndrome mano pie (12 - 53% con capecitabina), rash (28 – 44%), resequeidad de piel (13%), prurito (12%), desórdenes en las uñas (11%)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad: Trastuzumab: reacción con la infusión (21 - 40%), Pertuzumab: reacción con la infusión (1 - 13%)</li> </ul>
<b>INH. mTOR</b> • Everolimus	<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%), hipocalcemia (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>
<b>ANTIESTRÓGENO</b> • Tamoxifeno • Fulvestrant	<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>
<b>INH.AROMATASA</b> • Anastrozol • Letrozol • Exemestane	<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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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 de espalda (5 - 18%), disminución de la densidad mineral ósea/ osteoporosis (5 - 15%), fracturas (10 - 14%). Exemestane: artralgias (15 - 29%)</li> <li>● Piel y anexos: Anastrozol: rash (6 - 11%). Exemestane: Hiperhidrosis (4 - 18%), alopecia (15%)</li> </ul>
<b>ANAL. GNRH</b> <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>
<b>ANTIANDRÓGENO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medroxiprogesterona</li> <li>• Megestrol acetato</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>
<b>ATEZOLIZUMAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cardiovascular: hipertensión (G1-2: 12.7%, G3-4: 6.4%)</li> <li>● Sistema nervioso central: fatiga (G1-2: 22.4%, G3-4: 3.3%), astenia (G1-2: 13.2%, G3-4: 1.3%)</li> <li>● Piel y faneras: rash (G1-2: 12%, G3-4: 1.3%), alopecia (G1-2: 46.6%, G3-4: 0%), estomatitis (G1-2: 10.9%, G3-4: 1%)</li> <li>● Gastrointestinal: disminución del apetito (G1-2: 19.6%, G3-4: 2.5%), estreñimiento (G1-2: 16.5%, G3-4: 0%), náuseas (G1-2: 30.3%, G3-4: 3.8%) diarrea (G1-2: 17.8%, G3-4: 2.8%), vómitos (G1-2: 12.7%, G3-4: 1.5%)</li> <li>● Hematológico y oncológico: anemia (G1-2: 17.8%, G3-4: 6.1%), trombocitopenia (G1-2: 9.2%, G3-4: 4.1%), neutropenia (G1-2: 4.6%, G3-4: 13.7%),</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuromuscular y esquelético: neuropatía periférica (G1-2: 35.9%, G3-4: 2.8%), parestesias (G1-2: 10.7%, G3-4: 0%) artralgia (G1-2: 16%, G3-4: 0.8%)</li> <li>• Renal: proteinuria (G1-2: 10.4%, G3-4: 2.5%)</li> <li>• Varios: neutropenia febril (G1-2: 0.5%, G3-4: 8.4%), epistaxis neutropenia febril (G1-2: 12.7%, G3-4: 1%)</li> </ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

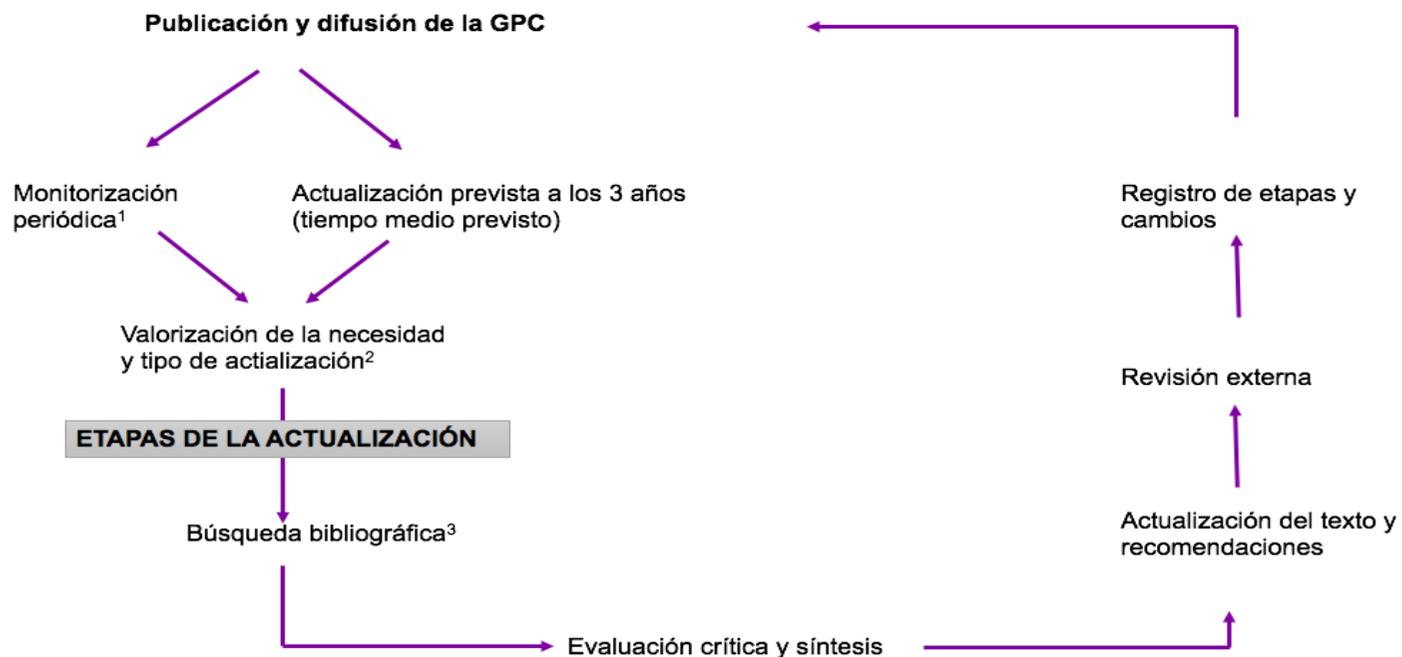
**Tabla N°12: Eventos adversos o colaterales de la cirugía y radioterapia**

LUGAR AFECTADO	EFEECTO 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 Y MOVILIDAD EN EL HOMBRO</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 disminución del movimiento fueron la edad > 60 años, presencia de fibrosis subcutánea y no adherencia a un ejercicio programado. 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).
<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>Region 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 neyum.</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		

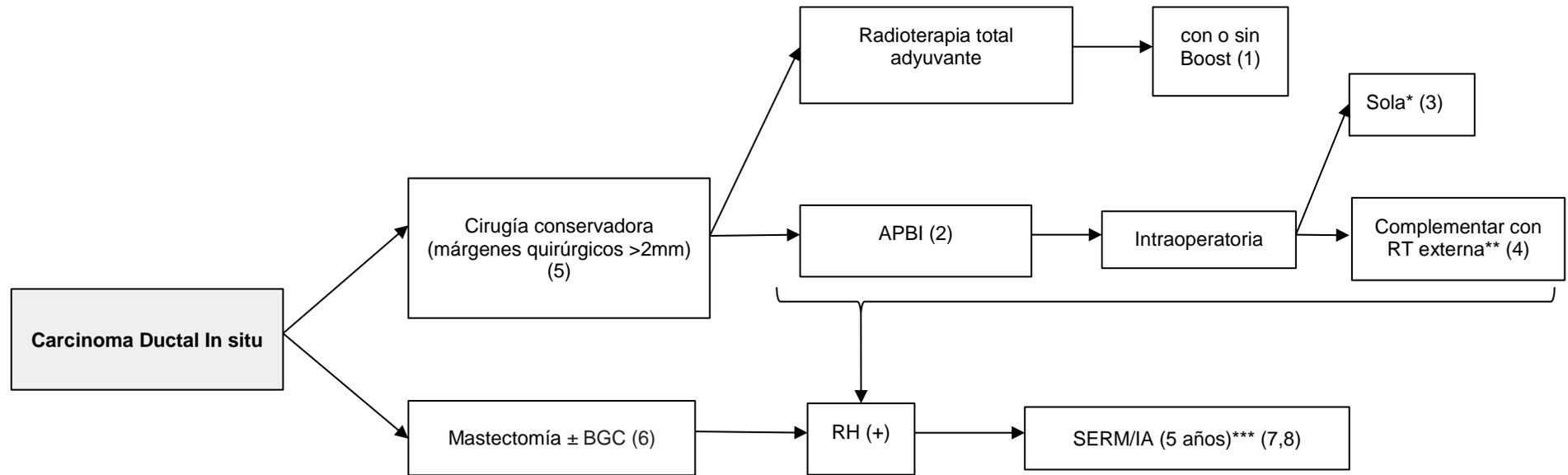
**VII. FLUJOGRAMAS**

**Flujograma N°1: Proceso de actualización de la GPC Oncosalud - AUNA.**

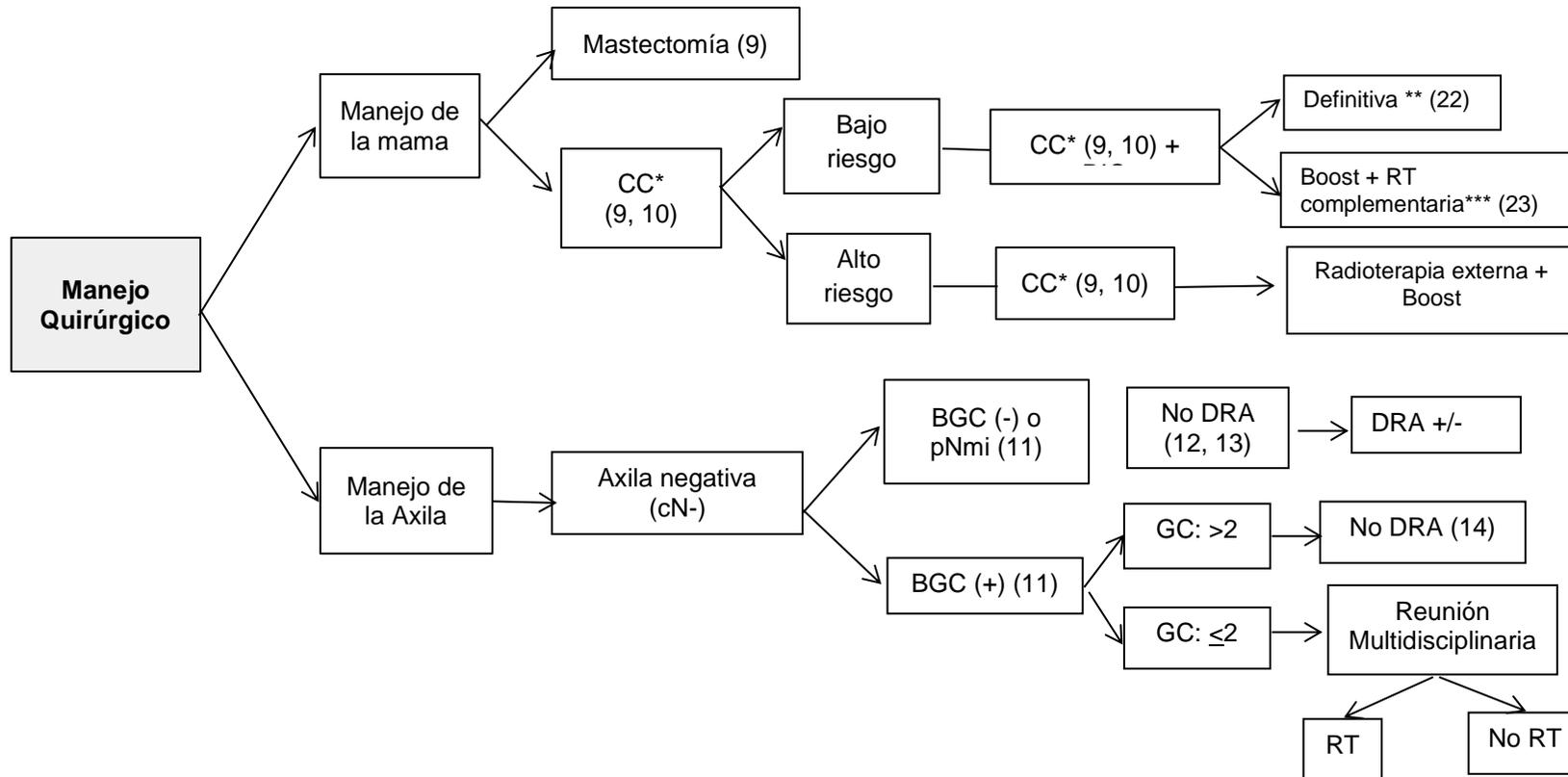


<sup>1</sup> Monitorización limitada periódica opcional de las GPC, RS, ensayos clínicos, alertas de las agencias. Fuente: Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01

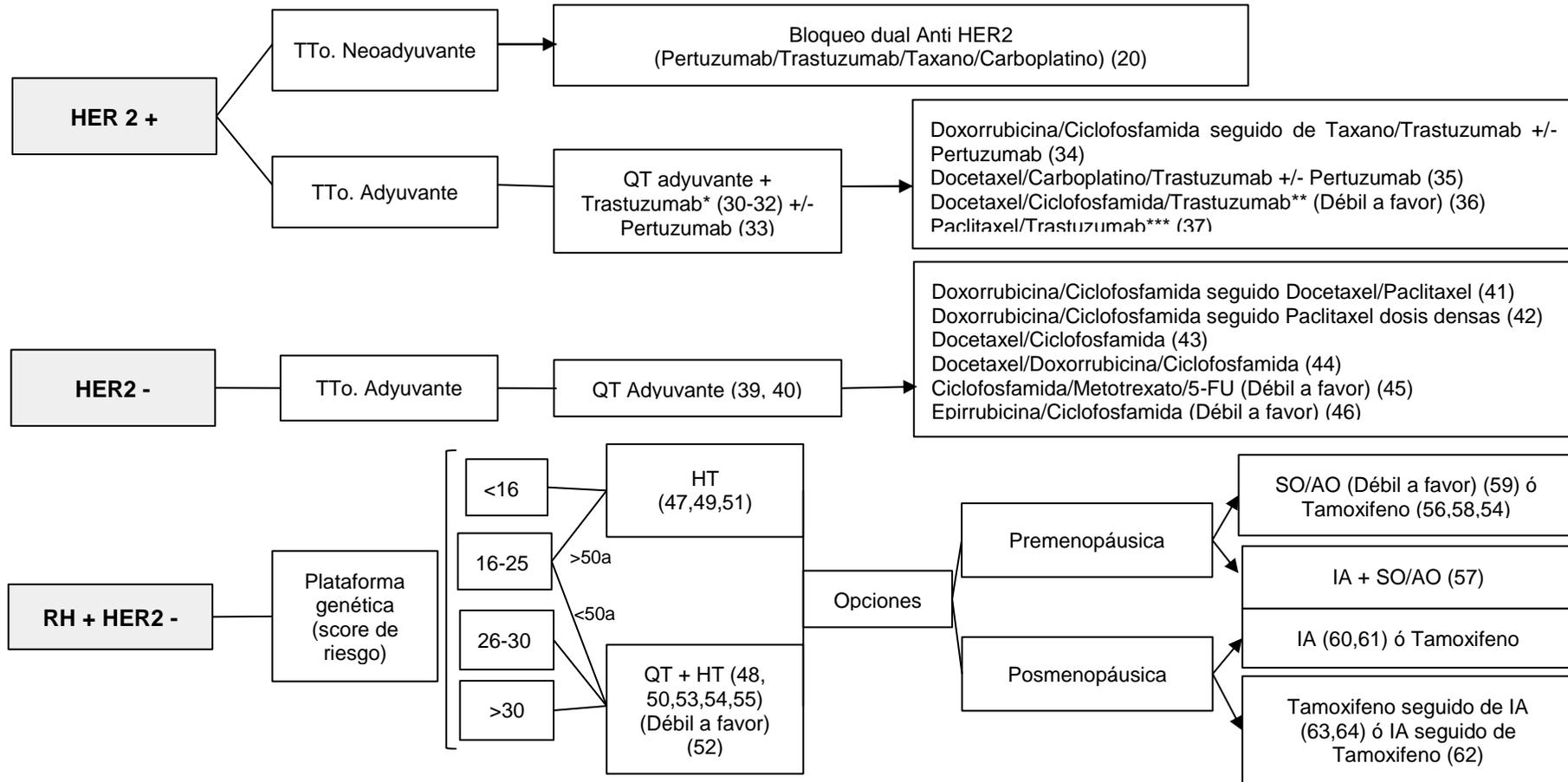
**Flujograma N° 2: Carcinoma de mama ductal in situ**



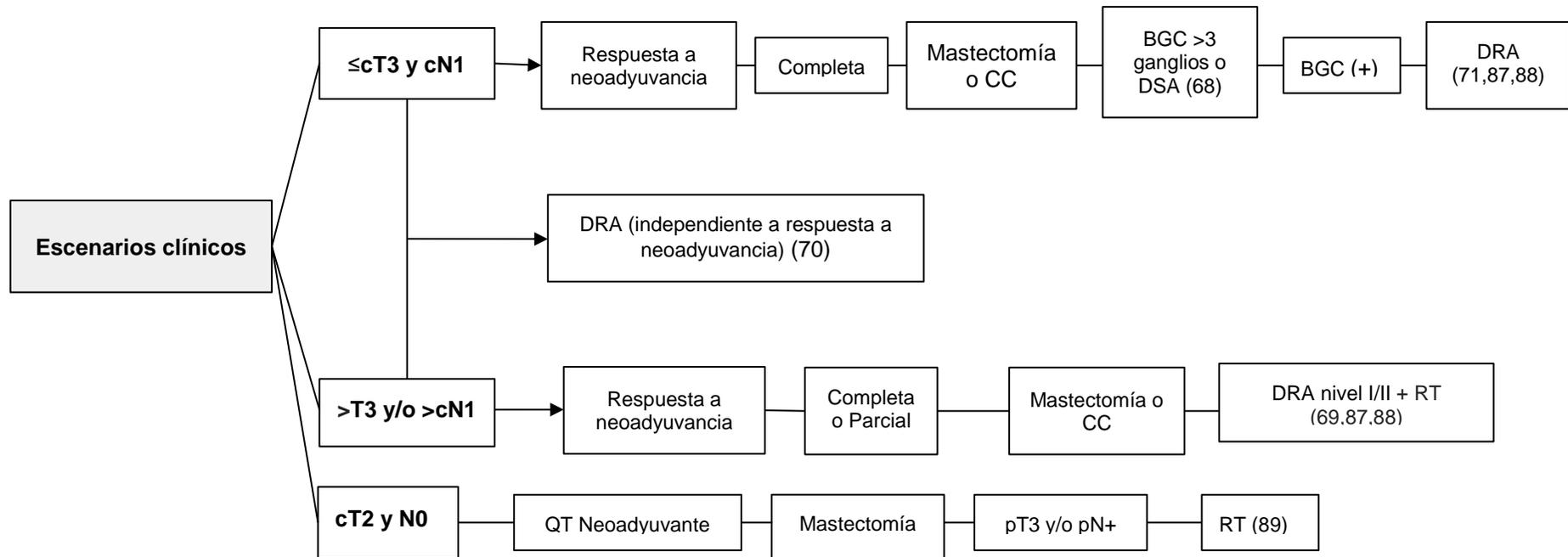
RT: Radioterapia, BGC: Biopsia de ganglio centinela, GN: Grado nuclear. \*En pacientes >50 años, detectado por screening, GN 1-2, T1, márgenes negativos >3mm. \*\*No detectado por screening, GN 3, >T1, márgenes negativos <3mm. \*\*\*En pacientes posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo se recomienda inhibidor de aromatasa. Terapias de reducción de riesgo incluye hormonoterapia. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 6.4. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia.

**Flujograma N°3: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano (T1 (≤2cm), N0)**


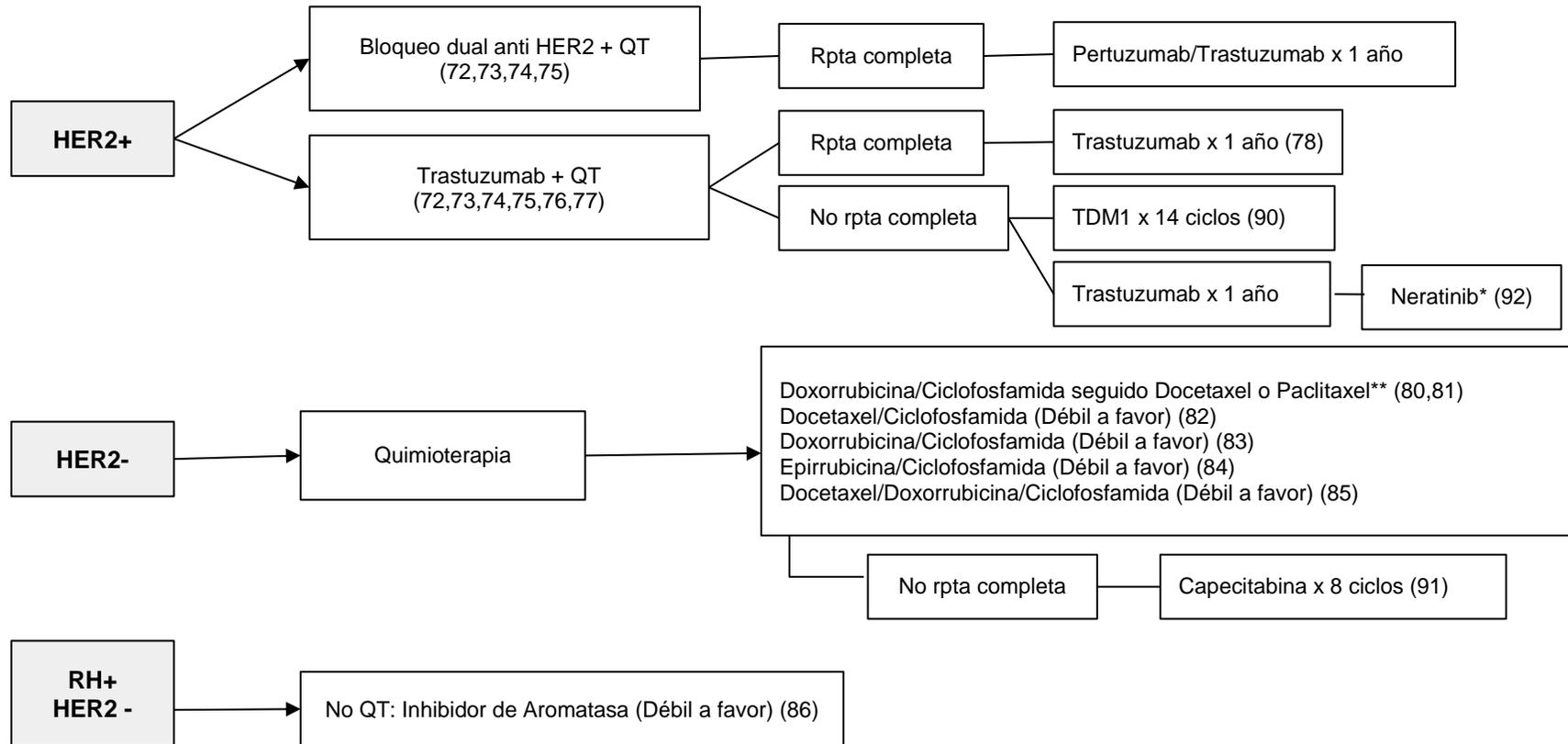
RT: Radioterapia, RIO: Radioterapia intraoperatoria, BGC: Biopsia de ganglio centinela, QX: Quirúrgico, GC: Ganglio centinela, QT neo: Quimioterapia neoadyuvante, CC: cirugía conservadora, DRA: Disección radical de axila, pNmi: Compromiso ganglionar microscópico. \* Márgenes quirúrgicos "no ink tumor". \*\*>50 años, márgenes negativos >2mm, Tamaño <2cm, ductal, luminal A, DCIS no extenso. \*\*\*Tamaño ≥ 2 cm, márgenes negativos, histología ductal o lobulillar, luminal B, HER2 sobreexpresado, triple negativo. \*\*\*\*Tumor >2cm de pezon, GN 1-2, N0, HER2 (-), Invasión linfovascular (-). Las recomendaciones se amplían en el apartado 6.4. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia.

**Flujograma Nº 4: Tratamiento sistémico en cáncer de mama temprano**


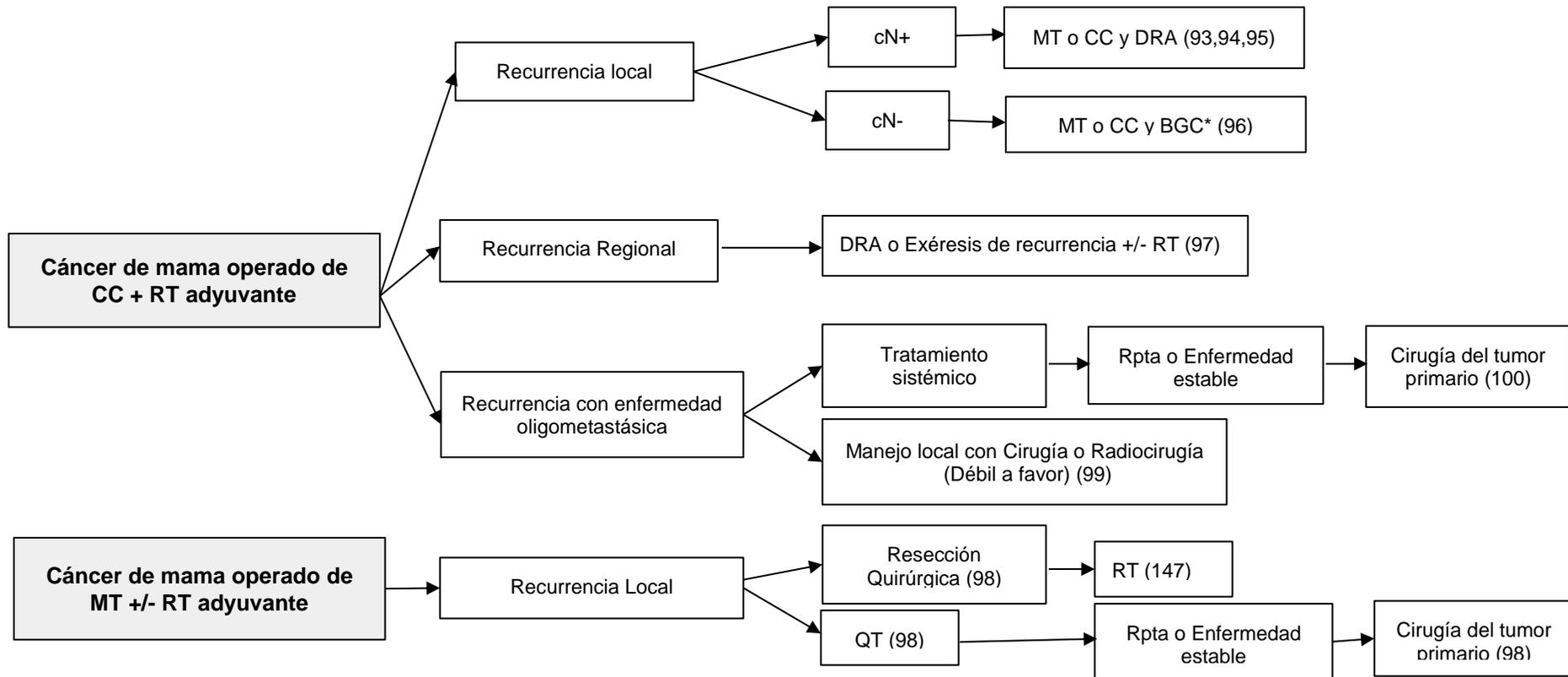
QT: Quimioterapia, HT: hormonoterapia, IA: Inhibidor de aromataasa, SO: Supresión ovárica, AO: Ablación Ovárica, T: Tamaño tumoral según AJCC, TTo: Tratamiento, 5-FU: 5 fluorouracilo. \*En pacientes con T≤0.5 cm incluso T1mi y pN0 la fuerza de recomendación disminuye. \*\*Recomendado en pacientes con contraindicación de Antraciclina. \*\*\*Recomendado en pacientes con tumores pT1 N0. Las recomendaciones se amplían en el apartado 6.4. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. 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**


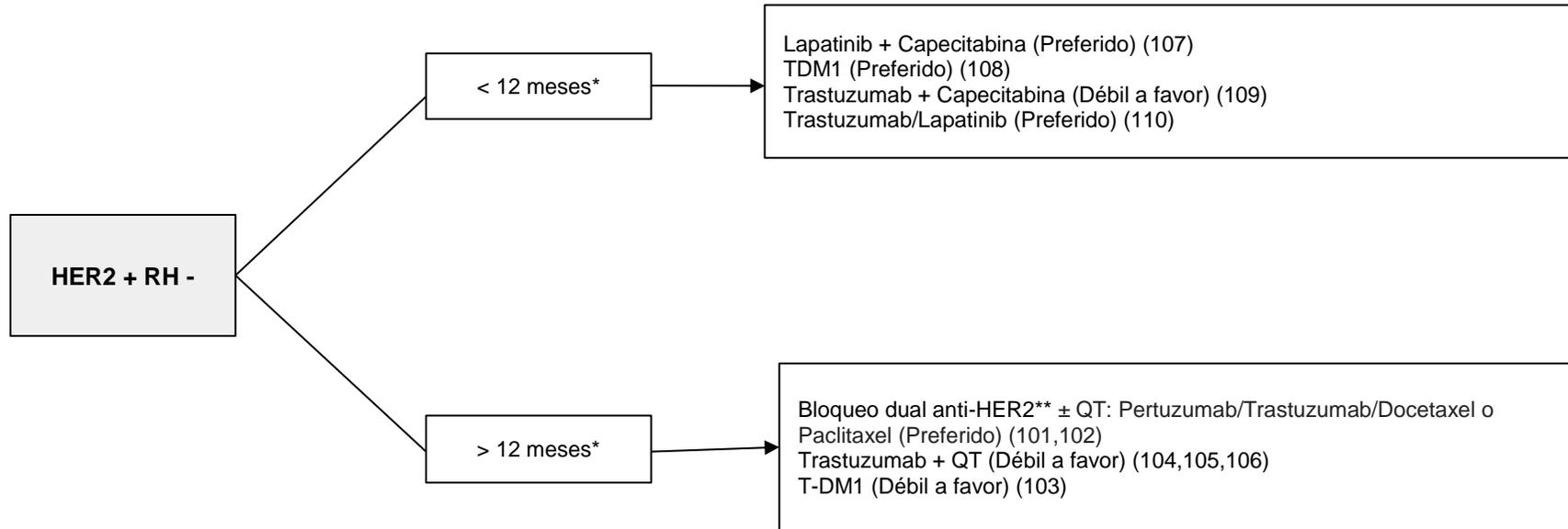
BGC: Biopsia de ganglio centinela, DRA: Disección radical de axila, CC: Cirugía conservadora, DSA: Disección selectiva de axila. El planeamiento quirúrgico posterior a la neoadyuvancia es con el estadiaje al diagnóstico. BGC debe ser realizado en al menos 4 GC. Las recomendaciones se amplían en el apartado 6.4. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

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


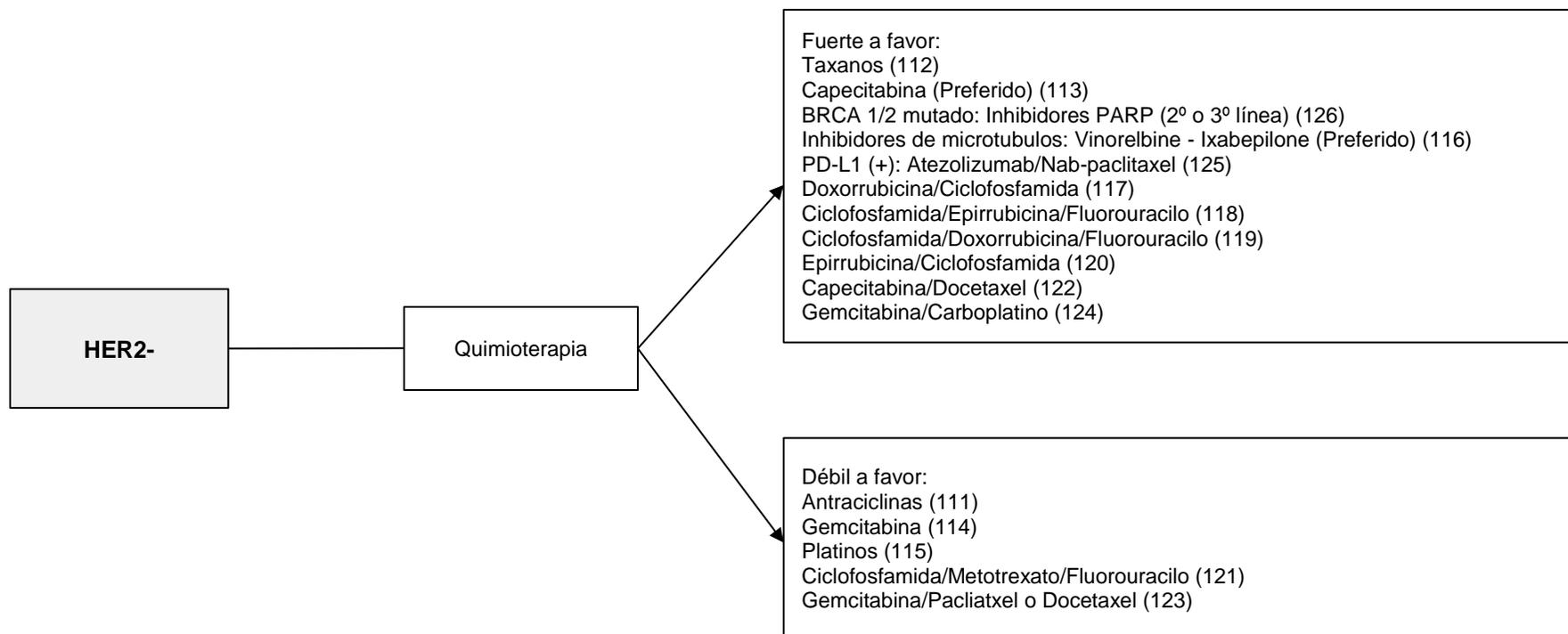
QT: Quimioterapia. \*Pacientes con HER2 sobreexpresado y receptores hormonales positivos. \*\*Tratamiento a dosis densas en menores de 50 años Las recomendaciones se amplían en el apartado 6.4. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como Preferido En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia.

**Flujograma Nº 7: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama metastásico o recurrente**


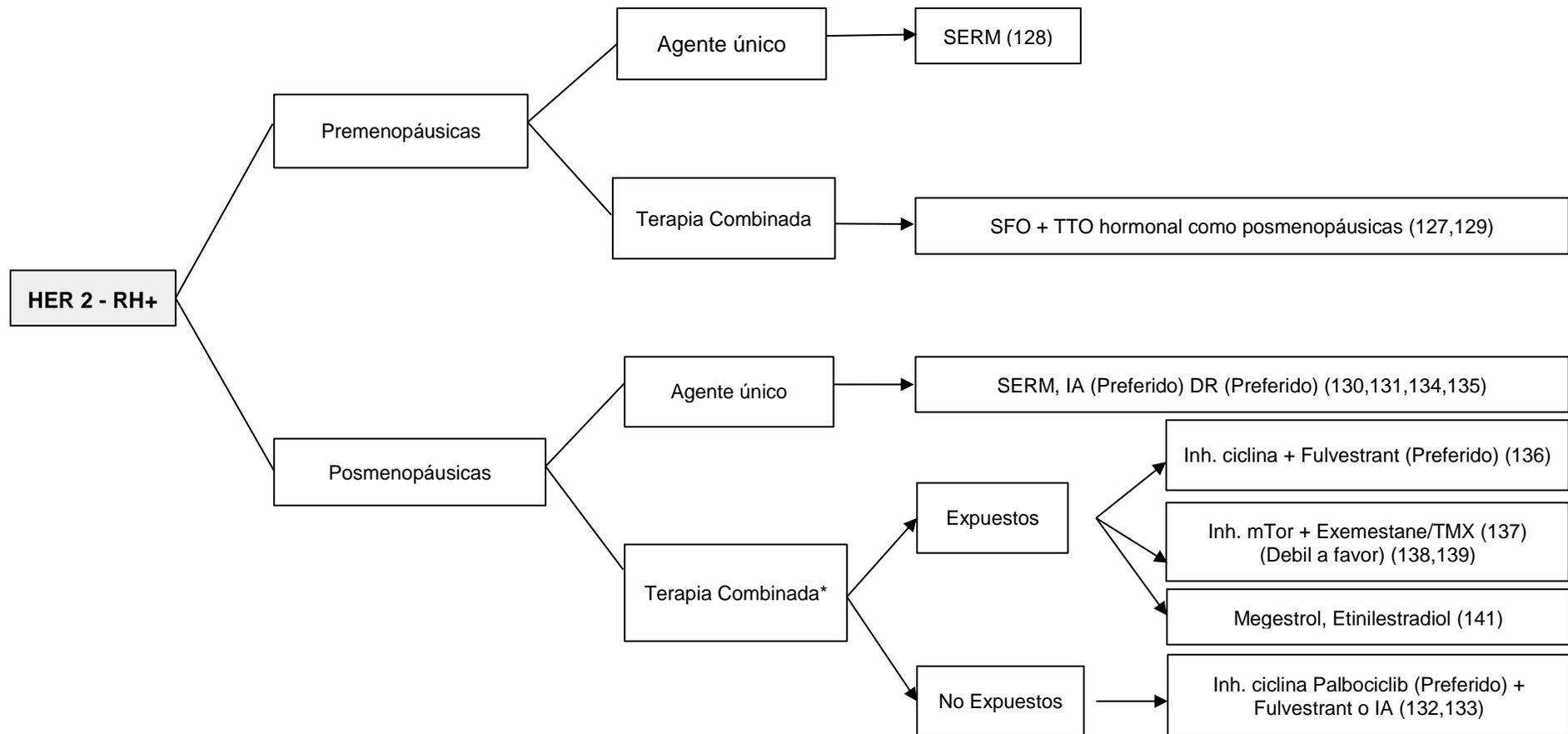
MT: Mastectomía total, CC: cirugía conservadora, DRA; disección radical de axila, BGC: biopsia de ganglio centinela. \*Si BGC (+) proceder a DRA. Las recomendaciones se amplían en el apartado 6.4. Todas las recomendaciones son Fuerte a favor a menos que se indique lo contrario. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia

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


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 6.4.. 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 Nº 9: Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2-**


Las recomendaciones se amplían en el apartado 6.4. 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 Nº 10: Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2-**


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 6.4. 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: Guías identificadas en base de datos y repositorios de guías de práctica clínica.

Tipo de buscador	Fuente	Guías de Práctica Clínica
<b>Bases de datos</b>	Pubmed/Medline <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NCCN Evidence Blocks™ Breast Cancer Version 3.2019 — April 26, 2019.</li> <li>2. Early breast cancer</li> <li>3. : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Jun 24</li> <li>4. Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Eisen A, Rakovitch E, Walker-Dilks C, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Sep 19 [ENDORSED 2018 Jan]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-10 Version 3 ENDORSED.</li> <li>5. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. July 2018 NICE 2018.</li> <li>6. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2018 (English version). Chin J Cancer Res 2019;31(2):259-277.</li> <li>7. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. September 2018. Volume 128, Issue 3, Pages 411–420.</li> <li>8. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria Monitoring Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. J Am Coll Radiol 2017;14:S462-S475. Copyright 2017 American College of Radiology.</li> <li>9. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: Evidence evaluation and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). S. Gori et al. / European Journal of Cancer 99 (2018) 9e19.</li> <li>10. Breast Reconstruction Following Prophylactic or Therapeutic Mastectomy for Breast Cancer Effective Date: February, 2017.</li> <li>11. Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer Effective Date: April, 2018 Alberta Health Services.</li> <li>12. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.</li> <li>13. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 37:423-438. © 2018 by American Society of Clinical Oncology.</li> <li>14. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Volume 36 • NUMBER 27 • SEPTEMBER 20, 2018.</li> </ol>

		<ol style="list-style-type: none"> <li>15. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. Volume 36 • Number 23 • August 10, 2018.</li> <li>16. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement . Practical Radiation Oncology (2017) 7, 73-79.</li> <li>17. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. 31 January 2018.</li> <li>18. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and the Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. Practical Radiation Oncology (2016) 6, e219-e234.</li> <li>19. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4).</li> <li>20. London Cancer Alliance: Breast Cancer Clinical Guidelines.(updated March 2016).</li> <li>21. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018) 15 Nov 2018.20.</li> <li>22. Advanced breast cancer: and diagnosis and treatment. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG81)Published: 23 February 2009.update NICE 2018.</li> <li>23. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2da edición. Guía No 19 [GPC en internet]. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017.</li> </ol>
	<p>Trip Database  <a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a></p>	
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Marsden J, Marsh M, Rigg A; British Menopause Society. British Menopause Society consensus statement on the management of estrogen deficiency symptoms,arthralgia and menopause diagnosis in women treated for early breast cancer. Post Reprod Health. 2019 Mar;25(1):21-32.</li> <li>2. Chinese Association of Breast Surgery. [A consensus statement on the breast-conserving surgery of early-stage breast cancer (2019)]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2019 Feb 1;57(2):81-84.</li> <li>3. SBRT, Brazilian Society of Radiotherapy, Freitas NMA, Rosa AA, Marta GN, Hanna SA, Hanriot RM, Borges ABB, Gondim GRM, Pellizzon ACA, Veras IM, Almeida Júnior WJ, Fernandez CRSHW, Batalha Filho ES, Castilho MS, Kuhnen FQ, Najas RMXF,</li> <li>4. Affonso Júnior RJ, Leite ACC, Ribeiro HLM, Freitas Junior R, Oliveira HF. Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation. Rev Assoc Med Bras (1992). 2018 Sep;64(9):770-777.</li> <li>5. Gagliardi AR, Wright FC, Look Hong NJ, Groot G, Helyer L, Meiers P, Quan ML, Urquhart R, Warburton R. National consensus recommendations on patient-centered care for ductal carcinoma in situ. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr;174(3):561-570.</li> <li>6. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, Garber JE, Gray R, Greenberg CC, Greenup R, Hansen NM, Harris RE, Heerdt AS, Helsten T, Hodgkiss L, Hoyt TL, Huff JG, Jacobs L, Lehman CD, Monsees B, Niell BL, Parker CC, Pearlman M, Philpotts L, Shepardson LB, Smith ML, Stein</li> </ol>

		<p>M, Tumyan L, Williams C, Bergman MA, Kumar R. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018. Nov;16(11):1362-1389.</p> <p>7. Expert Panel on Breast Imaging:, Niell BL, Lourenco AP, Moy L, Baron P, Didwania AD, diFlorio-Alexander RM, Heller SL, Holbrook AI, Le-Petross HT, Lewin AA, Mehta TS, Slanetz PJ, Stuckey AR, Tuscano DS, Ulaner GA, Vincoff NS, Weinstein SP, Newell MS. ACR Appropriateness Criteria(®) Evaluation of the Symptomatic Male Breast. J Am Coll Radiol. 2018 Nov;15(11S):S313-S320.</p> <p>8. Expert Panel on Breast Imaging:, Holbrook AI, Moy L, Akin EA, Baron P, Didwania AD, Heller SL, Le-Petross HT, Lewin AA, Lourenco AP, Mehta TS, Niell BL, Slanetz PJ, Stuckey AR, Tuscano DS, Vincoff NS, Weinstein SP, Newell MS. ACR Appropriateness Criteria(®) Breast Pain. J Am Coll Radiol. 2018 Nov;15(11S):S276-S282.</p> <p>9. Pelizzari G, Arpino G, Biganzoli L, Cinieri S, De Laurentiis M, Del Mastro L, Di Leo A, Gori S, Guarneri V, Marchetti P, Puglisi F. An Italian Delphi study to evaluate consensus on adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: the ERA project. BMC Cancer. 2018 Sep 27;18(1):932. doi:10.1186/s12885-018-4843-2. PubMed PMID: 30261866; PubMed Central PMCID:PMC6161446.</p> <p>10. Khaled H, Gamal H, Lotayef M, Knauer M, Thürliman B. The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017: Egyptian view. Breast Cancer Res Treat. 2018 Dec;172(3):545-550. doi: 10.1007/s10549-018-4945-1. Epub 2018 Sep 14. PubMed PMID: 30218194.</p> <p>11. Ramakrishna N, Temin S, Lin NU. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. J Oncol Pract. 2018 Aug;14(8):505-507. doi: 10.1200/JOP.18.00291. Epub 2018 Jul 10. PubMed PMID: 29989840.</p> <p>12. Giordano SH, Temin S, Davidson NE. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. J Oncol Pract. 2018 Aug;14(8):501-504. doi: 10.1200/JOP.18.00290. Epub 2018 Jul 10. PubMed PMID: 29989839.</p> <p>13. Migowski A, Silva GAE, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II - New national recommendations, main evidence, and controversies. Cad Saude Publica. 2018 Jun 21;34(6):e00074817. doi: 10.1590/0102-311X00074817. English, Portuguese. PubMed PMID: 29947654.</p> <p>14. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Giordano SH, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Winer EP, Lin NU. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Sep 20;36(27):2804-2807. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2713. Epub 2018 Jun 25. PubMed PMID: 29939840.</p> <p>15. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE. Systemic Therapy for Patients</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Sep 10;36(26):2736-2740. doi:10.1200/JCO.2018.79.2697. Epub 2018 Jun 25. PubMed PMID: 29939838.</p> <p>16. Denduluri N, Somerfield MR, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. <i>J Oncol Pract.</i> 2018 Aug;14(8):508-510. doi: 10.1200/JOP.18.00207. Epub 2018 Jun 20. PubMed PMID: 29924666.</p> <p>17. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, Fouladbakhsh JM, Gil B, Hershman DL, Mansfield S, Mussallem DM, Mustian KM, Price E, Rafta S, Cohen L. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Sep 1;36(25):2647-2655. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2721. Epub 2018 Jun 11. PubMed PMID:29889605.</p> <p>18. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, Holloway JN, Hurria A, King TA, Lyman GH, Partridge AH, Somerfield MR, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Aug 10;36(23):2433-2443. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8604. Epub 2018 May 22. PubMed PMID: 29787356.</p> <p>19. Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2018 May;16(5S):605-610. doi: 10.6004/jnccn.2018.0043. PubMed PMID: 29784737.</p> <p>20. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, Canin B, Cohen HJ, Holmes HM, Hopkins JO, Janelsins MC, Khorana AA, Klepin HD, Lichtman SM, Mustian KM, Tew WP, Hurria A. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Aug 1;36(22):2326-2347. doi:10.1200/JCO.2018.78.8687. Epub 2018 May 21. PubMed PMID: 29782209; PubMed Central PMCID: PMC6063790.</p> <p>21. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, Pain S, Wilkinson L, Sharma N. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). <i>Clin Radiol.</i> 2018 Aug;73(8):682-692. doi:10.1016/j.crad.2018.04.004. PubMed PMID: 29773220.</p> <p>22. Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot JL, Gutierrez-Miguel C, Galalae R, Van Limbergen E, Guix B, Niehoff P, Lössl K, Hannoun-Levi JM. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. <i>Radiother Oncol.</i> 2018 Sep;128(3):411-420. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.009. Epub 2018 Apr 21. PubMed PMID: 29691075.</p> <p>23. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Lyons J, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran MS, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli ML, Ward JH, Kumar R, Shead DA. Breast Cancer, Version 4.2017,</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Mar;16(3):310-320. doi: 10.6004/jnccn.2018.0012. PubMed PMID: 29523670.</p> <p>24. Kirby AM. Updated ASTRO guidelines on accelerated partial breast irradiation (APBI): to whom can we offer APBI outside a clinical trial? Br J Radiol. 2018 May;91(1085):20170565. doi: 10.1259/bjr.20170565. Epub 2018 Mar 23. PubMed PMID: 29513031; PubMed Central PMCID: PMC6190767.</p> <p>25. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, Oprea-Lager D, Gebhart G, Van Beers BE, Herrmann K, Lecouvet FE. Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer. 2018 Mar;91:153-163. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.012. Epub 2018 Jan 10. Review. PubMed PMID: 29331524.</p>
	OVID MEDLINE	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Expert Panel on Breast Imaging.; Mainiero MB, Moy L, Baron P, Didwania AD, diFlorio RM, Green ED, Heller SL, Holbrook AI, Lee SJ, Lewin AA, Lourenco AP, Nance KJ, Niell BL, Slanetz PJ, Stuckey AR, Vincoff NS, Weinstein SP, Yepes MM, Newell MS. ACR Appropriateness Criteria(®) Breast Cancer Screening. J Am Coll Radiol. 2017 Nov;14(11S):S383-S390. doi: 10.1016/j.jacr.2017.08.044. PubMed PMID: 29101979.</li> <li>2. .Shah C, Vicini F, Shaitelman SF, Hepel J, Keisch M, Arthur D, Khan AJ, Kuske R, Patel R, Wazer DE. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. Brachytherapy. 2018 Jan -Feb;17(1):154-170. doi: 10.1016/j.brachy.2017.09.004. Epub 2017 Oct 23. PubMed PMID: 29074088.</li> <li>3. 29. Urban LABD, Chala LF, Bauab SDP, Schaefer MB, Santos RPD, Maranhão NMA, Kefalas AL, Kalaf JM, Ferreira CAP, Canella EO, Peixoto JE, Amorim HLE, Camargo Junior HSA. Breast Cancer Screening: Updated Recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017 Oct;39(10):569-575. doi: 10.1055/s-0037-1606348. Epub 2017 Oct 16. PubMed PMID: 29036752.</li> <li>4. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, Dhesy-Thind SK, Dillmon MS, Eisen A, Frank ES, Jaggi R, Jimenez R, Theriault RL, Vandenberg TA, Yee GC, Moy B. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3978-3986. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4614. Epub 2017 Oct 16. PubMed PMID: 29035643.</li> <li>5. Van Poznak C, Somerfield MR, Moy B. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update Summary. J Oncol Pract. 2017 Dec;13(12):822-824. doi: 10.1200/JOP.2017.027672. Epub 2017 Oct 16. PubMed PMID: 29035617.</li> <li>6. Devlin PM, Gaspar LE, Buzurovic I, Demanes DJ, Kasper ME, Nag S, Ouhib Z, Petit JH, Rosenthal SA, Small W Jr, Wallner PE, Hartford AC. American College of Radiology-American Brachytherapy Society practice parameter for electronically generated low-energy radiation sources. Brachytherapy. 2017 Nov -Dec;16(6):1083-1090. doi: 10.1016/j.brachy.2017.08.002. Epub 2017 Oct 5. PubMed PMID: 28988661.</li> </ol>

		<p>7. .Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017, André F, Baselga J, Bergh J, Bonnefoi H, Brucker SY, Cardoso F, Carey L, Ciruelos E, Cuzick J, Denkert C, Di Leo A, Ejlertsen B, Francis P, Galimberti V, Garber J, Gulluoglu B, Goodwin P, Harbeck N, Hayes DF, Huang CS, Huober J, Hussein K, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Morrow M, Orecchia R, Osborne KC, Pagani O, Partridge AH, Pritchard K, Ro J, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z, Smith I, Toi M, Tutt A, Viale G, Watanabe T, Whelan TJ, Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Aug 1;28(8):1700-1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308. Erratum in: <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1;29(10):2153. <i>Ann Oncol.</i> 2019 Jan 9;:. PubMed PMID:28838210; PubMed Central PMCID: PMC6246241.</p> <p>8. .McLaughlin SA, Staley AC, Vicini F, Thiruchelvam P, Hutchison NA, Mendez J, MacNeill F, Rockson SG, DeSnyder SM, Klimberg S, Alatrisme M, Boccardo F, Smith ML, Feldman SM. Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: Recommendations from a Multidisciplinary Expert ASBrS Panel : Part 1: Definitions, Assessments, Education, and Future Directions. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2017 Oct;24(10):2818-2826. doi:10.1245/s10434-017-5982-4. Epub 2017 Aug 1. PubMed PMID: 28766232.</p> <p>9. .McLaughlin SA, DeSnyder SM, Klimberg S, Alatrisme M, Boccardo F, Smith ML, Staley AC, ThiruchelvamPTR, Hutchison NA, Mendez J, MacNeill F, Vicini F, Rockson SG, Feldman SM. Considerations for Clinicians in the Diagnosis,Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema, Recommendations from an Expert Panel: Part 2: Preventive and Therapeutic Options. <i>Ann Surg Oncol.</i>2017 Oct;24(10):2827-2835. doi: 10.1245/s10434-017-5964-6. Epub 2017 Aug 1.PubMed PMID: 28766218.</p> <p>10. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, Hammond ME, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, Van Poznak C, Wolff AC, Stearns V. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Aug 20;35(24):2838-2847. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0472. Epub 2017 Jul 10. PubMed PMID: 28692382; PubMed Central PMCID: PMC5846188.</p>
	ProQuest Central	-
	BVS <a href="https://bvshalud.org/">https://bvshalud.org/</a>	92 documentos; todos incluidos en Medline via Pubmed.

	SciELO - Scientific Electronic Library Online <a href="https://www.scielo.org/">https://www.scielo.org/</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Migowski, Arn; Silva, Gulnar Azevedo e; Dias, Maria Beatriz Kneipp; Diz, Maria Del Pilar Estevez; Sant'Ana, Denise Rangel; Nadanovsky, Paulo. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cadernos de Saúde Pública, Jun 2018, Volume 34 Nº 6 eLocation e00074817.</li> <li>2. Migowski, Arn; Stein, Airton Tetelbom; Ferreira, Camila Belo Tavares; Ferreira, Daniele Masterson Tavares Pereira; Nadanovsky, Paulo. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. I - Métodos de elaboração. Cadernos de Saúde Pública, Jun 2018, Volume 34 Nº 6 eLocation e00116317</li> <li>3. Migowski, Arn; Silva, Gulnar Azevedo e; Dias, Maria Beatriz Kneipp; Diz, Maria Del Pilar Estevez; Sant'Ana, Denise Rangel; Nadanovsky, Paulo. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cadernos de Saúde Pública, Jun 2018, Volume 34 Nº 6 eLocation e00074817.</li> </ol>
<b>Organismos elaboradores(OE)</b>	American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.</li> <li>2. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 37:423-438. © 2018 by American Society of Clinical Oncology.</li> <li>3. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Volume 36 • NUMBER 27 • SEPTEMBER 20, 2018.</li> <li>4. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. Volume 36 • Number 23 • August 10, 2018.</li> </ol>
	American College of Physicians <a href="https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines">https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines</a>	-
	Alberta Health Service <a href="https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx">https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer Effective Date: April, 2018 Alberta Health Services.</li> </ol>
	British society for Haematology 2018	-

<b>Organismos elaboradores(OE)</b>	<a href="https://b-s-h.org.uk/guidelines/">https://b-s-h.org.uk/guidelines/</a>	
	Cancer Care Ontario. Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.</li> <li>2. Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Eisen A, Rakovitch E, Walker-Dilks C, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Sep 19 [ENDORSED 2018 Jan]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-10 Version 3 ENDORSED.</li> <li>3. Van Poznak C, Somerfield MR, Moy B. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update Summary. J Oncol Pract. 2017 Dec;13(12):822-824. doi: 10.1200/JOP.2017.027672. Epub 2017 Oct 16. PubMed PMID: 29035617.</li> <li>4. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, Dhesy-Thind SK, Dillmon MS, Eisen A, Frank ES, Jaggi R, Jimenez R, Theriault RL, Vandenberg TA, Yee GC, Moy B. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3978-3986. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4614. Epub 2017 Oct 16. PubMed PMID: 29035643.</li> </ol>
	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), <a href="http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a> <a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a>	-
	Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica: Guías para la Práctica Clínica <a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a>	-

<b>Organismos elaboradores(OE)</b>	European Society Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Jun 24</li> <li>2. ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4).</li> </ol>
	European Society of Surgical Oncology <a href="http://www.esso-surgeononline.org">www.esso-surgeononline.org</a>	-
	IETSI – EsSalud <a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm</a>	-
	Ministerio de Salud de Colombia <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscadador_gpc.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscadador_gpc.aspx</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2da edición. Guía No 19 [GPC en internet]. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017.</li> </ol>
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NCCN Evidence Blocks™ Breast Cancer Version 3.2019 — April 26, 2019.</li> <li>2. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, Garber JE, Gray R, Greenberg CC, Greenup R, Hansen NM, Harris RE, Heerdt AS, Helsten T, Hodgkiss L, Hoyt TL, Huff JG, Jacobs L, Lehman CD, Monsees B, Niell BL, Parker CC, Pearlman M, Philpotts L, Shepardson LB, Smith ML, Stein M, Tummyan L, Williams C, Bergman MA, Kumar R. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018. Nov;16(11):1362-1389.</li> <li>3. Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2018 May;16(5S):605-610. doi: 10.6004/jnccn.2018.0043. PubMed PMID: 29784737.</li> <li>4. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Lyons J, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran MS, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli ML, Ward JH, Kumar R, Shead DA.</li> </ol>

		Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Mar;16(3):310-320. doi: 10.6004/jnccn.2018.0012. PubMed PMID: 29523670.
	National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Advanced breast cancer: and diagnosis and treatment. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG81)Published: 23 February 2009.update NICE 2018.</li> <li>2. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. July 2018 NICE 2018</li> </ol>
	London Cancer Alliance (LCA) <a href="http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/">http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/</a>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. London Cancer Alliance: Breast Cancer Clinical Guidelines.(updated March 2016)</li> </ol>
	Organización Acceso New Zealand Guidelines Group <a href="https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26">https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26</a>	-

	The Society of Surgical Oncology <a href="http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines">http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines</a>	-
	Scottish Intercollegiate Guidelines Network <a href="https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html">https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html</a>	-
	WHO <a href="http://www.who.int/publications/guidelines/en/">http://www.who.int/publications/guidelines/en/</a>	-
<b>Organismos recopiladores (OR)</b>	Agency for Healthcare Research and Quality/National Guidelines Clearinghouse <a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a> <a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a>	-
	Base internacional de guías GRADE (OMS/OPS) <a href="http://sites.bvsalud.org/bigb/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338">http://sites.bvsalud.org/bigb/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338</a>	1. Stuenkel, C. A; Davis, S. R; Gompel, A; Lumsden, M. A; Murad, M. H; Pinkerton, J. V; Santen, R. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline J.J. clin. endocrinol. metab; 100 (11), 2015.
	CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-</a>	-

	<a href="http://practiceguidelines.aspx">practiceguidelines.aspx</a>	
	Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/quest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/quest/guias-practica-clinica</a>	-
	Guidelines International Network(GIN) <a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a>	-

**ANEXO N° 2: Criterios de preselección de la búsqueda sistemática actualizada de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM).**

CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Año de publicación no mayor a 2 años.	SI									
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	NO	SI							
Población objetivo similar.	SI									
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	NA	NA	NA	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NA
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	SI	SI	SI	SI	NO	NA	NA	SI	SI	SI
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>
NA: No aplica o No menciona										

1. NCCN Evidence Blocks™ Breast Cancer Version 3.2019 — April 26, 2019.
2. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Jun 24
3. Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Eisen A, Rakovitch E, Walker-Dilks C, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Sep 19 [ENDORSED 2018 Jan]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-10 Version 3 ENDORSED.
4. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. July 2018 NICE 2018
5. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2018 (English version). Chin J Cancer Res 2019;31(2):259-277.
6. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. September 2018. Volume 128, Issue 3, Pages 411–420.
7. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria Monitoring Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. J Am Coll Radiol 2017;14:S462-S475. Copyright 2017 American College of Radiology.
8. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: Evidence evaluation and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). S. Gori et al. / European Journal of Cancer 99 (2018) 9e19.
9. Breast Reconstruction Following Prophylactic or Therapeutic Mastectomy for Breast Cancer Effective Date: February, 2017.
10. Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer Effective Date: April, 2018 Alberta Health Services.
11. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.
12. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 37:423-438. © 2018 by American Society of Clinical Oncology.
13. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Volume 36 • NUMBER 27 • SEPTEMBER 20, 2018.
14. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. Volume 36 • Number 23 • August 10, 2018.
15. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement . Practical Radiation Oncology (2017) 7, 73-79.
16. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. 31 January 2018.
17. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and the Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. Practical Radiation Oncology (2016) 6, e219-e234.
18. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)
19. London Cancer Alliance: Breast Cancer Clinical Guidelines.(updated March 2016)
20. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018) 15 Nov 2018.20.
21. Advanced breast cancer: and diagnosis and treatment. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG81)Published: 23 February 2009.update NICE 2018.
22. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2da edición. Guía No 19 [GPC en internet]. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017.

CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS											
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Año de publicación no mayor a 2 años.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

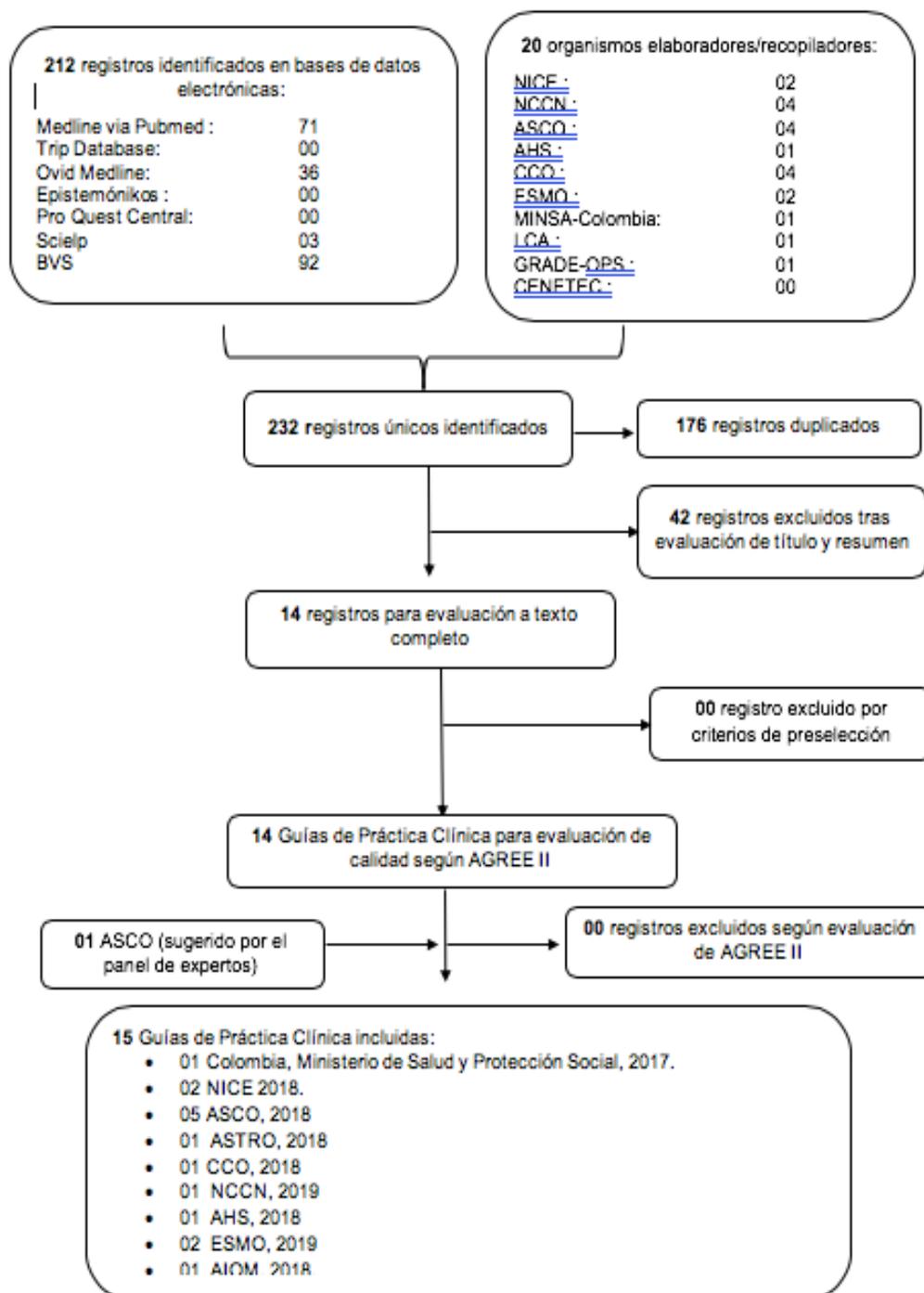
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Población objetivo similar.	SI											
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI	SI	NA	NA	SI	SI
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	NA	SI	SI									
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	SI											
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>
NA: No aplica o No menciona												

1. NCCN Evidence Blocks™ Breast Cancer Version 3.2019 — April 26, 2019.
2. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Jun 24
3. Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Eisen A, Rakovitch E, Walker-Dilks C, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Sep 19 [ENDORSED 2018 Jan]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-10 Version 3 ENDORSED.
4. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. July 2018 NICE 2018
5. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2018 (English version). Chin J Cancer Res 2019;31(2):259-277.

6. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. September 2018. Volume 128, Issue 3, Pages 411–420.
7. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria Monitoring Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. J Am Coll Radiol 2017;14:S462-S475. Copyright 2017 American College of Radiology.
8. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: Evidence evaluation and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). S. Gori et al. / European Journal of Cancer 99 (2018) 9e19.
9. Breast Reconstruction Following Prophylactic or Therapeutic Mastectomy for Breast Cancer Effective Date: February, 2017.
10. Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer Effective Date: April, 2018 Alberta Health Services.
11. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.
12. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 37:423-438. © 2018 by American Society of Clinical Oncology.
13. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Volume 36 • NUMBER 27 • SEPTEMBER 20, 2018.
14. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. Volume 36 • Number 23 • August 10, 2018.
15. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement . Practical Radiation Oncology (2017) 7, 73-79.
16. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. 31 January 2018.
17. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and the Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. Practical Radiation Oncology (2016) 6, e219-e234.
18. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)
19. London Cancer Alliance: Breast Cancer Clinical Guidelines.(updated March 2016).
20. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer(2018) 15 Nov 2018.20.
21. Advanced breast cancer: and diagnosis and treatment. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG81)Published: 23 February 2009.update NICE 2018.
22. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2da edición. Guía No 19 [GPC en internet]. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017.

### ANEXO N°3: Flujoograma de selección de Guía de Práctica Clínica para el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama

#### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE CÁNCER DE MAMA



**ANEXO N° 4: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones.**
**Indicador N° 1**

Nombre del indicador	Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo
Recomendación N° 47	En pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm y pN0, <b>se recomienda</b> terapia endocrina adyuvante.
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con cáncer de mama HER2 negativo operadas con tumor } \leq 0.5 \text{ cm y pN0, y terapia endocrina adyuvante.}}{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama HER2 negativo operada con tumor } \leq 0.5 \text{ cm, pN0}} \times 100$
Población	Todas las pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de cáncer de mama receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor $\leq 0.5$ cm y pN0,
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Comentario	Ninguno

**Indicador N°2**

Nombre del indicador	Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo
Recomendación N° 101	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
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, con tratamiento de Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel}}{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab,}} \times 100$
Población	Todas las pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Comentario	Ninguno

**Anexo N° 5: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama**

Miembros	Función
Dr. Henry Gómez M	Oncólogo Médico
Dr. Carlos Vigil R.	Cirujano Oncólogo de Mamas
Dr. Gustavo Sarria B.	Radioncológo
Dra. Mariana Serrano C	Oncólogo Médico Consultor metodológico

**Anexo N° 6: Recomendaciones eliminadas en Actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama**

N°	Recomendación eliminada	Justificación
<b>A. Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0</b>		
5.	En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo clásico, <b>no se recomienda</b> escisión quirúrgica.	El carcinoma lobulillar es una patología no considerada como carcinoma de mama no invasivo o estadio clínico 0. Recomendación no incluida en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019.
6.	En pacientes con carcinoma lobulillar in situ de tipo pleomórfico o con imagen radiológica no concordante, <b>se recomienda</b> escisión quirúrgica.	El carcinoma lobulillar es una patología no considerada como carcinoma de mama no invasivo o estadio clínico 0. Recomendación no incluida en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019.
<b>B. Cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)</b>		
13.	En pacientes con cáncer de mama temprano, <b>se sugiere</b> cirugía oncoplástica como una opción para prevenir y corregir secuelas del tratamiento quirúrgico.	La recomendación era “muy general” y el concepto de la cirugía oncoplástica ya era mencionado en el desarrollo de la evidencia de las otras recomendaciones que se mantuvieron.
14.	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.	Recomendación no incluida en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019, se consideró en la GPC Breast Cancer Risk Reduction - NCCN V.1 2019 la cual no fue seleccionada para la adaptación de la misma.
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.	Recomendación no incluida en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019, por falta de evidencia científica
41.	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se sugiere</b> tratamiento adyuvante únicamente con Doxorubicina/Ciclofosfamida como una opción de manejo.	Recomendación no incluida en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019.
55.	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.	Recomendación no incluida en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019.
<b>B. Cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos EC IIIA)</b>		
73.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, <b>se sugiere</b> tratamiento neoadyuvante con 5-Fluorouracilo/Epirrubicina/Ciclofosfamida seguido de Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo.	Esquema de tratamiento no incluido en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019 en la adaptación de la misma.

107	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo, <b>se sugiere</b> Doxorubicina/Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo.	Esquema de tratamiento no incluido en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019 en la adaptación de la misma.
127	En pacientes posmenopáusica 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.	Los andrógenos ya no se utilizan como parte del manejo del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos. Recomendación no incluida en GPC Breast Cancer - NCCN V.3 2019.

**Anexo N° 7: Recomendaciones añadidas en la Actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama**

N°	Recomendación añadida	Nivel de evidencia/GPC
<b>B. Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0</b>		
2.	En pacientes con carcinoma ductal in situ, <b>se recomienda</b> cirugía conservadora seguida de radioterapia parcial a la mama (APBI) como una opción de manejo.	Categoría 2A, NCCN Recomendación ASTRO
3.	En pacientes > 50 años con carcinoma ductal in situ, <b>se recomienda</b> cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, si cumple los siguientes criterios: detectado por tamizaje, grado histológico bajo o intermedio, tamaño $\leq 2$ cm, márgenes negativos > 3mm.	Recomendación ASTRO
4.	En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, <b>se recomienda</b> radioterapia externa complementaria, si cumple los siguientes criterios: no detectado por tamizaje, grado histológico alto, tamaño > 2 cm, márgenes negativos < 3 mm.	Recomendación ASTRO
5.	En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora, <b>se recomienda</b> márgenes de resección quirúrgica mínimo de 2 mm.	Categoría 2A, NCCN Recomendación ASCO Recomendación GPC-Colombia
<b>B. Cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)</b>		
10.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora, <b>se recomienda</b> márgenes de resección quirúrgica "no ink on tumor" tanto en componente infiltrante como en componente in situ asociado al infiltrante.	Categoría 2A, NCCN Recomendación ASCO Recomendación GPC-Colombia
22.	En pacientes > de 50 años con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia parcial a la mama con radioterapia intraoperatoria si cumplen los siguientes criterios: márgenes negativos > 2 mm, tamaño < 2 cm, histología ductal, no DCIS extenso, luminal A.	Recomendación ASTRO
23.	En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a cirugía conservadora con o sin compromiso ganglionar, <b>se recomienda</b> radioterapia intraoperatoria como modalidad de Boost, seguido de radioterapia externa complementaria si cumplen los siguientes criterios: tamaño $\geq 2$ cm, márgenes negativos, histología ductal o lobulillar, luminal B, HER2 sobreexpresado, triple negativo.	Recomendación ASTRO
27.	En pacientes con cáncer de mama temprano operadas con ganglios positivos (1 - 3 ganglios) por biopsia de ganglio centinela, <b>se recomienda</b> radioterapia a toda la mama, lecho axilar de riesgo y supraclavicular y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores $\geq 2$ cm ubicados en cuadrantes internos.	Categoría 1, NCCN Recomendación NICE Recomendación ASCO - ASTRO - SSO Recomendación GPC-Colombia

42.	En pacientes menores de 50 años en buen estado funcional con cáncer de mama HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel a dosis densa como una opción de manejo.	Categoría 2A, NCCN Recomendación, CCO Recomendación, ESMO
50.	En pacientes menores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 con un score de recurrencia 16 - 25 según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> quimioterapia seguida de terapia endocrina adyuvante.	Categoría 2A, NCCN Recomendación CCO Recomendación ASCO
51.	En pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativo operadas con tumor > 0.5 cm y pN0 con un score de recurrencia < 26 según OncotypeDx, <b>se recomienda</b> únicamente terapia endocrina adyuvante.	Categoría 2A, NCCN Recomendación CCO Recomendación ASCO
54.	En paciente con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER2 negativos <b>se recomienda</b> quimioterapia asociada a análogos de GnRH.	Recomendación, ESMO
<b>C. Cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos EC IIIA)</b>		
78.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, que alcancen respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante <b>se recomienda</b> completar un año de Trastuzumab.	Categoría 1, NCCN
79.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, que alcancen respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante con Trastuzumab/Pertuzumab <b>se recomienda</b> completar un año de Trastuzumab/Pertuzumab.	Categoría 2A, NCCN Recomendación ASCO
80.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, con enfermedad residual posterior al tratamiento neoadyuvante <b>se recomienda</b> completar 14 ciclos con Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1).	Categoría 1, NCCN
81.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales positivos HER2 positivo con enfermedad residual posterior a neoadyuvancia <b>se recomienda</b> continuar tratamiento extendido con Neratinib, luego de Trastuzumab.	Categoría 2A, NCCN Recomendación ASCO
82.	En pacientes menores de 50 años en buen estado funcional con cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo, <b>se recomienda</b> tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel a dosis densa como una opción de manejo.	Categoría 2A, NCCN
88.	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado receptores hormonales negativos HER2 negativo con enfermedad residual posterior al tratamiento neoadyuvante <b>se recomienda</b> Capecitabina por 8 cursos luego de la cirugía.	Categoría 2A, NCCN Recomendación ASCO Recomendación Alberta
<b>D. Cáncer de mama metastásico o recurrente</b>		

97	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía (mastectomía o cirugía conservadora) y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia regional, <b>se recomienda</b> disección radical de axila o exéresis de recurrencia con o sin radioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	Categoría 2A, NCCN
98	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>	Categoría 2A, NCCN
125	En paciente con cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales negativos HER2 negativo y PD-L1 positivo (ventana SP142), <b>se recomienda</b> primera línea de tratamiento con Atezolizumab/Nab-paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	Categoría 2A, NCCN
126	En paciente con cáncer de mama metastásico o recurrente receptores hormonales negativos HER2 negativo y BRCA 1/2 mutado, <b>se recomienda</b> segunda o tercera línea de tratamiento con Olaparib como una opción de manejo <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	Categoría 1, NCCN
132	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> primera línea de tratamiento con Ribociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	Categoría 2A, NCCN
136	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.	Categoría 1, NCCN Recomendación NICE Recomendación ASCO
139	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina y resistencia a Anastrozol o Letrozol, <b>se sugiere</b> Everolimus/Fulvestrant como una opción de manejo.	Categoría 2B, NCCN Recomendación ESMO
145	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se recomienda</b> Lapatinib/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo.	Categoría 2A, NCCN
146	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo, <b>se sugiere</b> Fulvestrant/Trastuzumab como una opción de manejo.	Categoría 2A, NCCN

**Anexo N° 8: 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° 9: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPCs.**

Pregunta N° 1:	¿Está de acuerdo con el uso de GPCs para mejorar su atención?
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

Pregunta N° 2:	¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
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%

Pregunta N° 3:	¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?
Recomendaciones puntuales	
Información sobre medidas preventivas	
Recomendaciones sobre cuidado post operatorio	
Definir los tipos de coberturas	

**Anexo N° 10: Revisión Externa de la Guía de Práctica Clínica**

Recomendación Observada	Observación del Revisor Externo	Recomendación Final
<p>En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano irradiada previamente, en quien se ha planificado mastectomía con cirugía reconstructiva diferida, se sugiere el uso de expansores, implantes o tejido autólogo. (Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)</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>Se modificó la recomendación: 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) 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>
<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, se recomienda que la radioterapia sea antes de la cirugía reconstructiva cuando se use tejido autólogo (Categoría 2A, NCCN)</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>Se modificó la recomendación: 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) 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>

<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, no se recomienda radioterapia post mastectomía. (Categoría 1, NCCN)</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>Se mantuvo la recomendación original y se agregó una nueva recomendación:</p> <p>En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico y tumor ≤ 5 cm, RE positivos, sin infiltración linfovascular, ni perineural, ganglios axilares negativos y márgenes ≥ 1 mm, no se recomienda radioterapia. (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, AUGE)</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, se recomienda radioterapia. (Categoría 2A)</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (1 - 3 ganglios) se sugiere irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular y a alguna región del lecho axilar de riesgo. (Categoría 2A, NCCN)</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>Se modificó la recomendación: 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) 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>
<p>En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (<math>\geq 4</math> ganglios) se recomienda irradiación a toda la mama, irradiación a la región infraclavicular, supraclavicular y a alguna región del lecho axilar de riesgo. (Categoría 1, NCCN)</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</p>	<p>Se modificó la recomendación: En toda paciente portadora de cáncer de mama temprano sometida a tumorectomía con ganglios positivos (<math>\geq 4</math> ganglios) se recomienda 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. (Categoría 1, NCCN) (1++, NICE). 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>

	<p>CMI determinó que este trabajo no tuviera poder estadístico para encontrar esa diferencia”.</p>	
<p>Se recomienda 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 . (Categoría 2B, NCCN)</p>	<p>“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”.</p> <p>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).</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</p>	<p>Se modificó la recomendación: En pacientes con cáncer de mama temprano sometidas a radioterapia se recomienda 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 . (Categoría 2B, NCCN)</p> <p>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>ese esquema ya que sumando la RT a la toda la mama la dosis equivalente biológica total a la que se llega en 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>	
<p>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) 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>Se mantuvo la recomendación:                  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)                  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.                  Los expertos están de acuerdo con la recomendación del NCCN v4. 2017:                  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. Inhibidor de aromatasa por 5 años, seguido de Inhibidor de aromatasa por 5 años adicionales (Categoría 2A).</li> <li>3. Tamoxifeno por 2 o 3 años,</li> </ol>

		<p>seguido por inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años de terapia endocrina adyuvante.</p> <ol style="list-style-type: none"> <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> <li>6. Tamoxifeno hasta por 10 años</li> </ol>
<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. Se recomienda 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. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</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>Se modificó la recomendación: 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, se recomienda mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</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>
<p>En pacientes con EC inicial cT2N0, que recibieron quimioterapia neoadyuvante para facilitar la cirugía, se recomienda radioterapia sobre pared torácica si tiene ECp pT3 y/o pN+. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CCO)</p>	<p>Recomiendo especificar que es en caso de mastectomía total.</p>	<p>Se modificó la recomendación: 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)</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</p>

		mastectomía total), debido al manejo diferente de la axila según las modalidades.
<p>En pacientes oligo metastásicas de novo u oligo recurrentes, se recomienda considerar el manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. (Recomendación, GEICAM)</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>Se agrego y modificó la recomendación:</p> <p>En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, se sugiere manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía. (Recomendación, GEICAM)</p> <p>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>
<p>En toda paciente premenopáusica portadora de cáncer de mama luminal metastásico o recurrente expuesta o no a terapia endocrina, se recomienda ablación o supresión ovárica más terapia endocrina (Categoría 1, NCCN) (Recomendación, GEICAM) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, AUGE)</p>	<p>Recomiendo fuertemente modificar la recomendación, para considerar el uso de Ribociclib en pacientes premenopáusicas. Esta recomendación se basa en los resultados del 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>Se mantiene la recomendación:</p> <p>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, GEICAM) (Recomendación, ASCO) (Recomendación, AUGE)</p> <p>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° 11: Estadificación según la 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 $\leq 5$ mm en su mayor dimensión. (cualquier tamaño entre 1 a 1.9 debe redondearse a 2 mm)
T1b	El tumor mide $> 5$ mm pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide $> 10$ mm pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide $> 20$ mm pero $\leq 50$ 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 <math>\leq 3</math> meses.</li> </ul>
Ganglios Linfáticos – Clínico (N)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (Ejm. Previamente resecaos 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 infraclaviculares ipsilaterales.
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
Metástasis (M)	
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>	

Estadificación Anatómica del Cáncer de Mama, AJCC 8avo reporte			
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

Estadificación según el Pronóstico Clínico del Cáncer de Mama, AJCC 8 <sup>avo</sup> reporte					
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	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	
		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	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
T0 N1° M0 T1* N1° 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	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB

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

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	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 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 <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					

Estadificación según el Pronóstico Patológico del Cáncer de Mama, AJCC 8 <sup>avo</sup> reporte					
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	IB	

				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
T0 N1 <sup>o</sup> M0 T1* N1 <sup>o</sup> M0 T2 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Positivo	IB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Positivo	IIA
T0 N1 <sup>o</sup> M0 T1* N1 <sup>o</sup> M0 T2 N0 M0	Grado 3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Positivo	IIA
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Positivo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Positivo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Positivo	IIB
T2 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N0 M0	Grado 2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Positivo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
			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	IIB
		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
Negativo	IIIA				
Negativo	Positivo				IIIA
	Positivo			IB	
	Negativo			IIIA	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 <sup>a</sup> M0 T3 N2 M0	Grado 2			Positivo	Positivo
		Negativo	IIIA		
		Negativo	Positivo		IIIA
			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
	Positivo			IIIA	
	Negativo			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 N M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV
<b>Perfil genómico para la Estadificación según el Pronóstico Patológico</b>					
Cuando el score de Oncotype es menor a 11					
TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T1 N0 M0 T2 N0 M	Cualquier	Negativo	Positivo	Cualquier	IA
* 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

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PLAN DE ELABORACIÓN DE GPC - Google Drive [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1GNy441axFAXmHndkQil7CBbwGSIHhNmb>
2. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
3. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(6):705–18.
4. Evidence-Based Guidelines - CCO [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/>
5. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
6. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
7. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS, de Sanidad Y Política Social M. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. 2009;
8. Karam A. Update on breast cancer surgery approaches. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Feb;25(1):74–80.
9. 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>
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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>
14. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014 Oct;23(5):489–502.
15. 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>
16. Tesarova P. Specific Aspects of Breast Cancer Therapy of Elderly Women. *Biomed Res Int*. 2016 Oct 11;2016:1381695.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. Goyal S, Vicini F, Beitsch PD, Kuerer H, Keisch M, Motwani S, et al. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and accelerated partial breast irradiation: comparison of the Mammosite registry trial with intergroup study E5194. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1149–55.
21. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):709–15.
22. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5319–24.
23. Shah C, McGee M, Wilkinson JB, Berry S, Grills I, Wallace M, et al. Clinical outcomes using accelerated partial breast irradiation in patients with ductal carcinoma in situ. *Clin Breast Cancer*. 2012 Aug;12(4):259–63.
24. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, David M, Duclos M, Freeman CR. Ductal carcinoma in situ—the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):e153–8.
25. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1615–20.
26. Wang S-Y, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Apr 4;104(7):507–16.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Hwang ES. The Impact of Surgery on Ductal Carcinoma In Situ Outcomes: The Use of Mastectomy. *JNCI Monographs*. 2010;2010(41):197–9.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Me A, Akbari M, Zirakzadeh H, Nafissi N, Heidari A, Hosseinizadegan Shirazi F. Margin Status Influence on the Outcome of Patients Treated with Breast Conserving Surgery. *Iran J Cancer Prev.* 2011 Autumn;4(4):177–82.
49. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2010 Dec;46(18):3219–32.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
  60. 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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.
  65. 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.
  66. 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.
  67. 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.
  68. 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.
  69. 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.
  70. 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.
  71. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):91–102.
  72. Kaiser J, Kronberger C, Moder A, Kopp P, Wallner M, Reitsamer R, et al. Intraoperative Tumor Bed Boost With Electrons in Breast Cancer of Clinical Stages I Through III: Updated 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Sep 1;102(1):92–101.
  73. 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.
  74. 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.
  75. 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.
  76. 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.
77. 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.
  78. 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.
  79. 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.
  80. 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.
  81. 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.
  82. 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.
  83. 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.
  84. 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.
  85. 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.
  86. 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.
  87. Tolane 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.
  88. 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.
  89. 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.
  90. 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.
  91. 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.
  92. 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.
  93. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
  94. 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.
  95. 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.
96. 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.
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. Colonna SV, Higgins AK, Alvarez J, Saville BR, Lawrence J, Abramson VG. Analysis of Risk of Recurrence by Subtype in  $\leq$  1-cm Breast Tumors [Internet]. Vol. 16, *Clinical Breast Cancer*. 2016. p. 223–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2015.10.001>
  102. Berry DA, Cirincione 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.
  103. 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 GEPARUO Study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2676–85.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. 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.
  108. 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.
  109. 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.
  110. 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.
  111. Berry DA, Cirincione 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.
  112. 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.
  113. 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.
  114. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer:

- the TAILORx trial. *Future Oncol.* 2008 Oct;4(5):603–10.
115. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111–21.
  116. 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.
  117. 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.
  118. 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.
  119. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies [Internet]. *Annals of Oncology.* 2015. p. mdv374. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv374>
  120. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data [Internet]. Vol. 36, *Journal of Clinical Oncology.* 2018. p. 1981–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.78.0858>
  121. 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.
  122. 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.
  123. 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.
  124. 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.
  125. 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.
  126. 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.
  127. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast.* 2009 Oct;18 Suppl 3:S122–30.
  128. 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.
  129. 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](mailto:boccardo@hp380.ist.unige.it). *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(14):2718–27.
  130. 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.
  131. 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.

132. 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.
133. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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>
138. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlersen 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. [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)
150. 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>
151. 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.

152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1688–700.
160. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
161. 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.
162. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr;393(10179):1440–52.
163. 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.
164. 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.
165. [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)
166. 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.
167. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147–59.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
  171. 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.
  172. 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.
  173. 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.
  174. 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.
  175. 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.
  176. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, Jara J, Koeppl W, Meade T, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg*. 2008 Jul;207(1):57–61.
  177. 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.
  178. 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.
  179. Leung S, Otmegzguine 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.
  180. 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\*Biophysics*. 1989;16(1):3–9.
  181. Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJT, Elkhuizen 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.
  182. 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.
  183. 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.
  184. 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.
  185. 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.
  186. 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.
  187. 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.
  188. 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.
189. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martin 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.
  190. 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.
  191. 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.
  192. 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.
  193. 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.
  194. 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.
  195. 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.
  196. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2743–9.
  197. 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.
  198. 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.
  199. 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.
  200. 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.
  201. 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.
  202. 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.
  203. 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.
  204. 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.
  205. 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.
  206. 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.
207. 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.
  208. 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.
  209. 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.
  210. 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.
  211. 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.
  212. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Dièras 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.
  213. 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.
  214. 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.
  215. 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.
  216. 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.
  217. 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.
  218. 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.
  219. 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.
  220. 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.
  221. 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.
  222. 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.
  223. 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.
  224. Langley 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.
225. 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.
  226. 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.
  227. 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.
  228. 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.
  229. 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.
  230. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108–21.
  231. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
  232. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558–66.
  233. 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.
  234. 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.
  235. 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.
  236. 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.
  237. 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.
  238. 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=)
  239. 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.
  240. 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.
  241. 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.
  242. 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.
243. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka 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.
  244. 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.
  245. 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.
  246. 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.
  247. 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.
  248. 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.
  249. 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.
  250. 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.
  251. 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.
  252. 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.
  253. 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.
  254. 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.
  255. 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.
  256. 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.
  257. 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.
  258. 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.
  259. 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.
  260. 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.
  261. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized Phase

- II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 1;36(16):1556–63.
262. 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.
  263. Rossi S, Schinzari G, Basso M, Strippoli A, 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.
  264. 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.
  265. 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.
  266. 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.
  267. 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.
  268. 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.
  269. Johnston S, Pippen 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.
  270. Charif M, Lower EE, Kennedy D, Kumar H, Khan S, Radhakrishnan N, et al. The effect of trastuzumab therapy on clinical benefit from fulvestrant treatment for metastatic estrogen receptor-positive breast cancer patients. *J Clin Orthod.* 2014 Sep 10;32(26\_suppl):155–155.
  271. Johnston SRD, Hegg R, Im S-A, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):741–8.
  272. 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.
  273. 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\*Biological\*Physics.* 1991;21(2):299–310.
  274. 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.
  275. 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.
  276. 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.
  277. 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.
  278. 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\*Biological\*Physics.* 1991;21(2):299–310.

279. 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.
280. Aberizk WJ. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1987;79(5):850.