INSTITUTO REGIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
DEL NORTE

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Nº 184-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 26 de Abril de 2023

VISTO:

El Expediente Administrativo N°00002714-23 que contiene el Informe Nº 131-2023-GRLL-GGR-GRSS-IREN NORTE-DCC, emitido por la Directora Ejecutiva (e) de la Dirección de Control del Cancer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN Norte es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, se aprobó el documento denominado "Norma para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud en el que se establece que la Guía Técnica es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 270-2022-J/INEN de 01 de Setiembre de 2022, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN, aprueba el Documento Técnico: GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO, ESTADIFICACION, TRATAMIENTO, REHABILITACION Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADIO CLINICO I y II ;

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, la Dirección de Atención Médica Especializada del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, mediante el Informe del visto, por consiguiente a través del Informe N° 119-2023-GRLL/GRS-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO. ONCO MED. Solicita aprobar por adopción el Documento Técnico: GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO, ESTADIFICACION, TRATAMIENTO,

REHABILITACION Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADIO CLINICO I y II; para el uso institucional del documento técnico descrito en el tercer considerando;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 170-2023-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO.- APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte del Documento Técnico: GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO, ESTADIFICACION, TRATAMIENTO, REHABILITACION Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADIO CLINICO I y II; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

REGIÓN LA LIBERTAD Vº Bº DPTO. DE ONCOLOGIA MEDICA GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

ARTICULO SEGUNDO.- ENCARGAR a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO.- NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

REGIÓN LA LIBERTAD Vº Bº ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

REGION LA LIBERTAD GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

Dr. MANUEL ALIPIO CEDANO GUADIAMOS
DIRECTOR (o) DEL PROGRAMA SECTORIAL III
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN-NORTE

Distribución:
Interesados (01)
Informática (01)
Archivo (01)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS N° 270 -2022-J/INEN

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 01 de SETIEMBRE del 2022

VISTOS:

El Informe N° 000402-2022-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, el Memorando N° 001153-2022-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 000105-2022-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Informe N° 000627-2022-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, el Informe N° 000060-2022-DMTB/INEN del Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos y el Informe N° 001259 -2022-OAJ/INEN de la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno y con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, actualmente como Organismo Público Ejecutor;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el diario oficial El Peruano, el 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, la Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen metodologías, instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objetivo de un proceso, procedimientos o actividades, y al desarrollo de una buena práctica; Cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC), y en este caso contiene recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud;*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" con la finalidad de establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación;

Que, la norma antes citada en su numeral 5.4.3, precisa que la Guía de Práctica Clínica (GPC): "Son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a

profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las acciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica";

Que, debe manifestarse que el proyecto GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADÍO CLÍNICO I y II (Versión extensa y Versión usuario final), ha sido elaborado por el Grupo Elaborador Multidiciplinario para el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer de Mama, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, mediante Memorando N° 001153-2022-OGPP/INEN de fecha 08 de julio de 2022, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 000105-2022-OO-OGPP/INEN de fecha 08 de julio de 2022, mediante el cual la Oficina de Organización, emite Opinión Técnica Favorable al proyecto de documento normativo denominado GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADÍO CLÍNICO I y II (Versión extensa y Versión usuario final);

Que, a través del Informe N° 000627-2022-DNCC-DICON/INEN, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos da su conformidad para que se continúe con el proceso de aprobación del proyecto denominado GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADÍO CLÍNICO I y II (Versión extensa y Versión usuario final) elaborado por el Grupo Elaborador Multidiciplinario para el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer de Mama;

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización, ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADÍO CLÍNICO I y II (Versión extensa y Versión usuario final) elaborado por el Grupo Elaborador Multidiciplinario para el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer de Mama, considerando que no colisionan con la estructura orgánica y funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; Asimismo, el Departamento de Normatividad Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, la Dirección de Control del Cáncer dan su conformidad para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADÍO CLÍNICO I y II (Versión extensa y Versión usuario final), tiene como objetivo general establecer recomendaciones que sirvan para la toma de decisiones en salud dentro de la atención multidisciplinaria de pacientes con CM luminal A y B, estadio clínico I y II;

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, la Dirección de Control del Cáncer han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, Gerencia General, Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, Oficina de Organización, Dirección de Control del Cáncer, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, Dirección de Cirugía, Dirección de Medicina, Departamento de Atención de Servicios al Paciente, del Departamento de Oncología Médica, Departamento de Radioterapia, Dirección de Radioterapia, Departamento de Radiodiagnóstico, Departamento de Patología, Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos, Unidad Funcional de Seguros, Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - Aprobar la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADÍO CLÍNICO I y II (Versión extensa y Versión usuario final), que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - Encargar a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLIQUESE

MG. FRANCISCO E.M. BERROSPI ESPINOZA
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADÍO CLÍNICO I y II

-Versión usuario final -

DIRECCIÓN DE CONTROL DEL CÁNCER

DIRECCIÓN DE CIRUGÍA

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Lima – Perú
2022

M.C. MG. Francisco E. M. Berrospi Espinoza
Jefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Subjefe Institucional

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General de la Dirección de Control de Cáncer

M.C. José Manuel Cotrina Concha
Director General de la Dirección de Cirugía

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General de la Dirección de Medicina

M.C. Juan Marquina Diaz
Director General de la Dirección de Radioterapia

M.C. Yura Toledo Morote
Director General de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

M.C. José Antonio Galarreta Zegarra
Director Ejecutivo del Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos

M.C. Luis Mas López
Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Médica

M.C. Adela Heredia Zelaya
Directora Ejecutiva del Departamento de Radioterapia

M.C. José Rodriguez Lira
Director Ejecutivo del Departamento de Radiodiagnóstico

Dr. Sandro Casavilca Zambrano
Director Ejecutivo del Departamento de Patología

M.C. José Bernardo Salazar Huapaya
Director Ejecutivo del Departamento de Atención de Servicios al Paciente

Revisión y aprobación:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos
- **M.C. Iván Belzusarri Padilla**
- **Lic. Yoseline Aznarán Isla**

Revisión y Validación:

Dirección de Radioterapia
- **M.C. Gustavo Sarria Bardales**

Dirección de Medicina
- **Dra. Silvia Neciosup Delgado**

Departamento de de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos
- **M.C. Jorge Dustan Yataco**
- **M.C. Gabriela Calderón Valencia**

Departamento de Radiodiagnóstico
- **M.C. Soledad Bayona Huamán**

Oficina de Organización
- **MG. Ángel Winston Ríquez Quispe**

Revisión externa:

- **Eduardo Cazap, MD, PhD, FASCO**
  Fundador y Primer Presidente de la Sociedad Latinoamericana y del Caribe de Oncología Médica (SLACOM)Founder and First President of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology (SLACOM)
  Past Presidente de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)Past president of the International Union against Cancer (UICC)
  Vice Presidente del Grupo de Trabajo de Países en vías de Desarrollo de la Sociedad Europea de Oncología Médica. (SEOM)Deputy Chair of the Developing Countries Task Force of the European Society of Medical Oncology

- **Dr. Wilfor Aguirre Quispe**
  Master en Epidemiología Clínica. Past – Médico evaluador y supervisor de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS) del MINSA - Perú.

- **Dr. Victor Velásquez Rimachi**
  Médico-Cirujano Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Investigador asociado a la Universidad Científica del Sur; Candidato a Master, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Panel de expertos clínicos

M.C. José Manuel Cotrina Concha
Director General de la Dirección de Cirugía
Médico Asistente del Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos
"Líder Del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama"

M.C. José Antonio Galarreta Zegarra
Director Ejecutivo
Departamento en Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos

M.C. Miguel Angel Pinillos Portella
Médico Asistente
Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos

M.C. Gonzalo Ziegler Rodríguez
Médico Asistente
Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos

Dr. Henry Gómez Moreno
Médico Asistente
Departamento de Oncología Médica

M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Médico Asistente
Departamento de Oncología Médica

M.C. Guillermo Valencia Mesías
Médico Asistente
Departamento de Oncología Médica

M.C. Paola Fuente Rivera
Medico Asistente
Departamento de Radioterapia

M.C. Karen Dávila López
Médico Asistente
Departamento de Radioterapia

M. C. María Isabel Torres Falen
Médico Asistente
Departamento de Radiodiagnóstico

M.C. Henry Guerra Miller
Ex – Director Ejecutivo
Departamento de Patología

M.C. Fiorela Mego Ramírez
Médico Asistente
Departamento de Patología

M.C. Leslie Cervera Salazar
Médico Asistente
Unidad Funcional de Seguros

M.C. Germán Ricra Jiménez
Médico Asistente
Unidad Funcional de Seguros

Equipo metodológico

M.C. Carlos Alva Díaz
Consultor Metodológico de la Dirección de Control del Cáncer (INEN)

M.C. Andrely Cristina Huerta Rosario
Investigadora - Red de Eficacia Clínica y Sanitaria

Jorge Chachaima Mar
Investigador - Red de Eficacia Clínica y Sanitaria

AGRADECIMIENTOS
A los pacientes y representantes de los pacientes por su participación en el desarrollo de las recomendaciones de la guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES
Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO
La elaboración de la presente guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A Y B, ESTADÍO CLÍNICO I Y II	Código: GPC.DNCC.INEN.001	
Emisor: INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS	Implementación: 2022	Versión: V.01

ÍNDICE

I. FINALIDAD 1
II. OBJETIVO 1
2.1. OBJETIVO GENERAL 1
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 1
III. ÁMBITO DE APLICACIÓN 1
IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR 1
4.1. NOMBRE Y CÓDIGO 1
V. CONSIDERACIONES GENERALES 2
5.1. DEFINICIÓN 2
5.2. ETIOLOGÍA 2
5.3. FISIOPATOLOGÍA 2
5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS 2
5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS 2
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 2
6.1. CUADRO CLÍNICO 2
6.1.1. Signos y síntomas 2
6.1.2. Interacción cronológica 3
6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías 3
6.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE 3
6.2.2. Diagnostico diferencial 7
6.3. EXÁMENES AUXILIARES 7
6.3.1. De patología clínica 7
6.3.2. De imágenes 7
6.3.3. De exámenes especializados complementarios 7
6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA 8
6.4.1. Medidas generales y preventivas 8
6.4.2. Terapéutica 8
6.4.2.1. Tratamiento quirúrgico: 8
6.4.2.1.1. Tratamiento quirúrgico: cirugía de mama 8
6.4.2.1.2. Tratamiento quirúrgico: cirugía axilar 9
6.4.2.1.3. Tratamiento quirúrgico: reconstrucción mamaria 10
6.4.2.2. Tratamiento adyuvante 11
6.4.2.2.1. Terapia sistémica adyuvante 11
6.4.2.2.2. Terapia endocrina adyuvante 12
6.4.2.2.3. Quimioterapia adyuvante 14
6.4.2.2.4. Terapia adyuvante con bifosfonatos 15
6.4.2.3. Tratamiento neoadyuvante 15
6.4.2.3.1. Quimioterapia neoadyuvante 15

6.4.2.3.2. Terapia endocrina neoadyuvante 15
6.4.2.4. Radioterapia 16
6.4.2.4.1. Radioterapia después de la cirugía conservadora de mama 16
6.4.2.4.2. Radioterapia después de la mastectomía 17
6.4.2.5. Rehabilitación 19
6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento 19
6.4.4. Signos de alarma 19
6.4.5. Criterios de alta y seguimiento 20
6.4.6. Pronóstico 21
6.5. COMPLICACIONES 21
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA 21
6.7. FLUJOGRAMA 22
VII. ANEXOS 23
VIII. BIBLIOGRAFÍA* 28

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A Y B, ESTADÍO CLÍNICO I Y II

I. FINALIDAD

Contribuir a reducir la morbimortalidad en pacientes con cáncer de mama (CM) luminal A y B, estadío clínico I y II mediante la formulación de recomendaciones y puntos de buena práctica de diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento.

II. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer recomendaciones que sirvan para la toma de decisiones en salud dentro de la atención multidisciplinaria de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Establecer recomendaciones para el diagnóstico y estadificación de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II

b) Establecer recomendaciones para el tratamiento de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

c) Establecer recomendaciones para la rehabilitación de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

d) Establecer recomendaciones para el seguimiento de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

e) Reducir la variabilidad en la atención de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía de Práctica Clínica (GPC) está dirigida a los profesionales de la salud asistenciales vinculados con la atención de pacientes con CM. Las decisiones del médico especialista para la asistencia médica de dichos pacientes estarán basados a criterios clínicos y a recomendaciones contenidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias. El ámbito de aplicación de la GPC es el INEN y sirve como referencia a los establecimientos de salud públicos y privados que estén involucrados en el manejo de esta patología.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

NOMBRE: DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A Y B, ESTADÍO CLÍNICO I Y II

CÓDIGO CIE-10: C50

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

El cáncer de mama (CM) es una neoplasia maligna, originada en las células mamarias pero puede invadir localmente tejidos adyacentes o diseminarse a órganos a distancia (1).

5.2. ETIOLOGÍA

Se han postulado que mutaciones en ciertos genes que controlan el crecimiento y muerte celular podrían generar un riesgo mayor de padecer esta enfermedad. En función de la expresión genética se han establecido subtipos moleculares (subtipos luminales, HER2-enriquecidos y subtipos basales) (2)(3).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones genéticas (gen BRCA1 y BRCA2) y el daño al ADN de las células mamarias influenciadas por exposición al estrógeno desarrollan el cáncer de mama en una persona cuyo sistema inmunológico no limite el crecimiento de células anormales (4).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El CM es la primera neoplasia más frecuentemente diagnosticada a nivel mundial en ambos sexos con 2 261 419 de casos reportados el año 2020, y ocupa actualmente el segundo lugar en mortalidad por cáncer (sólo superada por cáncer de pulmón) con 1 796 144 fallecidos en 2020 (5). En Perú, el CM es el segundo cáncer más frecuente en mujeres (6). Según el Ministerio de Salud, la incidencia de cáncer de mama es de 28 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que la tasa de mortalidad anual es de 8.5 muertes por cada 100 000 habitantes. (7)

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Debido a la etiología genética, un factor importante es el antecedente de familiares de primer grado con cáncer de mama, lo cual representa un riesgo de 2 a 3 veces de desarrollar la enfermedad (8). Otros factores implicados son la edad avanzada, un índice de Masa Corporal (IMC) por encima de lo normal, tejido mamario denso, consumo de alcohol y tabaquismo (9)(10). Además, predisponen al cáncer de mama la mayor exposición al estrógeno como en mujeres con inicio de menarquia antes de los 12 años, nulíparas y en aquellas con inicio de la menopausia pasados los 55 años (11).

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

Clásicamente, el cáncer de mama se presenta como una masa única, dura, no móvil con bordes irregulares. Sin embargo, la exploración física no permite diferenciar de manera confiable un tumor benigno de uno maligno. Por ello, el diagnóstico de cáncer de mama requiere una evaluación histológica. Adicionalmente, se pueden hallar adenopatías axilares y signos en piel como

eritema, engrosamiento o hundimiento que sugieren enfermedad localmente avanzada. Síntomas de compromiso de órganos a distancia podrían ser indicativos de enfermedad metastásica (12).

6.1.2. Interacción cronológica

La historia natural del cáncer de mama sigue una progresión lenta y gradual. Este proceso cursa desde la detección de la hiperplasia ductal atípica, seguida del carcinoma ductal in situ y posteriormente esta lesión pre-invasiva avanza al cáncer de mama invasivo y metastásico. El cáncer ductal in situ representa un paso intermedio entre el tejido mamario normal y el cáncer de mama invasivo, por ello es tan importante su diagnóstico y manejo temprano. Durante este proceso ocurren múltiples alteraciones moleculares, genéticas y epigenéticas en células precursoras y neoplásicas (13).

6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías

No aplica

6.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

6.2.1. Criterios de diagnóstico

El diagnóstico oportuno del cáncer de mama es de suma importancia para un tratamiento adecuado que permita mejorar el pronóstico de las pacientes que lo padecen. La evaluación médica especializada permitirá la identificación y detección temprana de las lesiones sospechosas en la mama. Para ello, es importante considerar la triple evaluación de la mama mediante mamografía bilateral y ecografía para describir la tumoración de la mama y/o región axilar, y la biopsia de dicha lesión para confirmar del diagnóstico (14).

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica
1	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, la evaluación para confirmar el cáncer de mama invasivo localizado incluye: anamnesis y exploración física, mamografía diagnóstica bilateral, ecografía de la mama, biopsia de la lesión y/o revisión patológica según corresponda **[Punto de buena práctica clínica].**
2	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** el uso de la tomosíntesis de mama digital (3D) sobre las proyecciones de mama en 2D o analógica. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor].**
3	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, en caso de no contar con equipo de tomosíntesis de mama digital ***considere*** el uso de proyecciones de mamografía 2D o analógica para el diagnóstico* de mujeres con riesgo de cáncer de mama por lesiones sospechosas en el cribado de mamografías. (*) Se podrían realizar magnificaciones o compresiones selectivas de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente. **[Punto de buena práctica clínica].**
4	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ***considere*** evitar el uso de mamografía digitalizada (Radiografía Computarizada)

	para el diagnóstico de mujeres con riesgo de cáncer de mama por lesiones sospechosas en el cribado de mamografías. (*) En el caso de la radiografía digital, se prefiere con monitores de alta resolución mayores de 5 megapixeles. **[Punto de buena práctica clínica].**
5	En pacientes con lesiones sospechosas en las mamas (incluyendo lesiones de masa, densidad mamaria asimétrica, calcificaciones y/o distorsiones arquitectónicas) en la mamografía, ***se recomienda*** la biopsia core sobre la citología de aspiración por aguja fina para diagnosticar el cáncer de mama. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor].**
6	En caso de no contar o no poder realizar la biopsia core, la citología de aspiración por aguja fina es una opción para diagnosticar el cáncer de mama. **[Punto de buena práctica clínica].**
7	Si la biopsia core lo permite ***considere*** incluir en el reporte el tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, invasión perineural, carcinoma insitu y TILs. **[Punto de buena práctica clínica].**
8	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, con ganglios clínicamente positivos o imagen ecográfica de sospecha ***considere*** realizar la confirmación patológica de la neoplasia. Para esta confirmación se puede realizar biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por ecografía o biopsia core de los ganglios sospechosos según la evaluación del caso. **[Punto de buena práctica clínica].**
9	En pacientes que presentan microcalcificaciones mamarias que generen sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II a la evaluación radiológica, ***se recomienda*** que el abordaje de la lesión se realice de preferencia por estereotaxia o biopsia quirúrgica guiada por arpón. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕◯◯, recomendación fuerte a favor].**
	EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
10	En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***considere*** solicitar simultáneamente al momento del diagnóstico histopatológico inicial el estudio de los receptores hormonales (RE y RP), el Receptor de Crecimiento Epidérmico humano 2 (HER2), Ki67 y la evaluación de TILs. **[Punto de buena práctica clínica].**
11	En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II invasivo ***considere*** realizar los estudios de receptores hormonales (RE y RP), HER2 y ki67 mediante inmunohistoquímica evaluando intensidad y porcentaje, y en el caso de los receptores hormonales utilizar el score Allred (Ver Tabla 1). **[Punto de buena práctica clínica].**
12	En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que cumplen criterios de predisposición genética para CM hereditario ***considere*** realizar evaluación genética (Ver Tabla 02). **[Punto de buena práctica clínica].**
	ESTADIAJE
13	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B sin síntomas que sugieran metástasis en el estadío clínico I: i. Se sugiere no utilización de exámenes de estadificación convencionales. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕◯◯, recomendación condicional en contra]**

14	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B sin síntomas que sugieran metástasis en el estadío clínico I: ii. Se recomienda no utilizar la tomografía computarizada de la emisión de positrones (PET-CT). **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación fuerte en contra]**
15	La solicitud de exámenes auxiliares y/o convencionales para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I ***considere*** realizar de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente. **[Punto de buena práctica clínica].**
16	Para los pacientes con cáncer de mama sin síntomas que sugieran metástasis en el estadío clínico II: i. Se sugiere no utilizar los exámenes de estadificación convencionales. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕◯◯, recomendación condicional en contra].**
17	Para los pacientes con cáncer de mama sin síntomas que sugieran metástasis en el estadío clínico II: ii. Se sugiere no usar de exámenes de estadificación de tomografía computarizada por tomografía por emisión de positrones (PET-CT). **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional en contra].**
18	La solicitud de exámenes auxiliares y/o convencionales para pacientes con cáncer de mama luminal A y B estadío clínico II ***considere*** realizar de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente. **[Punto de buena práctica clínica].**
19	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II y sintomatología que sugiera metástasis ***se recomienda*** solicitar hemograma y un perfil metabólico completo (exámenes de función hepática, función renal, fosfatasa alcalina y niveles de Ca) y estudios de imágenes de acuerdo con el cuadro clínico del paciente. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación fuerte a favor].**
20	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II y sintomatología que sugiera metástasis, si presenta dolor óseo o niveles elevados de fosfatasa alcalina ***se recomienda*** solicitar gammagrafía ósea o PET/CT con fluoruro de sodio, entre otros. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor].**
21	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II y sintomatología que sugiera metástasis, si presenta niveles elevados de fosfatasa alcalina o enzimas hepáticas o sintomatología abdominal, ***se recomienda*** solicitar TEM o RM de abdomen y/o pélvica con contraste, entre otros. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor].**
22	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II y sintomatología que sugiera metástasis, si presenta sintomatología pulmonar ***se recomienda*** solicitar TEM de tórax con contraste, entre otros. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor].**
23	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II y sintomatología que sugiera metástasis, si presenta sintomatología del Sistema Nervioso Central ***se recomienda*** solicitar RM encefálica con contraste o TEM. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor].**
24	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, sin síntomas que sugieran metástasis y que no recibirán terapia sistémica preoperatoria se recomienda realizar mamografía bilateral, ecografía de mama y axila y/o RM según

	la evaluación clínica. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**

Tabla 1. Puntuación de Allred*

Células positivas, %	Proporción del Score	Intensidad	Intensidad del Score
0	0	Ninguna	0
<1	1	Débil	1
1-10	2	Intermedia	2
11-33	3	Fuerte	3
34-66	4		
>/=67	5		

*La puntuación de Allred combina el porcentaje de células positivas y la intensidad de la reacción en la muestra. Ambos puntajes se suman para generar un puntaje final con 8 valores posibles: 0 y 2 son negativas, 3-8 son positivas.

Fuente: Qureshi A, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and it's impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. J Pak Med Assoc. 2010 May;60(5):350–3.

Tabla 2. Criterios para test de genes de susceptibilidad de alta penetrancia para cáncer de mama y/u ovario (incluye BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53, entre otros)

Se indica test genético en los siguientes escenarios:

1. Individuos con un familiar de sangre que tiene un gen de susceptibilidad de variante patogénica conocida,
2. Individuos que cumplen los criterios (mencionados abajo) pero con tests limitados previos negativos
3. Historia personal de cáncer:
   - Cáncer de mama con al menos uno de los siguientes:
     - Diagnosticado a la edad ≤ 45 años y, o
     - Diagnosticado a la edad entre 46-50 años con:
       - Una historia familiar limitada o desconocida, o
       - Un cáncer de mama secundario diagnosticado a cualquier edad, o
       - ≥ 1 familiar de sangre cercano con cáncer de mama, ovario, páncreas o cáncer de próstata a cualquier edad
     - Diagnosticado a la edad ≤ 60 años y con cáncer de mama triple negativo
     - Diagnosticado a cualquier edad con:
       - Ancestría judío Ashkenazi, o
       - 1 familiar de sangre cercano con cáncer de mama a la edad ≤ 50 años y/o ovario, páncreas, cáncer de próstata a cualquier edad (histología intraductal, cribiforme, o grupo de riesgo alto/muy alto), o

- ≥ 3 diagnósticos de cáncer de mama en el paciente y/o familiares cercanos
- Diagnóstico de cáncer de mama en varón a cualquier edad

- Cáncer de ovario exocrino a cualquier dad
- Cáncer de próstata a cualquier edad con:
  - Metastásico, con histología intraductal/cribiforme, o de grupo de riesgo alto/muy alto
- Una mutación identificada en un test genético, si además ha sido identificado en línea germinal
- Un individuo con criterios para test de síndrome Li-Fraumeni (LFS) o con criterios para test de síndrome de Cowden
- Para ayudar a decisiones de terapia sistémica, como los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo.

4. Historia familiar de cáncer:
   - Un individuo afectado o no con un familiar de sangre de primer o segundo grado que cumple los siguientes criterios mencionados abajo (excepto aquellos individuos que cumplen el criterio solo para decisión de tratamiento)
     - Si el familiar afectado tiene cáncer de páncreas o próstata (metastásico, intraductal/cribiforme, o grupo de riesgo alto/muy alto), sólo se debe ofrecer test a los familiares de primer grado excepto si está indicado a otros familiares basado en historia familiar adicional.
   - Un individuo afectado o no quien no cumple los criterios mencionados arriba, pero que tienen una probabilidad > 5% de tener una variante patogénica BRCA1/2 basados en modelos de probabilidad (Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)

Fuente: NCCN Guidelines. Genetic/Familial Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2021 – November 20, 2020. (233)

6.2.2. Diagnostico diferencial

Las enfermedades que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial dependerá de las manifestaciones clínicas presentes, los antecedentes clínicos, y el examen físico realizado. Algunas entidades a tener en cuenta se incluyen: fibroadenoma, papiloma, cambios fibroquísticos, quistes, galactocele, mastitis y absceso mamario entre otros (15).

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De patología clínica

En las secciones de diagnóstico y estadiaje se generan recomendaciones específicas sobre solicitud de exámenes auxiliares.

6.3.2. De imágenes

En las secciones de diagnóstico y estadiaje se generan recomendaciones específicas sobre solicitud de exámenes auxiliares.

6.3.3. De exámenes especializados complementarios

En las secciones de diagnóstico y estadiaje se generan recomendaciones específicas sobre solicitud de exámenes auxiliares.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

De acuerdo al ámbito de la presente guía de práctica clínica no se formularon recomendaciones para este apartado. Sin embargo, es importante que se implementen medidas e intervenciones que permitan prevenir el riesgo de desarrollar cáncer de mama y promover una cultura de detección temprana y manejo oportuno de esta enfermedad.

6.4.2. Terapéutica

6.4.2.1. Tratamiento quirúrgico:

6.4.2.1.1. Tratamiento quirúrgico: cirugía de mama

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
25	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** ofrecer cirugía adicional (ampliación de márgenes o mastectomía, según corresponda) después de la cirugía de conservación de la mama cuando haya cáncer invasivo ("tumor en tinta"; 0 mm) y / o CDIS en los márgenes radiales, en ambos esto se considera con bordes comprometidos. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación fuerte a favor].**
26	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que se han sometido a una cirugía de conservación de la mama en la que hay cáncer invasivo y / o CDIS dentro de los 2 mm de los márgenes radiales, pero no en los mismos (más de 0 mm y menos de 2 mm), en ambos esto se considera con bordes cercanos, ***se recomienda:*** A. Discutir los beneficios y riesgos de una cirugía adicional (ampliación de márgenes o mastectomía) para minimizar el riesgo de recurrencia local. B. Tener en cuenta las preferencias de la mujer, las comorbilidades, las características del tumor y el uso potencial de la radioterapia. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación fuerte a favor].**
27	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico 1 y 2 las opciones quirúrgicas a ofrecer podrían ser la mastectomía, cirugía de conservación clásica o cirugía oncoplástica según criterios clínico-quirúrgico y preferencias del paciente. **[Punto de buena práctica clínica].**
28	En las unidades que realizan atención a pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico 1 y 2 ***consideren*** auditar las tasas de recurrencia después del tratamiento. **[Punto de buena práctica clínica]**

6.4.2.1.2. Tratamiento quirúrgico: cirugía axilar

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
29	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sin evidencia de compromiso o sospecha de los ganglios linfáticos en la ecografía o con resultado de BAAF negativa ***se sugiere*** no realizar disección axilar total de los ganglios linfáticos para estadificar la axila. La biopsia de ganglio centinela (BGLC) es la técnica preferida. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor].**
30	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** realizar BGLC utilizando la técnica dual con isótopo de tecnecio radiactivo y/o tinte azul (azul patente). **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor].**
31	Las unidades de mama consideren auditar sus tasas de recurrencia axilar. **[Punto de buena práctica clínica].**
32	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II con metástasis en los ganglios linfáticos patológicamente comprobados ***se sugiere*** ofrecer disección radical de axila (DRA). **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor].**
33	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que tienen 1 o más macrometástasis de ganglio linfático centinela se sugiere ofrecer tratamiento axilar adicional (DRA y/o radioterapia) después de la BGLC. La decisión sobre las opciones se realizará según criterios clínico-quirúrgicos y preferencias del paciente. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor].**
34	Para pacientes con cáncer de mama A y B, estadío clínico I y II, ***se sugiere*** no realizar disección axilar después de la cirugía conservadora de mama primaria a quienes se les haya resecado >= 3 ganglios linfáticos centinelas, y cumplan los siguientes criterios: 1. tamaño tumoral: T1 y T2. 2. 1 o 2 macrometástasis de ganglio linfático centinela. 3. Cirugía de conservación. 4. se les haya recomendado someterse a radioterapia total adyuvante de mama complementada con terapia sistémica (que puede ser hormonoterapia). 5. No hayan recibido QT neoadyuvante. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor].**
35	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que solo tengan micrometástasis en los ganglios linfáticos centinela ***se sugiere*** no ofrecer disección axilar después de la cirugía primaria de conservación de mama o mastectomía. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional en contra].**
36	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que sólo tengan células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos centinela ***se sugiere***

	no ofrecer disección axilar después de la cirugía primaria de conservación de mama o mastectomía. Considere que estas personas tienen cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional en contra].**

6.4.2.1.3. Tratamiento quirúrgico: reconstrucción mamaria

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** ofrecer ambas opciones de reconstrucción mamaria: reconstrucción inmediata o reconstrucción diferida. Esta decisión dependerá de la disponibilidad institucional y preferencias del paciente. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación fuerte a favor].**
38	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** ofrecer la reconstrucción mamaria inmediata a las mujeres que se les haya recomendado una mastectomía, incluidas aquellas que puedan necesitar radioterapia, a menos que tengan comorbilidades importantes que descarten una cirugía reconstructiva. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor].**
39	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II de novo o de recurrencia también considere el uso de cirugía oncoplástica como opción reconstructiva, según criterio clínico. **[Punto de buena práctica clínica].**
40	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** discutir los beneficios y riesgos de la reconstrucción mamaria. Los temas incluyen: 1) el momento de la cirugía de reconstrucción mamaria (inmediata o diferida); 2) diferentes opciones de cirugía de reconstrucción mamaria y lo que implican; 3) cómo el momento de la cirugía de reconstrucción mamaria afecta las opciones disponibles; 4) la incertidumbre sobre los resultados a largo plazo en las mujeres que reciben radioterapia; 5) los efectos adversos que pueden ocurrir con la aplicación de las técnicas de reconstrucción mamaria y; 6) que la reconstrucción mamaria se realiza por etapas, entre los más importantes. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor].**

6.4.2.2. Tratamiento adyuvante

6.4.2.2.1. Terapia sistémica adyuvante

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
41	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** que las decisiones de TSA las debe discutir un equipo multidisciplinario y considerar características clínicas (como edad y comorbilidades), patológicas (como tamaño tumoral, status ganglionar, grado histológico, status de receptores hormonales y HER2) y preferencias del paciente. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación fuerte a favor].**
42	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II usar perfiles de expresión génica validados para la toma de decisiones sobre terapia sistémica adyuvante según disponibilidad institucional. Entre las plataformas: 1. Se recomienda utilizar OncotypeDX, Mammaprint y Breast Cancer Index. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]** 2. Se sugieren utilizar Prosigna y EndoPredict u otras. **[Nivel de certeza muy moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor]**
43	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** el uso de herramientas como PREDICT, NPI u otras validadas (Ver Tabla 03), para estimar el pronóstico y el potencial beneficio de la terapia sistémica adyuvante. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**

Tabla 3. Herramientas PREDIT y NPI *

HERRAMIENTA PREDICT
1. **¿Solo CDIS o LCIS?** Si/No
2. **Edad en el momento del diagnóstico:**
3. **¿Posmenopáusica?** Si/No/ Desconocido
4. **Estado de RE:** Positivo/Negativo
5. **Estado de HER2:** Positivo/Negativo/Desconocido
6. **Estado de Ki-67:** Positivo/Negativo/Desconocido
7. **Tamaño tumoral invasivo (mm)**
8. **Grado tumoral:** 1/2/3
9. **Detectado por:** Tamizaje/Síntomas/Desconocido
10. **Nodos positivos**
11. **Sólo micrometástatasis** (habilitado cuando los nodos positivos son 1.): Si/No/Desconocido

HERRAMIENTA NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX (NPI)
El índice se calcula utilizando la fórmula: **NPI = [0,2 x S] + N + G** Dónde: 1. S es el tamaño de la lesión índice en centímetros 2. N es el estado del nodo: 0 nodos = 1, 1-3 nodos = 2, >3 nodos = 3 3. G es el grado del tumor: Grado I =1, Grado II =2, Grado III =3
Fuente: • **PREDICT:** https://breast.predict.nhs.uk/tool • **NPI:** https://www.evidencio.com/models/show/633

6.4.2.2.2. Terapia endocrina adyuvante

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

N°	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
44	A todo paciente con cáncer de mama luminal (Receptor Hormonal ≥ 1%) estadío clínico I y II ***se recomienda*** ofrecer terapia endocrina adyuvante (TEA). **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**
45	La TEA ***se recomienda*** iniciar dentro de las 4 a 8 semanas posterior a la cirugía, y posterior a quimioterapia adyuvante. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**
46	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas: 1. Con ganglio negativo (N-), ***se recomienda*** TEA por 5 años **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]** 2. con ganglio positivo (N+), ***se sugiere*** TEA extendida **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor]**.
47	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas de alto riesgo ***se sugiere*** la TEA extendida con tamoxifeno hasta por 10 años. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor]**.
48	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas tratadas con quimioterapia adyuvante o en mujeres muy jóvenes (menores de 35 años) ***se recomienda*** ofrecer TEA con inhibidores de aromatasa (como exemestano) más supresión de la función ovárica. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**.
49	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas de alto riesgo no candidatos o intolerantes a inhibidores de aromatasa, ***se sugiere*** considerar como alternativa de tratamiento al tamoxifeno más supresión de la función ovárica. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor]**.

50	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas de bajo riesgo ***no se sugiere*** la adición de supresión ovárica al tamoxifeno. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional en contra]**.
51	En pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas con ganglio negativo (N-), ***considere*** ofrecer TEA por 5 años. Si es ganglio positivo (N+), se recomienda TEA extendida. **[Punto de Buena Práctica Clínica]**.
52	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II posmenopáusicas, luego de considerar los factores de riesgo y preferencias del paciente, la terapia endocrina adyuvante puede basarse en cualquiera de las siguientes alternativas: 1. Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de un inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años (es la opción preferida). **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**. 2. Inhibidores de aromatasa por 5 años. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**. 3. Inhibidor de aromatasa por 2 a 3 años seguido de tamoxifeno hasta completar 5 años. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**. 4. Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de un inhibidor de aromatasa durante 5 años más. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**. 5. Tamoxifeno por 4.5 a 6 años, seguido de 2.5 a 5 años de un inhibidor de aromatasa **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**, o se sugiere considerar tamoxifeno por 5 años adicionales hasta completar 10 años **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor]**. 6. Tamoxifeno por 5 años **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**, o hasta 10 años **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor]** en pacientes postmenopáusicas con contraindicación, que sean intolerantes o que no deseen usar inhibidores de aromatasa.
53	En pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas (pN0-pN1) en quienes se utilizó plataforma genómica, ***considere*** el siguiente tratamiento adyuvante según su riesgo genómico: • Bajo riesgo: TEA; • Riesgo intermedio: TEA y plantear quimioterapia (teniendo en consideración el criterio médico, las características clínico-patológicas, y la decisión del paciente) • Alto riesgo: quimioterapia seguido de TEA. **[Punto de buena práctica clínica]**.
Notas:	

- En pacientes con cáncer de mama RH (+) /HER2 (-) de alto riesgo (aquellas con ≥ 4 ganglios positivos, o 1-3 ganglios positivos con una o más de las siguientes: grado 3, tamaño tumoral ≥ 5 cm, o un ki67 ≥ 20%) se puede considerar abemaciclib adyuvante por 2 años en combinación con TE.
- En pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA1/2 luego de completar quimioterapia adyuvante se puede considerar olaparib por 1 año.

Fuentes:

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2022 - December 20, 2021

6.4.2.2.3. Quimioterapia adyuvante

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
54	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** la quimioterapia adyuvante (QA) en pacientes con tumores de alto riesgo, definidos por los siguientes factores de riesgo clínicos o genómicos: tamaño tumoral, compromiso ganglionar, infiltración linfovascular extensa, ki67 alto, baja expresión de receptor progesterona (RP), edad joven, status premenopáusico, y puntuación intermedia o alta en score genómico. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**.
54	Se recomienda iniciar la QA preferiblemente dentro de las 4 a 8 semanas posterior a la cirugía. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**.
55	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA, se recomienda ofrecer un régimen que contenga una antraciclina y un taxano. En ciertos casos se puede utilizar platinos (carboplatino/docetaxel, carboplatino/paclitaxel). **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**.
56	Los regímenes recomendados incluyen: 1) Adriamicina más ciclofosfamida (AC) a dosis densa con paclitaxel dosis densa secuencial, 2) AC dosis densa seguido de paclitaxel semanal secuencial, y 3) docetaxel más ciclofosfamida (TC). Otros regímenes incluyen: 1) AC, 2) epirubicina y ciclofosfamida (EC), 3) AC seguido de docetaxel cada 3 semanas, 4) AC seguido de paclitaxel semanal, 5) Ciclofosfamida-Metrotexato-5FU (CMF), 6) Epirubicina-Ciclofosfamida-5FU (FEC) seguido de docetaxel o paclitaxel semanal, 7) (5FU-Adriamicina-Ciclofosfamida) FAC seguido de paclitaxel semanal, y 8) TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida). **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**.
57	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA, ***se recomienda*** el uso de factor estimulante de colonias (G-CSF) en casos determinados como, por ejemplo: alta carga de enfermedad, quimioterapia a dosis densa o con TC (ciclofosfamida/docetaxel). **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**.
58	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA y presenten riesgo de complicaciones cardiovasculares, ***se***

	recomiendan los regímenes sin antraciclinas. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor].**
59	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA, 4 ciclos de docetaxel y ciclofosfamida (TC) ***se recomienda*** una alternativa a 4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor].**
60	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II en quienes esté indicada la QA, ***no se recomienda*** usarla concomitantemente con terapia endocrina, excepto análogos de GnRH usados para protección ovárica. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte en contra].**

6.4.2.2.4. Terapia adyuvante con bifosfonatos

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
61	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II postmenopáusicas (natural o inducida), ***se recomienda*** el uso de bisfosfonatos orales, bisfosfonatos endovenosos o denosumab. **[Nivel de certeza alta⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor].**

6.4.2.3. Tratamiento neoadyuvante

6.4.2.3.1. Quimioterapia neoadyuvante

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
62	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y ***II no considere*** un retraso en la realización de cirugía. **[Punto de buena práctica clínica].**
63	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II ***se sugiere*** ofrecer terapia sistémica neoadyuvante en casos especiales evaluados en junta medica multidisciplinaria tomando en consideración una decisión compartida con el/la paciente. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕◯◯, recomendación condicional a favor].**

6.4.2.3.2. Terapia endocrina neoadyuvante

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
64	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II luminal (mujeres postmenopáusicas) la terapia endocrina neoadyuvante puede ser

	considerada en quienes no reciben tratamiento con quimioterapia por morbilidad, condiciones limitantes o negación a quimioterapia. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor].**
65	La terapia endocrina ***considere*** aplicarse hasta 6 meses. **[Punto de buena práctica clínica].**
66	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadíos clínico I y II (mujeres premenopáusicas) ***considere*** informar que la quimioterapia neoadyuvante puede tener más probabilidades de producir una respuesta clínica que la terapia endocrina neoadyuvante, sin embargo, algunos tumores podrían responder a la terapia endocrina neoadyuvante. **[Punto de buena práctica clínica].**

6.4.2.4. Radioterapia

6.4.2.4.1. Radioterapia después de la cirugía conservadora de mama

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

N°	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
67	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadío clínicos I y II ***se sugiere*** utilizar técnicas conformadas 3D, IMRT, VMAT según las características anatómicas de cada paciente. Se puede mejorar la homogeneidad de la dosis target (volumen blanco) y preservación de tejidos sanos con el uso de campos compensadores con cuñas, planificación usando segmentos y la técnica de intensidad modulada IMRT. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor].**
68	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadíos clínico I y II ***se sugiere*** la irradiación parcial de la mama en aquellos con enfermedad temprana de bajo riesgo en sus diferentes modalidades como Radioterapia Intraoperatoria, Radioterapia Externa, Braquiterapia Intersticial entre otras. Considérese a las mujeres en estado postmenopáusico, mayores de 50 años, con tumores < 3cm, ganglios negativos, margenes libres, con receptores hormonales positivos, sin sobreexpresión HER2 y en terapia adyuvante con hormona. (Ver Tabla 04) **[Nivel de certeza baja ⊕⊕◯◯, recomendación condicional a favor].**
69	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadíos clínico I y II que no cumplan con criterios para irradiación parcial de la mama ***se sugiere*** el tratamiento con irradiación total de la mama con un boost sobre el lecho quirúrgico. Colocar clips de marcaje en el lecho tumoral para la delimitación del boost. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕◯◯, recomendación condicional a favor].**
70	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadíos I y II ***no considere*** ofrecer radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna. Podrían existir casos especiales que deberán discutirse en comité multidisciplinario. **[Punto de buena práctica clínica]**

Tabla 04. Factores clínicopatológicos para la estratificación del riesgo en cáncer de mama

ITEM	BAJO	ALTO RIESGO
Tamaño tumoral	T1, T2 *	Mayor o igual a T3
Estatus nodal	N0, Nmic	N+.
Extensión extracapsular	NO	SI
Invasión Linfovascular	NO	SI
Edad	Mayor a 45 años	Menor a 45 años
Estatus hormonal	Post menopáusica	Pre menopáusica
Grado de diferenciación	I	II Y III
Estatus HerN2	Negativo	Positivo
Márgenes quirúrgicos	Libres	Comprometidos
Terapia hormonal adyuvante	Si	No
In situ asociado	NO	SI
Componente ductal extensive	Ausente	Presente

*Considérese T2 en el grupo de bajo riesgo en pacientes sometidas a mastectomía mientras que si son sometidas a cirugía de conservación pueden ir al grupo de alto riesgo según su tamaño.

Fuente:

Franco P. et al. De-escalation of breast radiotherapy after conserving surgery in low-risk early breast cancer patients. Medical Oncology. 2018;35:62.

Reinert Tomás, de Souza Alessandra Borba Anton, Parisotto Sartori Guilherme, Obst Fernando Mariano, Barrios Carlos Henrique. Highlights of the 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021: customising local and systemic therapies. *Ecancer*. 2021

6.4.2.4.2. Radioterapia después de la mastectomía

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

N°	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
71	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II ***se sugiere*** radioterapia adyuvante post mastectomía bajo las siguientes condiciones: Presencia de ganglios positivos (>= 1) con dos o más de los siguientes factores de riesgo: 1) presencia de 4 o más ganglios, 2) extensión extracapsular, 3) bordes cercanos, 4) invasión linfovascular, 5) edad < 40 años, 6) receptor de estrógenos negativo y 7) grado 3 de diferenciación. Los casos especiales deben discutirse en

	comité multidisciplinario. **[Nivel de certeza muy baja ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor]**.
72	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que tienen un riesgo bajo de recurrencia local ***se sugiere*** no ofrecer radioterapia después de la mastectomía (ver **Tabla 04**). **[Punto de buena práctica clínica]**.
	Fraccionamiento de dosis
73	Para mujeres con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II postmastectomía con indicación de radioterapia adyuvante ***se recomienda*** el hipofraccionamiento moderado en el esquema de 4005cGy en 15 fracciones como alternativa al fraccionamiento convencional (5000cGy en 25 fracciones). **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**.
74	Para mujeres cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sometidas a cirugías de conservación ***se recomienda*** adicionar un boost sobre el lecho tumoral. El boost al lecho tumoral está recomendado en pacientes con características de alto riesgo (edad < 50 años, enfermedad de alto grado o pacientes con márgenes focalmente positivos) para reducir el riesgo de recurencia local a una dosis de 10-16 GY en 4-8 fracciones. **Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**.
	RADIOTERAPIA DE ÁREAS GANGLIONARES
75	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sin presencia de enfermedad ganglionar regional ***considere*** no ofrecer radioterapia adyuvante a este nivel. **[Punto de buena práctica clínica]**.
76	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II invasivo con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares comprometidos ***se recomienda*** ofrecer irradiación de la región supra e infraclavicular si presenta algún factor de riesgo: 1) grado histológico 3, 2) invasión linfovascular, 3) macrometástasis y 4) extensión extracapsular. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**.
77	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II con tumores de más de 5cm y/o con 4 o más ganglios linfáticos axilares comprometidos ***se recomienda*** ofrecer irradiación de la región supra e infraclavicular. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**.
78	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***considere*** ofrecer radioterapia a nivel axilar a quienes se sometan a disección radical de axila y presenten algunos de los siguientes factores de riesgo: 1) edad menor de 50 años, 2) más de 4 ganglios comprometidos, 3) macrometástasis, 4) extensión extranodal y 5) disección insuficiente de menos de 10 ganglios. Los casos especiales se discutirán en comité multidisciplinario. **[Punto de buena práctica clínica]**.

6.4.2.5. Rehabilitación

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

Nº	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
79	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II es importante brindar consejería durante todo su proceso de atención **[Punto de buena práctica clínica].**
80	Para pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** detener la terapia de reemplazo hormonal sistémico (TRH). **[Nivel de certeza alto ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor].**
81	Para mujeres con síntomas de la menopausia y antecedentes de cáncer de mama ***no se recomienda*** ofrecer TRH (incluida la combinación de estrógenos y progestágenos) de forma rutinaria. En circunstancias excepcionales, ofrezca TRH a mujeres con síntomas menopáusicos intolerables y con las que se hayan discutido los riesgos asociados. **[Nivel de certeza alto ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte en contra].**
82	Para pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** administrar antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para aliviar los síntomas de la menopausia, particularmente sofocos, excepto para aquellas que toman tamoxifeno. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional a favor].**
83	Para pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** no ofrecer soya o derivados de soya, vitamina E u otros suplementos para tratar los síntomas de la menopausia. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación condicional en contra].**

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Cada intervención -farmacológica o no farmacológica- mencionada en la presente guía presenta riesgos de producir eventos adversos propios que deben ser previstos, minimizados, o tratados adecuadamente. La información específica de estos efectos adversos de las múltiples intervenciones recomendadas en la presente guía está disponible en libros, compendios, y herramientas en línea (como UpToDate, Lexicomp u otros). También se pueden encontrar en las fichas técnicas de productos biológicos de la DIGEMID que pueden ser accedidas mediante su página web (www.digemid.minsa.gob.pe/). Estos deber ser revisados por los profesionales encargados del manejo del paciente. Es por ello que, antes de utilizar cualquier intervención, es importante que se informe a los pacientes sobre estos posibles riesgos de efectos adversos.

6.4.4. Signos de alarma

Los signos de alarma para la recurrencia son similares a las manifestaciones clínicas primarias del cáncer de mama. Por ello, referenciamos al lector a dicha sección para mayor información.

6.4.5. Criterios de alta y seguimiento

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica

N°	Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica
84	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ***considere*** realizar el seguimiento con la finalidad de reducir el riesgo de recurrencia y detectar segundos primarios, evaluar la esfera psicosocial y promover estilos de vida saludables a largo plazo.
85	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II **se *recomienda*:** 1. Realizar anamnesis y examen físico cada 3 - 6 meses en los primeros 2 años, luego cada 6 meses del año 3 al 5 y luego anualmente. El intervalo de evaluación también dependerá de la condición clínica de cada paciente y según el criterio médico. **[Nivel de certeza muy bajo ⊕⊕◯◯, recomendación fuerte a favor]**. Y en quienes desarrollan linfedema, evaluación y tratamiento por rehabilitación física. **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**. 2. Evaluación por genética: Evaluación periódica si hay cambios en la historia familiar y evaluación genética según los criterios considerados en la Tabla 02. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**. 3. Evaluación por cardiología: en quienes recibieron terapia con antraciclinas, evaluación por Cardiología principalmente dentro del primer año de tratamiento. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**. 4. Laboratorio y pruebas de imágenes: En quienes se mantienen asintomáticos, no realizar exámenes de laboratorio o imágenes de rutina **[Nivel de certeza alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte en contra]**. En sintomáticos, solicitar pruebas laboratoriales y/o imagenológicas según la condición de cada paciente y criterio médico. **[Nivel de certeza muy bajo ⊕⊕◯◯, recomendación fuerte a favor]**. 5. Imágenes de mama: Realizar mamografía 1 vez al año y/o mamografía contralateral. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**. En quienes presenten hallazgos anormales al examen físico y/o pruebas de imagen, el intervalo de tiempo entre las mamografías podría reducirse. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**. En casos seleccionados (pacientes jóvenes, pacientes con "mama densa" o con predisposición familiar y/o genética), considerar ecografía con o sin resonancia magnética de mamas. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**. No indicar estudios de imagen de la mama reconstruida. **[Punto de buena práctica clínica]**. 6. Terapia endocrina: En quienes reciben tamoxifeno y tienen útero, ***se sugiere*** realizar ecografía transvaginal y/o evaluación por ginecología 1 vez al año. **[Nivel de certeza muy bajo ⊕◯◯◯, recomendación condicional a favor]**. En quienes reciben inhibidores de aromatasa o con supresión de la función ovárica, ***se recomienda*** monitorizar la densidad ósea de manera periódica. **[Nivel de certeza alto ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor]**. ***Considere*** realizar una evaluación basal de la densidad mineral ósea previa al tratamiento con Inhibidores de aromatasa. **[Punto de buena práctica clínica]**. En

pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas, que después del tratamiento presentan amenorrea y que inician terapia endocrina, ***se recomienda*** realizar monitoreo periódico, cada 3 a 6 meses, del perfil hormonal (estradiol, FSH y LH). **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**. En pacientes postmenopáusicas (natural o inducida) quienes reciben inhibidores de aromatasa, el uso de bifosfonatos (orales o endovenosos) o denosumab es aceptable para mejorar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas. La duración óptima de esta terapia aún no está establecida. **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**.

7. Estilos de vida: Actividad física, dieta saludable, limitar la ingesta de alcohol, y mantener un peso adecuado (IMC 20-25). **[Nivel de certeza moderado ⊕⊕⊕◯, recomendación fuerte a favor]**.
8. Embarazo y métodos anticonceptivos: La decisión sobre embarazo considerarla luego de 18 meses de finalizada la terapia endocrina. **[Punto de buena práctica clínica]**. Para anticoncepción preferir los métodos de barrera, dispositivos intrauterinos u otros. **[Punto de buena práctica clínica]**. No usar métodos anticonceptivos hormonales. **[Punto de buena práctica clínica]**.
9. Terapia de reemplazo hormonal (TRH): ***Considere*** no ofrecer TRH. Sin embargo, considere ofrecer tratamiento sintomático. **[Punto de buena práctica clínica]**.

6.4.6. Pronóstico

El pronóstico depende de las características clínico-patológicas, del estadio clínico y de cómo responde al tratamiento cada paciente, y pueden ser consultadas diferentes bibliografías al respecto incluyendo herramientas en línea (como UpToDate) (16). Existen diversas scores y calculadoras que realizan esta tarea de forma automática basadas en estudios poblacionales; sin embargo, no existe ninguna calculadora de supervivencia validada para nuestra población. Por ello, su uso debe ser siempre cuidadoso y teniendo en cuenta las posibles limitaciones y la necesidad de validarlas para nuestras poblaciones.

6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones al igual que los eventos adversos, dependen mucho de la intervención administrada además del estadio y características clínico-patológicas de cada paciente. La información pertinente sobre las posibles complicaciones debe ser provista al paciente en forma comprensible.

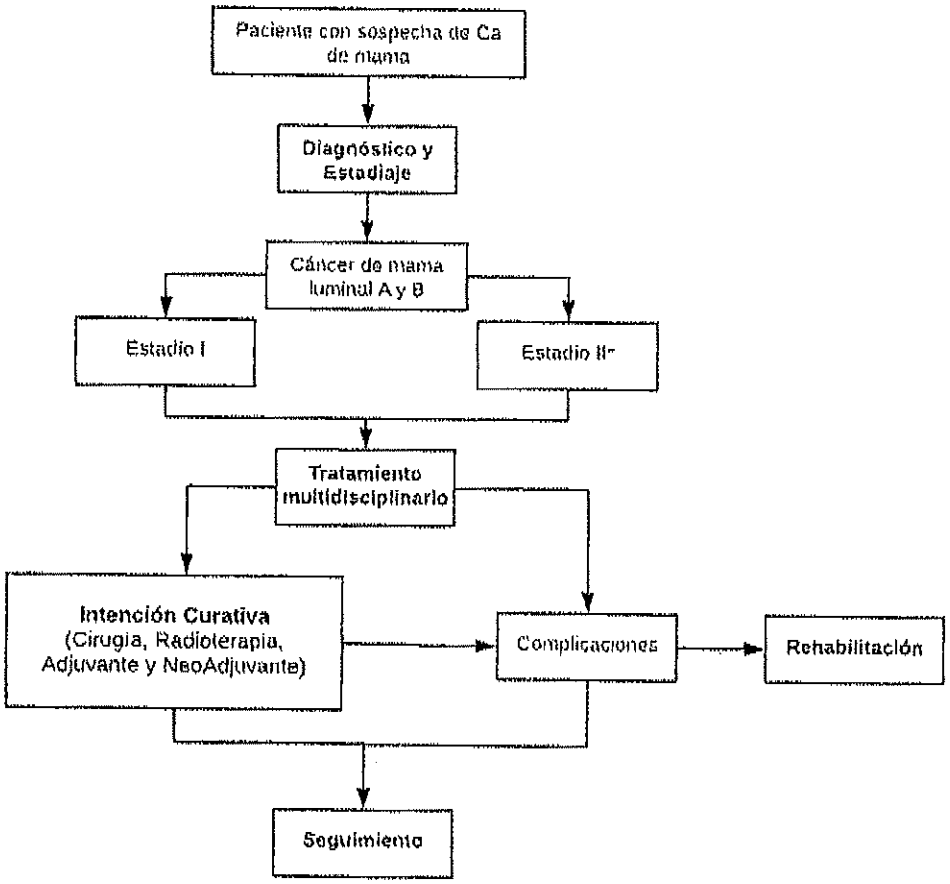
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es un establecimiento de salud nivel III-2 con alta capacidad resolutiva por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares.

Para realizar la contrarreferencia a su centro de origen y continuar los controles de salud, los pacientes tienen que cumplir las siguientes condiciones: curado, mejorado o retiro voluntario.

6.7. FLUJOGRAMA

Flujograma N° 01:
Manejo del Cáncer de Mama Luminal A y B, estadío clínico I y II



**Incluyendo a T1N1, T2N0, T2N1, T3N0, T3N1 (G1 o G2)*

VII. ANEXOS

ANEXO 01

BÚSQUEDA SISTEMATICA DE LA EVIDENCIA: Diagrama de Flujo PRISMA

ANEXO 02

BÚSQUEDA SISTEMATICA DE LA EVIDENCIA: ESTUDIOS INCLUIDOS

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas	
Estudios	**Diseño**
European guidelines on screening and diagnosis. ECIBC. 2020	GPC basada en evidencia
Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE.2018	GPC basada en evidencia
Breast Neoplasm. AIOM. 2018	GPC basada en evidencia

ANEXO 03

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS – INSTRUMENTO AGREE II

Guía #1: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

Guía #2: Breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline 2019

Guía #3: Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico de Cancer de Mama

N° de evaluadores: 2

SECCIÓN	Guía #1		Guía #2		Guía #3	
	PUNTAJE FINAL	%	PUNTAJE FINAL	%	PUNTAJE FINAL	%
I. Alcance y Objetivo						
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	11	92%	14	97%	11	78%
2. La(s) pregunta(s) de salud cubierta(s) por la guía está(n) específicamente descrita(s).	14		14		13	
3. La población (pacientes, público, etc.) a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.	14		13		10	
Puntaje	39		41		34	
II. Participación de los implicados						
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	12	83%	14	94%	10	56%
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	12		14		8	
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	12		12		8	
Puntaje	36		40		26	
III. Rigor en la elaboración						
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	14	92%	12	84%	7	64%
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	13		13		7	
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	13		11		10	

10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	14		14		9	
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	13		14		13	
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	14		13		13	
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	10		11		11	
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	13		9		7	
Puntaje	104		97		77	
IV. Claridad de presentación						
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	14		14		12	
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	11	92%	14	100%	9	67%
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	14		14		9	
Puntaje	39		42		30	
V. Aplicabilidad						
18. La guía describe los facilitadores y las barreras para su aplicación	10		13		7	
19. La guía proporciona consejos y / o herramientas sobre cómo las recomendaciones se pueden poner en práctica	11		11		10	
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	14	81%	12	81%	10	54%
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	12		11		7	
Puntaje	47		47		34	
VI. Independencia editorial						
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	8	75%	12	92%	9	58%

23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	14		14		9	
Puntaje	22		26		18	

GUÍA	#1	#2	#3
1. Puntúe la calidad global de la guía entre 1 (La calidad más baja posible) a 7 (La calidad más alta posible)	6	7	6
2. ¿Recomendaría esta guía para su uso en la práctica?			
Si	X	X	X
Si, con modificaciones			
No			

VIII. BIBLIOGRAFÍA*

1. DeVita VT. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. LWW. 2014. 2234 p.
2. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. Nat Cell Biol 2013; 15:126.
3. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:10869–10874.
4. Mansfield CM. A review of the etiology of breast cancer. J Natl Med Assoc. 1993 Mar;85(3):217–21.
5. International Agency for Research in Cancer. Breast Cancer [Internet]. Global Cancer Observatory. [cited 2021 May 25]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf
6. Zafra-Tanaka JH, Tenorio-Mucha J, Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco R, Bernabe-Ortiz A. Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. PLoS One. 2020 Feb 6;15(2):e0228867.
7. Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el peru 2017 - 2021. Ministerio de Salud; 2017.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 2001; 358:1389.
9. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 156:635.
10. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. J Natl Cancer Inst 2015; 107.
11. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Int J Cancer 2013; 132:2619.
12. Ebosetale Blessing Ikhuoria and Christian Bach Introduction to Breast Carcinogenesis Symptoms, Risks Factors, Treatment and Management. European Journal of Engineering Research and Science.2018; 3(7):5.
13. Ashley G. Rivenbark, et al. Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer Challenges for Personalized Medicine. Am J Pathol. 2013; 183(4): 1113-1124.
14. Elizabeth M, Amy Clark, Julia T, et al. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. J Nucl Med. 2016; 5(2):9S–16S
15. Sabel M Clinical manifestations, differential diagnosis, and clinical evaluation of a palpable breast mass. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on 25 Junio, 2022.)
16. Foukakis T. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on 25 Junio, 2022.)

* Para revisar la lista completa de las referencias bibliográficas, anexos, tablas y figuras que se utilizaron en la elaboración de esta guía de práctica clínica revisar la versión extensa.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A y B, ESTADIO CLÍNICO I y II

-Versión extensa -

DIRECCIÓN DE CONTROL DEL CÁNCER

DIRECCIÓN DE CIRUGÍA

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Lima – Perú
2022

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A Y B, ESTADÍO CLÍNICO I Y II	Código: GPC.DNCC.INEN.001	
Emisor: INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS	Implementación: 2022	Versión: V.01

M.C. MG. Francisco E. M. Berrospi Espinoza
Jefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Subjefe Institucional

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General de la Dirección de Control de Cáncer

M.C. José Manuel Cotrina Concha
Director General de la Dirección de Cirugía

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General de la Dirección de Medicina

M.C. Juan Marquina Diaz
Director General de la Dirección de Radioterapia

M.C. Yura Toledo Morote
Director General de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

M.C. José Antonio Galarreta Zegarra
Director Ejecutivo del Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos

M.C. Luis Mas López
Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Médica

M.C. Adela Heredia Zelaya
Directora Ejecutiva del Departamento de Radioterapia

M.C. José Rodriguez Lira
Director Ejecutivo del Departamento de Radiodiagnóstico

Dr. Sandro Casavilca Zambrano
Director Ejecutivo del Departamento de Patología

M.C. José Bernardo Salazar Huapaya
Director Ejecutivo del Departamento de Atención de Servicios al Paciente

Revisión y aprobación:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos
- **M.C. Iván Belzusarri Padilla**
- **Lic. Yoseline Aznarán Isla**

Revisión y Validación:

Dirección de Radioterapia
- **M.C. Gustavo Sarria Bardales**

Dirección de Medicina
- **Dra. Silvia Neciosup Delgado**

Departamento de de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos
- **M.C. Jorge Dustan Yataco**
- **M.C. Gabriela Calderón Valencia**

Departamento de Radiodiagnóstico
- **M.C. Soledad Bayona Huamán**

Oficina de Organización
- **Mg. Ángel Winston Riquez Quispe**
- **Mg. Christian Alberto Pino Melliz**

Revisión externa:

- **Eduardo Cazap, MD, PhD, FASCO**
  Fundador y Primer Presidente de la Sociedad Latinoamericana y del Caribe de Oncología Médica (SLACOM)Founder and First President of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology (SLACOM).
  Past Presidente de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)Past president of the International Union against Cancer (UICC).
  Vice Presidente del Grupo de Trabajo de Paíes en vías de Desarrollo de la Sociedad Europea de Oncología Médica (SEOM)Deputy Chair of the Developing Countries Task Force of the European Society of Medical Oncology.

- **Dr. Wilfor Aguirre Quispe**
  Máster en Epidemiología Clínica. Past – Médico evaluador y supervisor de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS) del MINSA - Perú.

- **Dr. Victor Velásquez Rimachi**
  Médico-Cirujano Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Investigador asociado a la Universidad Científica del Sur; Candidato a Máster, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PANEL DE EXPERTOS CLÍNICOS

M.C. José Manuel Cotrina Concha
Director General de la Dirección de Cirugía
Médico Asistente del Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos
"Líder del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama"

M.C. José Antonio Galarreta Zegarra
Director Ejecutivo
Departamento en Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos

M.C. Miguel Angel Pinillos Portella
Médico Asistente
Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos

M.C. Gonzalo Ziegler Rodríguez
Médico Asistente
Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos

Dr. Henry Gómez Moreno
Médico Asistente
Departamento de Oncología Médica

M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Médico Asistente
Departamento de Oncología Médica

M.C. Guillermo Valencia Mesías
Médico Asistente
Departamento de Oncología Médica

M.C. Paola Fuente Rivera
Medico Asistente
Departamento de Radioterapia

M.C. Karen Dávila López
Médico Asistente
Departamento de Radioterapia

M. C. Maria Isabel Torres Falen
Médico Asistente
Departamento de Radiodiagnóstico

M.C. Henry Guerra Miller
Ex - Director Ejecutivo
Departamento de Patología

M.C. Florela Mego Ramírez
Médico Asistente
Departamento de Patología

M.C. Leslie Cervera Salazar
Médico Asistente
Unidad Funcional de Seguros

M.C. Germán Ricra Jiménez
Médico Asistente
Unidad Funcional de Seguros

EQUIPO METODOLÓGICO

M.C. Carlos Alva Díaz
Consultor Metodológico de la Dirección de Control del Cáncer (INEN)

M.C. Andrely Cristina Huerta Rosario
Investigadora - Red de Eficacia Clínica y Sanitaria

Jorge Chachalma Mar
Investigador - Red de Eficacia Clínica y Sanitaria

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

ÍNDICE

I. GENERALIDADES 1

1.1. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA Y FUNDAMENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA GUÍA 1

1.2. CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA 1

1.3. SIGLAS Y ACRÓNIMOS 2

1.4. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 4

1.5. ANTECEDENTES 4

II. MÉTODOS 4

2.1 ALCANCE 5

2.2 OBJETIVOS 5

2.2.1 OBJETIVO GENERAL 5

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 5

2.3 ÁMBITO ASISTENCIAL 5

2.4 FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS 5

2.5 IDENTIFICACIÓN DE DESENLACES 5

2.6 BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA 6

2.7 REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA 6

2.8 GRADUACIÓN DE LA EVIDENCIA 6

2.9 FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES 6

2.10 ACEPTABILIDAD Y APLICABILIDAD 7

2.11 VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 8

2.12 REVISIÓN EXTERNA 8

III. RESUMEN DE LA GPC 9

3.1 FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA 9

3.2 LISTA COMPLETA DE RECOMENDACIONES 9

IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA 9

4.1 DIAGNÓSTICO 9

4.2 ESTADIAJE 14

4.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA 18

4.3.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 18

4.3.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE 26

4.3.3 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE 45

4.3.4 RADIOTERAPIA 49

4.4 SEGUIMIENTO Y REHABILITACIÓN 58

V. PLAN PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LA GPC 66

VI. PLAN PARA LA EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA GPC 67

VII. BIBLIOGRAFÍA 68

VIII. GLOSARIO 88

IX. ANEXOS 89

ANEXO 01. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y DERECHOS DE AUTOR 91

ANEXO 02. DESENLACES CLÍNICOS ESPECÍFICOS 93

ANEXO 03. PREGUNTA CLÍNICA EN FORMATO PICO 94

ANEXO 04. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 95

ANEXO 05. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA EN ORGANISMOS RECOPILADORES, ELABORADORES Y BASE DE DATOS 97

ANEXO 06. SELECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA EVALUADAS A TEXTO COMPLETO 99

ANEXO 07. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA – FLUJOGRAMA PRISMA 110

ANEXO 08. SIGNIFICADO DE LOS NIVELES DE CERTEZA DE LA EVIDENCIA Y DE LA FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN SISTEMA GRADE 111

ANEXO 09. CRITERIOS PARA SER CONSIDERADOS EN LA FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES 112

ANEXO 10 A. GRADACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA SEGÚN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BASADO EN NIVEL DE EVIDENCIA Y SU EQUIVALENCIA AL SISTEMA GRADE 113

ANEXO 10 B. TABLA DE EQUIVALENCIA DE SISTEMAS DE RECOMENDACIÓN CON EL SISTEMA GRADE. PARTE A 114

ANEXO 10 C. TABLA DE EQUIVALENCIAS DE SISTEMAS DE RECOMENDACIÓN CON EL SISTEMA GRADE. PARTE B 115

ANEXO 11. EVALUACIÓN DE ACEPTABILIDAD Y APLICABILIDAD – ADAPTE 116

ANEXO 12. RESULTADOS DE VALIDACIÓN 128

ANEXO 13. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 159

ANEXO 14. FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA 162

ANEXO 15. INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA 163

ANEXO 16: RESULTADOS DE LA REVISIÓN EXTERNA METODOLÓGICA CON EL INSTRUMENTO AGREE II. 164

X. TABLAS Y FIGURAS 167

Tabla 01. Criterios para test de genes de susceptibilidad de alta penetrancia para cáncer de mama y/u ovario (incluye BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53, entre otros) 167

Tabla 02. Puntuación de Allred* 168

Tabla 03. Estadio anatómico* 169

Tabla 04. Factores clinicopatológicos para la estratificación del riesgo en cáncer de mama 170

Tabla 05. Opciones de terapia endocrina (TE) utilizadas en cáncer de mama receptores hormonales (+) /HER2 (-) no metastásico 171

Tabla 06. Regímenes de terapia neo/adyuvante en cáncer de mama HER2(-) 172

Tabla 07. Herramientas PREDIT y NPI 174

Tabla 08. Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI) score 175

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL A Y B, ESTADÍO CLÍNICO I Y II

I. GENERALIDADES

1.1. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA Y FUNDAMENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA GUÍA

El cáncer de mama(CM) es la primera neoplasia más frecuentemente diagnosticada a nivel mundial en ambos sexos con 2 261 419 de casos reportados el año 2020, y ocupa actualmente el segundo lugar en mortalidad por cáncer (sólo superada por cáncer de pulmón) con 1 796 144 fallecidos en 2020 (1). En Perú, el CM es el segundo cáncer más frecuente en mujeres(2). Según el Ministerio de Salud, la incidencia de cáncer de mama es de 28 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que la tasa de mortalidad anual es de 8.5 muertes por cada 100 000 habitantes(3).

Esta enfermedad se puede dividir en tres subtipos mayores principales basado en la presencia o ausencia de marcadores moleculares para receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) y el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2): CM luminal (70% de los pacientes), HER2 (+) (15 - 20% de los pacientes) y triple negativo (tumores que no expresan estos marcadores moleculares, 10 - 20% de los pacientes), siendo factores predictivos y pronósticos en el CM (4).

Los avances del tratamiento y detección temprana han permitido reducir las tasas de mortalidad (5). Sin embargo, se ha reportado que alrededor del 60% de los pacientes nuevos con cáncer de mama son diagnosticados en estadíos avanzados (estadio III y IV). Ello puede deberse a que los sistemas de salud enfrentan diferentes problemas para la atención de pacientes con CM, siendo aquellos relacionados con el sistema de salud (como por ejemplo: escasez de especialistas, financiación insuficiente, demora en la atención, falta de acceso a terapias innovadoras, disponibilidad de radioterapia, falta de directrices locales actualizadas que guíen el manejo de estos pacientes en los establecimientos hospitalarios, entre otros), los relacionados al paciente (familiares, idiosincrasia, psicológicos, culturales, entre otros) y los sociodemográficos (geografía, lejanía de los institutos especializados, pobreza, acceso a los servicios de salud, descentralización, tipo de seguro de salud, etc.) (6,7).

El uso de Guías de Práctica Clínica (GPC) ayuda a homogenizar el manejo de pacientes en una patología determinada, y su uso generalizado en un hospital está asociado a una mejora en los desenlaces. Es por esta razón que se hace necesario el desarrollo y actualización continua de una GPC que guíe a los profesionales de la salud en el manejo de esta enfermedad.

1.2. CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

En cumplimiento con los lineamientos del INEN en el marco de las directivas del Ministerio de Salud del Perú (2), el grupo elaborador de la presente guía es un equipo multidisciplinario que incluye médicos especialistas, cirujanos-oncólogos, oncólogos clínicos, radio-oncólogos, expertos en salud pública, representantes administrativos de la institución y expertos en metodología de elaboración de guías clínicas.

1.3. SIGLAS Y ACRÓNIMOS

5-FU	5-fluorouracilo
AC	Adriamicina-Ciclofosfamida
AEs	Eventos adversos
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Área bajo la curva
BAAF	Biopsia de aspiración con aguja fina
BID	Dos veces al día
BCY	Breast cancer in young women
Bp	Biopsia core o trucut
BGC	Biopsia de Ganglio Centinela
BRCA	Breast cancer gene
CDKi 4/6	Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6
CM	Cáncer de Mama
CMF	Ciclofosfamida-Metotrexato-5-FU
CAP	Colegio Americano de Patólogos
CDIS	Carcinoma ductal in situ
DA	Disección axilar
dd	Dosis densa
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DRFS	Sobrevida libre de recurrencia a distancia
EC	Estadio clínico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECIBC	European Commission Initiative on Breast Cancer
EcoM	Ecografía de mama
ESMO	European Society for Medical Oncology
EtD	Evidence to Decision
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EV	Endovenoso
FAC	5-FU-Adriamicina-Ciclofosfamida
FEC	Epirubicina-Ciclofosfamida-5FU
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormona folículo estimulante
G-CSF	Factor estimulante de colonias-granulocito
GEG	Grupo elaborador de la guía
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
GPC	Guía de práctica clínica

GRADE	Grading Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
iDFS	Sobrevida libre de enfermedad invasiva
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intención a tratar
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Ki67	Índice de proliferación
IA	Inhibidores de aromatasa
IHC	Inmunohistoquímica
ILV	Infiltración linfovascular
ISH	Hibridación in situ
LH	Hormona luteinizante
Mam	Mamografía
MINSA	Ministerio de Salud
N+/N-	Ganglio (nodo) positivo/ganglio (nodo) negativo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEJM	New England Journal of Medicine
NICE	National Institute for Health and Excellence
NPI	Nottingham Prognostic Index
NST	Tipo no específico (no special type)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPI	Oxford Prognostic Index
PARP	Poli ADP-ribosa polimerasa
pCR	Respuesta patológica completa, del inglés "*Pathological Complete. Response*"
PEPI	Preoperative Endocrine Prognostic Index
PI3K	Fosfatidilinositol-3-kinasa
PICO	Población, Intervención, comparador, desenlace
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
QA	Quimioterapia adyuvante
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptores hormonales
RMN	Resonancia magnética nuclear
RP	Receptor de progesterona
RR	Riesgo relativo
RS	Score de recurrencia
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia Externa
RTR	Radioterapia de Rescate

SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SFO	Supresión de la función ovárica
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLR	Supervivencia libre de recurrencia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SECM	Sobrevida Específica por Cáncer de Mama
SNRIs	Inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina
SSRIs	Inhibidores de recaptación de serotonina
TC	Ciclofosfamida-Docetaxel
TEM	Tomografía Espiral Multicorte
TE	Terapia endocrina
TEA	Terapia endocrina adyuvante
TILs	Linfocitos infiltrantes del tumor
TKI	Inhibidores de tirosinkinasa
TNBC	Cáncer de mama triple negativo
TNM	Tumor, node, metastases
TRH	Terapia de reemplazo hormonal
VO	Vía oral

1.4. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El GEG declaró sus conflictos de interés en base al formulario para declaración de conflictos de interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica. (9). Todos los integrantes afirmaron no tener conflictos de interés personal y/o familiar en el área financiera, profesional u otros que afecten la objetividad e independencia de las recomendaciones vertidas en la presente GPC. (Ver **Anexo 01**).

1.5. ANTECEDENTES

Se registra como antecedente la GPC sobre Cáncer de Mama del 2013(8) .

II. MÉTODOS

La presente guía se desarrolla mediante los lineamientos, etapas, consideraciones metodológicas y estructuras establecidas en el Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (9) y de la Norma Técnica de Salud para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA/DGSP–V.01. (10) .

2.1 ALCANCE

La presente GPC formula recomendaciones y puntos de buena práctica clínica de diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de pacientes con CM luminal A y B, estadio clínico I y II, especificado por la 8va edición del manual AJCC(11).

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer recomendaciones que sirvan para la toma de decisiones en salud dentro de la atención multidisciplinaria de pacientes con CM luminial A y B, estadio clínico I y II.

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Establecer recomendaciones para el diagnóstico y estadificación de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II

b) Establecer recomendaciones para el tratamiento de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

c) Establecer recomendaciones para la rehabilitación de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

d) Establecer recomendaciones para el seguimiento de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

e) Reducir la variabilidad en la atención de pacientes con CM luminal A y B, estadío clínico I y II.

2.3 ÁMBITO ASISTENCIAL

La presente GPC está dirigida a los profesionales de la salud asistenciales vinculados con la atención de pacientes con CM. Las decisiones del médico especialista para la asistencia médica de dichos pacientes estarán basados a criterios clínicos y a recomendaciones contenidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias. El ámbito de aplicación de la GPC es el INEN y sirve como referencia a los establecimientos de salud públicos y privados que estén involucrados en el manejo de esta patología.

2.4 FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS

Las preguntas clínicas seleccionadas fueron formuladas bajo la estructura PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). El GEG de expertos decidió por consenso considerar la estructura PICO formulada en las GPC seleccionadas, de acuerdo con su correspondencia con las secciones sobre diagnóstico y estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento. (Ver **Anexo 03**).

2.5 IDENTIFICACIÓN DE DESENLACES

Los desenlaces se establecieron considerando la valoración del panel de expertos, escogiendo aquellos que son clínicamente relevantes (Ver **Anexo 02**). Se utilizaron

desenlaces clínicos específicos de supervivencia, tasas de respuesta, eventos adversos y/o concordantes con estos. Para la formulación de recomendaciones, se seleccionaron solo los desenlaces críticos.

2.6 BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC en organismos recopiladores, elaboradores y bases de datos. Para la base de datos MEDLINE, CENTRAL y SCOPUS se elaboró una estrategia de búsqueda para GPC de CM (6). (Ver **Anexo 04**). También se realizó la búsqueda de literatura gris en páginas web de organismos recopiladores y elaboradores especializados que se consideraron relevantes. (Ver **Anexo 05**).

2.7 REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

La revisión de la evidencia siguió un proceso dado por pares de forma independiente con 2 fases: una de lectura de títulos y resúmenes, seguida por una lectura a texto completo de las GPC elegidas en la fase previa. Las discrepancias fueron resueltas por consenso entre los dos evaluadores, y en caso de no llegar a un acuerdo, un tercer revisor fue consultado para tomar una decisión final.

Se obtuvo 5306 citaciones identificadas en las bases de datos MEDLINE, CENTRAL y SCOPUS. Adicionalmente, en la búsqueda de literatura gris en organismos recopiladores y elaboradores especializados se incluyeron 758 citaciones. Se excluyeron en total 28 artículos por duplicación. Finalmente, se evaluaron 6036 artículos en la fase de títulos y resúmenes, siendo elegibles tras la lectura a texto completo 3 GPC. (Ver **Anexo 06**). Se muestra el diagrama de flujo PRISMA (Ver **Anexo 07**) y los listados de citaciones excluidas con su respectiva justificación, así como el listado de citaciones incluidas en el Anexo N° 06.

2.8 GRADUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó siguiendo la nomenclatura del sistema GRADE(12) (Ver **Anexo 08**). Cuando fue posible se basó en el nivel de certeza de las recomendaciones existentes y la fuerza y dirección de la recomendación.

Cuando el nivel de certeza o evidencia de las recomendaciones previas fueron formuladas con un sistema diferente estos se trasladaron a la nomenclatura GRADE contrastando los niveles de evidencia como se sugiere en literaturas especializadas (Ver **Anexo 10A**)(13–15).

2.9 FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Por cada una de las preguntas clínicas se adoptaron y/o contextualizaron recomendaciones en base a las existentes en las guías seleccionadas. El panel de expertos las realizó a través de diálogos deliberativos(16). Los criterios usados para valorar las recomendaciones, adoptarlas, contextualizarlas y seleccionar su fuerza y dirección, son los propuestos en el sistema GRADE (Ver **Anexo 09**). La presente GPC describe las recomendaciones que sirven de referencia en la atención de pacientes con CM. Sin embargo, estas recomendaciones no reemplazan el juicio clínico del médico y/o el análisis de directrices nacionales e internacionales y/o la consideración de alternativas de innovación y/o nuevas tecnologías.

PROCESO DE ELABORACIÓN DE RECOMENDACIONES DESDE LA EVIDENCIA

Las recomendaciones se elaboraron mediante un proceso de adopción de recomendaciones siguiendo los lineamientos metodológicos para adaptar una guía de acuerdo con el marco de las directivas del Ministerio de Salud del Perú(10). Estas recomendaciones luego fueron revisadas y contextualizadas por los miembros del GEG en reuniones sucesivas a través de diálogos deliberativos para el desarrollo de GPC basadas en evidencia(16). Para emitir las recomendaciones en su última versión se consideraron según disponibilidad en las guías de referencia:

Nivel de certeza:

- El nivel de certeza de la evidencia de las recomendaciones disponibles.
- La opinión de expertos expresada en el consenso formal considerando el contexto y disponibilidad de intervenciones recomendadas.

El nivel de certeza fue el que presentaron las recomendaciones adoptadas según su disponibilidad. Cuando las recomendaciones no fueron formuladas mediante el sistema GRADE se procedió a realizar una equivalencia según las siguientes especificaciones ya aplicadas en referencias internacionales (Ver **Anexo 10B-10C)** (13–15):

- Evidencia nivel A o su equivalente: Nivel de certeza alto.
- Evidencia nivel B o su equivalente: Nivel de certeza moderado.
- Evidencia nivel C o su equivalente: Nivel de certeza bajo.
- Evidencia nivel D o su equivalente: Nivel de certeza muy bajo.

Fuerza y dirección:

- La fuerza tomó en cuenta el nivel de certeza de las evidencias en que se basan las recomendaciones adoptadas de acuerdo a criterios de contextualización del GEG: disponibilidad, factibilidad, aplicabilidad y uso de recursos locales.
- La dirección de las recomendaciones se determinó de acuerdo a la evaluación del GEG, que fue a favor cuando los beneficios superan los riesgos y en contra cuando los riesgos superan los beneficios.

Puntos de Buena Práctica Clínica (BPC):

Cuando las recomendaciones no procedieron de un análisis de evidencias existente porque ésta aún es inicial o ausente, éstas se señalan como "puntos de buena práctica clínica" y fueron formuladas mediante el consenso del GEG.

2.10 ACEPTABILIDAD Y APLICABILIDAD

Para cada grupo de recomendaciones y puntos de buena práctica que fueron formuladas para cada uno de los ítems de diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de pacientes con CM luminal A y B, estadio clínico I y II se aplicó el instrumento de evaluación de ACEPTABILIDAD Y APLICABILIDAD de la herramienta ADAPTE (Ver **Anexo 11**), según lo establecido en el Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica. (9).

2.11 VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se realizó usando la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación con las recomendaciones, los puntos de BPC y los flujogramas. Los expertos que completaron las fichas de validación se presentan en el Anexo 12, esta ficha contiene las recomendaciones elaboradas por el GEG previas a ser modificadas luego de recoger los aportes de la validación y revisión externa. Las recomendaciones finales se encuentran en cada unas de las secciones (diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento) del apartado IV.

2.12 REVISIÓN EXTERNA

La presente GPC, preguntas clínicas, recomendaciones, puntos de BPC y flujogramas fueron enviados a revisores externos temáticos y metodológicos. Se recogieron sus puntuaciones y observaciones. Finalmente, se consideraron las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Revisión externa temática

La presente GPC ha sido revisada por un experto temático en CM (**Eduardo Cazap**, MD, PhD, FASCO), quien evaluó la versión extensa que contiene las recomendaciones formuladas, así como los puntos de buena práctica elaborados por el GEG. Además, dicho revisor emitió sus observaciones y sugerencias que fueron incorporadas a la versión final de este documento.

Revisión externa metodológica

La presente GPC ha sido revisada por dos expertos metodólogos (Ver **Anexo 16**), quienes evaluaron la versión extensa que contiene las recomendaciones formuladas, así como los puntos de buena práctica elaborados por el GEG. Para esta evaluación los revisores aplicaron el instrumento AGREE II independientemente y en ciego, obteniendo de ambos una calificación igual o superior al 60% en cada uno de los 6 dominios del instrumento, incluyendo los dominios 1, 3 y 5 estipulados como críticos en la norma técnica y su documento técnico (13) (Ver **Anexo 16**). Además, en su evaluación se encontró baja discrepancia en las evaluaciones realizadas por cada uno de los revisores. Además, ambos revisores emitieron algunas observaciones y sugerencias que fueron incorporadas a la versión final de este documento.

Dr. Wilfor Aguirre Quispe

Máster en Epidemiología Clínica. Past – Médico evaluador y supervisor de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS) del MINSA - Perú.

Dr. Victor Velásquez-Rimachi

Medico-Cirujano Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Investigador asociado a la Universidad Científica del Sur; Candidato a Máster, Universidad Peruana Cayetano Heredia

III. RESUMEN DE LA GPC

3.1 FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA

Se muestra el flujograma del manejo de un paciente con CM luminal A y B, estadío clínico I y II en el **ANEXO 14.**

3.2 LISTA COMPLETA DE RECOMENDACIONES

Se muestra la lista completa de recomendaciones en la **SECCIÓN IV** de acuerdo con los ítems clínicos: detección temprana, diagnóstico y estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento.

IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

4.1 DIAGNÓSTICO

Generalidades

El diagnóstico oportuno del cáncer de mama es de suma importancia para un tratamiento adecuado que permita mejorar el pronóstico de las pacientes que lo padecen. La evaluación médica especializada permitirá la identificación y detección temprana de las lesiones sospechosas en la mama. Para ello, es importante considerar la triple evaluación de la mama mediante mamografía bilateral y ecografía para describir la tumoración de la mama y/o región axilar, y la biopsia de dicha lesión para confirmar el diagnóstico.

Evidencias

Para el caso de la mamografía, se recomienda el uso de la mamografía digital sobre la analógica debido a su demostrada utilidad como queda dado en las revisiones narrativas de Feig y Yaffe(17), así como de Pisano et al(18) que reportan las siguientes ventajas:

- Mayor resolución de contraste, especialmente en mamas densas. Un rango dinámico más amplio y una resolución de mayor contraste permiten una mejor visualización de la piel y el tejido mamario periférico.
- La capacidad de procesar la imagen cambiando el contraste, brillo y tamaño aumentando la capacidad de detectar anomalías sutiles.
- Posibilidad de enviar imágenes electrónicamente, posibilitando la lecture remota (telerradiología). Además, las imágenes pueden estar disponibles para lectura simultánea en múltiples estaciones de visualización, lo que facilita la lectura doble y la consulta de expertos según sea necesario.
- La capacidad de almacenar imágenes en unidades ópticas para referencia futura.
- Dosis media de radiación más baja.

Esta intervención es ampliamente recomendada por las guías internacionales como la NICE, NCCN, ESMO (19–21) entre otras, pero no establecen diferencia entre ambas técnicas. No obstante, Pisano et al.(22) estudiaron la sensibilidad y especificidad de la mamografía digital en diferentes grupos de edad y de densidad mamaria. Dichos autores hallaron que en pacientes menores de 50 años con mama

no densa la sensibilidad fue del 85% con una especificidad del 90%; mientras que, en pacientes mayores de 50 años con mama no densa la sensibilidad fue del 66% y la especificidad fue del 93%.

Actualmente el uso de tomosíntesis se ha extendido ampliamente alrededor del mundo. Esta tecnología permite una aproximación en 3D de la mama y una mejor caracterización de las lesiones. Siendo una nueva tecnología aun requiere más estudios que validen su utilidad y costoefectividad. Sin embargo, según la revisión sistemática reportada por la guía "European Commission Initiative on Breast Cancer"(23), la tomosíntesis presenta una mayor sensibilidad(96% frente al 92%,) y especificidad(76% frente al 70%) que la mamografía para todo tipo de lesiones sean calcificadas o no.

Cuando la lesión es sospechosa de cáncer de mama, la biopsia se realiza para confirmarla. Existen diversas técnicas que se pueden utilizar. La biopsia core es ampliamente utilizada y recomendada por diversas guías de referencia internacional como la CAP (Colegio Americano de Patólogos), NCCN, NICE, ESMO y "European Commission Initiative on Breast Cancer"(19–21,23). En el reporte de dicha biopsia se incluyen diversas características del tumor como el tipo y grado histológico, invasión linfovascular, invasión perineural, carcinoma in situ y linfocitos estromales intratumorales. Esta técnica permite, a comparación de la aspiración por aguja fina, la evaluación de características inmunohistoquímicas del tumor y los efectos no deseados son triviales.

Adicionalmente, la biopsia de los ganglios sospechosos es un procedimiento que permite dar información sobre las características de dichos ganglios pudiendo ser positivo o negativo a la enfermedad de fondo. Esta intervención también ha demostrado ser de utilidad diagnóstica y estadiaje del paciente y es recomendada por las guías de NCCN y ESMO. (20,21).

Cuando los estudios de imagen muestren microcalcificaciones sospechosas, la biopsia guiada por estereotaxia es un procedimiento que ha demostrado ser de utilidad. Wang et al. demostraron una sensibilidad del 87% (IC95%: 84-88%) y una especificidad del 98% (IC95%: 96-99%)(24). Sin embargo, la utilización de este método dependerá de la evaluación y criterio médico, en caso contrario, se procederá a la resección de microcalcificaciones sospechosas guiada por arpón permitiendo un margen adecuado desde 54 al 94%. (25,26).

Como parte del estudio de biopsia la realización de estudios por inmunohistoquímica de tumor resulta de suma importancia dado que permite realizar una clasificación según los parámetros inmunohistoquímicos en 4 grupos concordantes con genotipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2 (con/sin co-expresión de receptores hormonales), triple negativo)(27). Esta clasificación permite establecer un pronóstico en el paciente y guiar el tratamiento. La OMS ha recomendado su uso en el libro azul de la clasificación de tumores de mama (28).

La evaluación genética es importante para determinar si los pacientes tienen predisposición a desarrollar CM por componente genético, incluyendo la evaluación

de otros tipos tumorales y la evaluación familiar como se indica en la **Tabla 01** en concordancia con lo establecido por guías de referencia internacional (19,23).

Para las recomendaciones sobre el diagnóstico de pacientes con CM en estadios tempranos, se seleccionaron las evidencias y recomendaciones de las GPC-BE ECIBC y NICE(19,23), considerando la opinión de los expertos para adoptarlas y aplicarlas al contexto peruano. Además, se formularon Puntos de Buena Práctica Clínica basadas y sustentadas en guías de referencia internacional como NCCN y ESMO (20,21).

RECOMENDACIONES

PICO	RECOMENDACIÓN FINAL	CERTEZA	FUERZA Y DIRECCIÓN
DIAGNÓSTICO			
1. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ¿Debe utilizarse la anamnesis, el examen físico, mamografía bilateral, ecografía de mama, determinar los receptores hormonales, el receptor de HER2 y revisión de la patología para el estudio de cáncer de mama invasivo?	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, la evaluación para confirmar el cáncer de mama invasivo localizado incluye: anamnesis y exploración física, mamografía diagnóstica bilateral, ecografía de la mama, biopsia de la lesión y/o revisión patológica según corresponda.	Punto de Buena Práctica	
2. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ¿Debe utilizarse la tomosíntesis digital de mama frente a proyecciones de mamografía en la evaluación de mujeres con riesgo promedio de cáncer de mama debido a lesiones sospechosas en el cribado de mamografías?	En pacientes con sospecha de cáncer de mama, estadío clínico I y II ***se sugiere*** el uso de la tomosíntesis de mama digital (3D) sobre las proyecciones de mama en 2D o analógica.	Moderada	Condicional a favor
	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, en caso de no contar con equipo de tomosíntesis de mama digital ***considere*** el uso de proyecciones de mamografía 2D o analógica para el diagnóstico * de mujeres con riesgo de cáncer de mama por	Punto de Buena Práctica	

	lesiones sospechosas en el cribado de mamografías. (*) Se podrían realizar magnificaciones o compresiones selectivas de de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente.		
	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ***considere*** evitar el uso de mamografía digitalizada (Radiografía Computarizada) para el diagnóstico de mujeres con riesgo de cáncer de mama por lesiones sospechosas en el cribado de mamografías. (*) En el caso de la radiografía digital, se prefiere con monitores de alta resolución mayores de 5 megapixeles.	Punto de Buena Práctica	
3. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ¿Debe utilizarse la biopsia core frente a la citología de aspiración con aguja fina para diagnosticar el cáncer de mama en mujeres con lesiones sospechosas en la mamografía?	En pacientes con lesiones sospechosas en las mamas (incluyendo lesiones de masa, densidad mamaria asimétrica, calcificaciones y/o distorsiones arquitectónicas) en la mamografía, ***se recomienda*** la biopsia core sobre la citología de aspiración por aguja fina para diagnosticar el cáncer de mama.	Moderada	Fuerte a favor
	En caso de no contar o no poder realizar la biopsia core, la citología de aspiración por aguja fina es una opción para diagnosticar el cáncer de mama.	Punto de Buena Práctica	
	Si la biopsia core lo permite ***considere*** incluir en el reporte el tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, invasión	Punto de Buena Práctica	

	perineural, carcinoma insitu y TILs.		
4. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ¿Debe utilizar biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por ecografía o la biopsia core de los ganglios sospechosos?	En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, con ganglios clínicamente positivos o imagen ecográfica de sospecha ***considere*** realizar la confirmación patológica de la neoplasia. Para esta confirmación se puede realizar biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por ecografía o biopsia core de los ganglios sospechosos según la evaluación del caso.	Punto de Buena Práctica	
5. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ¿Debe utilizarse una biopsia core con aguja guiada por estereotaxia o guiada por ultrasonido para diagnosticar cáncer de mama en mujeres con calcificaciones mamarias?	En pacientes que presentan microcalcificaciones mamarias que generen sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II a la evaluación radiológica **se *recomienda*** que el abordaje de la lesión se realice de preferencia por estereotaxia o biopsia quirúrgica guiada por arpón.	Baja	Fuerte a favor
EVALUACION DIAGNÓSTICA			
6. En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, ¿hay beneficio de evaluar receptores de progesterona (RP), receptores de estrógeno (ER), y HER-2/neu para el planeamiento de quimioterapia adyuvante?	En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***considere*** solicitar simultáneamente al momento del diagnóstico histopatológico inicial el estudio de los receptores hormonales (RE y RP), el Receptor de Crecimiento Epidérmico humano 2 (HER2), Ki67 y la evaluación de TILs.	Punto de Buena Práctica	

	En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II invasivo ***considere*** realizar los estudios de receptores hormonales (RE y RP), HER2 y ki67 mediante inmunohistoquímica evaluando intensidad y porcentaje, y en el caso de los receptores hormonales utilizar el score Allred (Ver **Tabla 2**).	Punto de Buena Práctica
7. En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II invasivo, ¿hay beneficio de la evaluación genética?	En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que cumplen criterios de predisposición genética para CM hereditario realizar evaluación genética (Ver **Tabla 01**).	Punto de Buena Práctica

4.2 ESTADIAJE

Teniendo la confirmación del diagnóstico de cáncer de mama, se procede al estadiaje de la paciente mediante el sistema TNM del Manual de Estadificación de Cáncer del AJCC (*por sus siglas en inglés: American Joint Committee on Cancer*) 8va Edición (2017) (23). Esta metodología codifica la extensión de la enfermedad asignando una categoría de extensión de la enfermedad para el tumor (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M). T, N y M se asignan por medios clínicos y añadiendo los hallazgos quirúrgicos y la información patológica a la información clínica. De esta forma, se determina en que estadio se encuentra la paciente y se procede a su adecuado manejo. (Ver **Tabla 03 y 04**).

Las pacientes con cáncer de mama en la estadío clínico I y II, la evaluación es directamente a la enfermedad loco regional, no obstante, se ha reportado que la tasa de hallazgos de enfermedad metastásico es bajo en estadios tempranos y no se justifica la realización de los mismos de forma rutinaria(23). Esto ha llevado a que las guías internacionales(19–21,23) formulen recomendaciones de no realizar ningún examen adicional en este tipo de pacientes, pues considera que el balance de efecto favorece la no intervención. (23) Caso contrario, se realizarán estudios de imágenes a criterio médico y/o evaluación individualizada del paciente

European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) da una recomendación condicional contra el uso de PET-CT en pacientes con CM en estadio clínico I y II sin síntomas de metástasis, dado que el riesgo de padecer enfermedad a distancia es bajo en comparación a etapas avanzadas(23). Esto basado en que este método diagnostico tiene especificidad limitada pudiendo generar estrés psicológico en las pacientes, radiación (según la técnica utilizada) y altos costos. Esta decisión fue basada en una muy baja certeza de la evidencia para esta intervención diagnostica. Las guías de la NCCN y ESMO coinciden en que los paciente no se beneficiarían en

estadios tempranos, no obstante, presentan signos y síntomas de enfermedad a distancia(20,21).

El escenario cambia cuando el paciente tiene síntomas sugerentes de metástasis, según lo cual se tomarán exámenes específicos. Los sitios más comunes de metástasis para cáncer de mama son pulmón, hígado, cerebro y hueso. Los exámenes deberán evaluar dichos órganos según el criterio clínico. Un hemograma y un perfil metabólico completo (que incluye perfil hepático, creatinina, fosfatasa alcalina y calcio iónico) puede identificar metástasis a distancia o ósea y con ello solicitar estudios de imágenes complementarios(19–21).

En caso que la paciente con cáncer de mama que tenga dolor óseo o fosfatasa alcalina elevada, se recomienda realizar el PET/CT o una gammagrafía ósea permite la identificación de metástasis ósea(19–21).

Para pacientes con cáncer de mama con sintomatología abdominal y/o perfil hepático alterado, la TEM o RM abdominal con o sin contraste permite la identificación sobre todo de metástasis hepática(19–21).

En aquellos pacientes con sintomatología pulmonar, la TEM de tórax con contraste permite la identificación de metástasis pulmonar y a nivel mediastinal(19–21).

En aquellos pacientes con sintomatología neurológica, se solicitará idealmente la RMN con contraste dado que este examen ha demostrado detectar lesiones metastásicas a nivel cerebral. Cuando existan contraindicaciones o impedimentos para su realización también se podría solicitar la tomografía cerebral con contraste, estudio que también ha demostrado su utilidad en pacientes con Cancer de Mama (19–21)

En aquellos pacientes con cáncer de mama en estadio clínico I y II sin síntomas que sugieran metástasis y que no recibirán terapia sistémica preoperatoria, se sugiere realizar mamografía bilateral, ecografía de mama y axila y/o RM, para determinar el tipo de cirugía (cirugía conservadora o mastectomía).

Para las recomendaciones de diagnóstico, en base a las evidencias existentes y la experiencia clínica local el GEG adoptó y contextualizó recomendaciones de la GPC ECIBC, y también se formularon puntos de Buena Práctica Clínica.

RECOMENDACIONES

PICO	RECOMENDACIÓN FINAL	FUERZA Y DIRECCIÓN	CERTEZA
8. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I, ¿Deben utilizarse exámenes de estadificación convencionales frente a no exámenes de estadificación para pacientes con cáncer de mama en estadio clínico I sin síntomas que sugieran metástasis?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B sin síntomas que sugieran metástasis en **el estadio clínico I:**		
	i. ***Se sugiere*** no utilización de exámenes de estadificación convencionales	Condicional en contra	Baja
	ii. ***Se recomienda*** no utilizar la tomografía computarizada de la emisión de positrones (PET-CT)	Fuerte en contra	Muy baja
	La solicitud de exámenes auxiliares y/o convencionales para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I ***considere*** realizar de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente.	Punto de Buena Práctica	
9. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B ¿Deben utilizarse exámenes de estadificación convencionales frente a no exámenes de estadificación para pacientes con cáncer de mama luminal A y B en estadío clínico II sin síntomas que sugieran metástasis?	Para los pacientes con cáncer de mama sin síntomas que sugieran metástasis en **el estadio clínico II:**		
	i. Se ***sugiere*** no utilizar los exámenes de estadificación convencionales,	Condicional en contra	baja
	ii. Se ***sugiere*** no usar de exámenes de estadificación de tomografía computarizada por tomografía por emisión de positrones (PET-CT)	Condicional en contra	Muy baja
	La solicitud de exámenes auxiliares y/o convencionales para pacientes con cáncer de mama luminal A y B estadio clínico II ***considere*** realizar de acuerdo a criterio clínico	Punto de Buena Práctica	

	y evaluación individualizada del paciente.		
10.Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B estadío clínico I y II, con sintomatología de enfermedad metastásica ¿Deben utilizarse exámenes de estadificación convencionales frente a no utilizarlos?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II y sintomatología que sugiera metástasis ***se recomienda*** solicitar hemograma y un perfil metabólico completo (exámenes de función hepática, función renal, fosfatasa alcalina y niveles de Ca) y estudios de imágenes de acuerdo con el cuadro clínico del paciente.	Fuerte a favor	Muy bajo
	Si presenta dolor óseo o niveles elevados de fosfatasa alcalina ***se recomienda*** solicitar gammagrafía ósea o PET/CT con fluoruro de sodio, entre otros.	Fuerte a favor	Moderado
	Si presenta niveles elevados de fosfatasa alcalina o enzimas hepáticas o sintomatología abdominal, ***se recomienda*** solicitar TEM o RM de abdomen y/o pélvica con contraste, entre otros.	Fuerte a favor	Moderado
	Si presenta sintomatología pulmonar ***se recomienda*** solicitar TEM de tórax con contraste, entre otros.	Fuerte a favor	Moderado
	Si presenta sintomatología del Sistema Nervioso Central ***se recomienda*** solicitar RM encefálica con contraste o TEM.	Fuerte a favor	Moderado
11.Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sin síntomas que sugieran metástasis y que no recibirán terapia sistémica preoperatoria, ¿Deben utilizarse	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II, sin síntomas que sugieran metástasis y que no recibirán terapia sistémica preoperatoria ***se recomienda*** realizar mamografía bilateral, ecografía de mama y axila	Fuerte a favor	Moderado

exámenes de estadificación convencionales frente a no utilizarlos?	y/o RM según la evaluación clínica.		

4.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

4.3.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La evaluación del tratamiento que recibirá el paciente con cáncer de mama inicia con la determinación de la operabilidad, mediante la evaluación del médico especialista(30).

Desde la era de Halsted (1894) y durante casi todo el siglo XX, la decisión del tratamiento quirúrgico estaba basada en la evaluación anatómica del tumor de mama(31). Además, los tratamientos de quimioterapia y radioterapia generalmente se administraban luego de la cirugía. El cáncer de mama era operado por cualquier especialista en las ramas quirúrgicas, sobre todo cirujanos generales y ginecólogos sin conceptos de cáncer.

Desde el año 2000, con los conceptos de biología molecular se conocieron subtipos de cáncer de mama determinados por los receptores de estrógeno, progesterona y HER2(32). Algunos años antes, ya se había empezado a tratar pacientes con enfermedad localmente avanzada mediante terapias neoadyuvantes, con la finalidad de reducir el tamaño y la carga de la enfermedad(33). En la actualidad las técnicas quirúrgicas se han enriquecido de las nuevas terapias médicas que permiten conservar la mama y la axila, así como preservar la estética en casos seleccionados(34).

El tratamiento local definitivo para pacientes con cáncer de mama temprano tiene 2 componentes(29): 1) sobre el tejido mamario contamos con 3 opciones quirúrgicas: tumorectomía, cirugía oncoplástica o mastectomía; y 2) para el estadiaje o tratamiento de los ganglios regionales axilares: la biopsia de ganglio centinela o disección radical de axila cuando lo requiera(19,21,29).

A. CIRUGÍA DE MAMA

Se ha demostrado que cuando se conserva la mama mediante tumorectomía (cuadrantectomia) o cirugía oncoplástica, se debe asociar radioterapia sobre toda la mama. Lo cual determina que en ocasiones no se realiza tratamiento quirúrgico adicional de la axila y se indica radioterapia de mama y axila.

Estudios previos han demostrado que la mastectomía y la terapia conservadora de mama (la asociación entre cirugía conservadora de mama y radioterapia total de la mama), ofrece resultados de supervivencia similares en ambas intervenciones (35).

La cirugía oncoplástica de la mama es la combinación de la terapia conservadora de la mama, incluyendo técnicas de cirugía plástica para remodelar la mama durante el mismo acto quirúrgico oncológico, poniendo en paralelo 2 objetivos: obtener márgenes libres y evitar deformidades de la mama preservando la estética(50). Esta cirugía se aplica en el Perú desde inicios de la década del 2010, con publicaciones nacionales comparables con la casuística internacional (36,37).

Al realizar la cirugía oncológica de la mama, un factor determinante es el estatus del margen tumoral, el cual debe ser considerado como borde o margen libre siempre que sea corroborado a través del estudio microscópico de la pieza operatoria. La decision de realizar una ampliación de márgenes mediante una segunda cirugía dependerá de lo establecido como margen libre según las guías vigentes.

Organizaciones internacionales como The Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology (SSO-ASTRO), The American Society of Breast Surgeons, NICE 2018, NCCN y ESMO (38–41), consideran al margen libre de enfermedad cuando el carcinoma invasivo no toque la tinta en la revisión microscópica de la pieza operatoria y actualmente es el estándar en casos de carcinoma invasivo operado mediante cirugía de conservación para estadios tempranos(38).

B. CIRUGÍA AXILAR

El estatus ganglionar regional de la axila siempre se ha considerado como uno de los factores de pronóstico más importantes en el cáncer de mama(42). Se ha recomendado el uso de biopsia de ganglio linfático centinela (BGLC) para evaluar los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama temprano que tienen ganglios clínicamente negativos o BAAF negativo(43,44). La BGLC es la técnica menos invasiva y con menor tasa de morbilidad para el estadiaje de los ganglios regionales axilares en cáncer de mama temprano con axila clínicamente negativa(45).

El tratamiento después de la biopsia de ganglio centinela dependerá de la existencia de metástasis ganglionar(46). Es importante el análisis patológico de las metástasis ganglionares para catalogar la existencia y tipo de enfermedad en la microscopía. Las células tumorales aisladas se definen como grupos menores a 0,2mm y no se conoce aún su relevancia. Las micrometástasis se definen como un foco metastásico entre 0.2 a 2mm y macrometastasis como foco mayor a 2mm.

En el caso de cirugía de conservación de mama más biopsia de ganglio centinela, resecando 3 o más ganglios y en la que se evidencie enfermedad macroscópica presente en 1 a 2 ganglios centinelas, no se debería completar la disección axilar siempre que reciba radioterapia total en la mama. Esto fue demostrado mediante el ensayo clínico ACOSOG Z0011(59–80). En otros escenarios de cáncer de mama temprano con baja carga tumoral ganglionar como en mastectomizadas, no se indican radioterapia postmastectomía ni disección axilar(49).

La disección axilar ganglionar (DA) actualmente utilizada abarca los grupos I y II de la axila y al menos deben resecarse 10 ganglios. Se utiliza para las mujeres que tienen BAAF positiva preoperatoria(50) y en los siguientes escenarios:

- Se debe considerar completar la disección axilar o la radioterapia en casos de cirugía de conservación y biopsia de ganglio centinela positivo con macrometastasis mayor o igual a 3 ganglios.
- Se debe considerarse la disección axilar y/o la radioterapia, según criterio clínico, en casos de mastectomía (T1-T2) con ganglio centinela positivo de 1 a 3 ganglios (20).

La DA se asocia a tasas más altas de complicaciones, las cuales son potencialmente evitables si el paciente reúne las condiciones para aplicar biopsia de ganglio centinela como método de estadiaje quirúrgico. Múltiples síntomas reportados por pacientes que fueron sometidas a disección axilar han dejado en evidencia el impacto de la morbilidad que genera (dolor crónico, entumecimiento, frecuencia de inflamación, infección del miembro superior del lado operado, linfedema y rigidez articular del hombro). Por ello, es una técnica quirúrgica que no debe utilizarse de inicio en todos los pacientes(19,23).

Una revisión sistemática (RS) de 5 ECAs (N=3919) estudio si el tratamiento axilar (cirugía adicional o radioterapia) podría ser omitido de manera segura en algunos pacientes(52). Los ECAs ACOSOG-Z0011, ATTRM-048-13-2000 y IBCSG-23-01 compararon la BGC después de la disección del ganglio linfático centinela (BGC) con la BGC sola. Dos ECA compararon BGC con radioterapia axilar después de la BGC (OTOASOR y AMAROS). Dos artículos publicados recientemente actualizaron los resultados de dos ECAs ya incluidos en dicha RS(53,54).

En base a estos estudios, se halló que en mujeres con micrometástasis del ganglio linfático centinela sometidas a BGC seguido de BGC aumentó del riesgo de linfedema (RR=3.99; IC95% 2.3-6.9) y de parestesia axilar (RR=1.51; IC95% 1.10-2.07) un año después de la cirugía en comparación con aquellas que recibieron BGC sola. No se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global, sobrevida libre de la enfermedad, recurrencia de cáncer de mama local, a distancia ni a nivel axilar. Resultados similares se hallaron en pacientes con macrometástasis del ganglio linfático centinela. En mujeres que recibieron BGC se halló un incremento del riesgo de signos clínicos de linfedema comparado con solo radioterapia axilar (RR=1.84; IC95% 1.39-2.43)(21,29,84).

Considerando dichos resultados, la GPC NICE 2018 recomendó ofrecer tratamiento axilar adicional (aclaramiento de los ganglios axilares o radioterapia) después de la BGC a las personas que tienen 1 o más macrometástasis de ganglio linfático centinela; analizar los beneficios y riesgos de no recibir tratamiento axilar adicional después de la cirugía conservadora de mama primaria; y, no ofrecer tratamiento axilar adicional después de la cirugía primaria a personas con cáncer de mama invasivo que solo tengan micrometástasis o células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos centinela.

C. RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Estudios han demostrado que la reconstrucción mamaria mejora la calidad de vida y brinda beneficios psicosociales a las mujeres que se han sometido a una mastectomía

unilateral o bilateral en asociación a reconstrucción mamaria con implantes, o con tejido autólogo (colgajos locales o a distancia)(55,56).

En cáncer de mama temprano y pacientes seleccionados, la reconstrucción mamaria inmediata es la opción de preferencia de la mayoría de pacientes, mientras que en la modalidad de reconstrucción diferida se han encontrado menores tasas de complicaciones. No se encuentran diferencias significativas en el resultado oncológico global del paciente entre reconstrucción inmediata o diferida(57).

En los pacientes sometidos a reconstrucción mamaria y que luego son tratados con radiación, se altera el algoritmo de la reconstrucción y representa un desafío para el equipo de cirugía plástica reconstructiva pues el impacto de la radioterapia sobre el tejido reconstruido (de forma aloplástica y autóloga) puede ser impredecible(58).

Por ello, existe incertidumbre sobre el balance riesgo/beneficio de la reconstrucción mamaria inmediata o diferida. Se revisaron 22 artículos que reportaron los resultados de 23 estudios tipo cohortes (N = 29710) y compraron la reconstrucción inmediata con la reconstrucción referida o tardía (59–80). En base a dichos estudios, se halló que(91):

- Las pacientes que se sometieron a reconstrucción mamaria inmediata tuvieron mayor satisfacción estética comparada con aquellas con reconstrucción diferida (RR=1.22; IC95% 1-1.48).
- Las reconstrucciones inmediatas produjeron tasas más bajas de complicaciones quirúrgicas en comparación con las reconstrucciones diferidas para las mujeres con reconstrucciones autólogas y con implantes después de la mastectomía (± radioterapia) (RR=0.59; IC95% 0.46-0.76). Además, produjeron tasas más bajas de necrosis grasa en comparación con las reconstrucciones diferidas para las mujeres con métodos no especificados de reconstrucción (RR=0.72; IC95% 0.53-0.98).
- Las reconstrucciones inmediatas produjeron tasas más altas de contractura capsular a los 3,9 años de seguimiento en comparación con las reconstrucciones tardías para las mujeres con métodos de reconstrucción no especificados después de la mastectomía y la radioterapia (RR=6.54; IC95% 1.21-35.36).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para otros tipos de complicaciones y calidad de vida.

Ante esta evidencia disponible, la GPC NICE 2018 recomienda ofrecer reconstrucción mamaria inmediata a las mujeres a las que se les haya recomendado una mastectomía, incluidas aquellas que puedan necesitar radioterapia, a menos que tengan comorbilidades importantes que descarten una cirugía reconstructiva(19).

Para las recomendaciones de tratamiento quirúrgico, en base a las evidencias existentes y la experiencia clínica local el GEG adoptó y contextualizó 8

recomendaciones de la GPC NICE 2018, y se formularon 8 Puntos de Buena Práctica Clínica.

RECOMENDACIONES

PICO	RECOMENDACIÓN FINAL	CERTEZA	FUERZA Y DIRECCIÓN
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO			
CIRUGÍA DE MAMA			
12. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿qué técnicas quirúrgicas para resección mamaria son eficaces y seguras?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** ofrecer cirugía adicional (ampliación de márgenes o mastectomía, según corresponda) después de la cirugía de conservación de la mama cuando haya cáncer invasivo ("tumor en tinta"; 0 mm) y / o CDIS en los márgenes radiales, en ambos esto se considera con bordes comprometidos.	Muy baja	Fuerte a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que se han sometido a una cirugía de conservación de la mama en la que hay cáncer invasivo y / o CDIS dentro de los 2 mm de los márgenes radiales, pero no en los mismos (más de 0 mm y menos de 2 mm), en ambos esto se considera con bordes cercanos, *se recomienda*: A. Discutir los beneficios y riesgos de una cirugía adicional (ampliación de márgenes o mastectomía) para minimizar el riesgo de recurrencia local. B. Tener en cuenta las preferencias de la mujer, las comorbilidades, las características del tumor y el uso potencial de la radioterapia.	Muy baja	Fuerte a favor

	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico 1 y 2 ***considere*** ofrecer las opciones quirúrgicas: mastectomía, cirugía de conservación clásica o cirugía oncoplástica según criterios clínico-quirúrgico y preferencias del paciente.	PBP	
	En las unidades que realizan atención a pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico 1 y 2 ***considere*** auditar las tasas de recurrencia después del tratamiento.	PBP	
CIRUGÍA AXILAR			
13. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sometidas a mastectomía ¿Es eficaz y seguro ofrecer reconstrucción mamaria?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sin evidencia de compromiso o sospecha de los ganglios linfáticos en la ecografía o con resultado de BAAF negativa ***se sugiere*** no realizar disección axilar total de los ganglios linfáticos para estadificar la axila. La biopsia de ganglio centinela (BGLC) es la técnica preferida.	Muy baja a baja	Condicional a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** realizar BGLC utilizando la técnica dual con isótopo de tecnecio radiactivo y/o tinte azul (azul patente).	Muy baja a baja	Condicional a favor
	Las unidades de mama ***consideren*** auditar sus tasas de recurrencia axilar.	PBP	
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II con metástasis en los ganglios linfáticos patológicamente comprobados ***se sugiere*** ofrecer disección radical de axila (DRA).	Muy baja	Condicional a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que tienen 1 o más macrometástasis de ganglio linfático centinela ***se sugiere***	Muy baja	A favor

	ofrecer tratamiento axilar adicional (DRA y/o radioterapia) después de la BGLC. La decisión sobre las opciones se realizará según criterios clínico-quirúrgicos y preferencias del paciente.		
	Para pacientes con cáncer de mama estadío clínico I y II, ***se sugiere*** no realizar disección axilar después de la cirugía conservadora de mama primaria a quienes se les haya resecado >= 3 ganglios linfáticos centinelas, y cumplan los siguientes criterios: 1. Tamaño tumoral: T1 y T2. 2. 1 o 2 macrometástasis de ganglio linfático centinela. 3. Cirugía de conservación. 4. Se les haya recomendado someterse a radioterapia total adyuvante de mama complementada con terapia sistémica (que puede ser hormonoterapia). 5. No hayan recibido QT neoadyuvante.	Muy baja	Condicional a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que solo tengan micrometástasis en los ganglios linfáticos centinela ***se sugiere*** no ofrecer disección axilar después de la cirugía primaria de conservación de mama o mastectomía.	Muy baja	Condicional en contra
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que solo tengan células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos centinela ***se sugiere*** no ofrecer disección axilar después de la cirugía primaria de conservación de mama o mastectomía. Considere que estas personas tienen cáncer	Muy baja	Condicional en contra

	de mama con ganglios linfáticos negativos.		
RECONSTRUCCION MAMARIA			
14. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II sometidas a mastectomia ¿Es eficaz y seguro ofrecer reconstrucción mamaria?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ***se recomienda*** ofrecer ambas opciones de reconstrucción mamaria: reconstrucción inmediata o reconstrucción diferida. Esta decisión dependerá de la disponibilidad institucional y preferencias del paciente.	Muy baja	Fuerte a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ***se sugiere*** ofrecer la reconstrucción mamaria inmediata a las mujeres que se les haya recomendado una mastectomía, incluidas aquellas que puedan necesitar radioterapia, a menos que tengan comorbilidades importantes que descarten una cirugía reconstructiva.	Muy baja	Condicional a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II de novo o de recurrencia también ***considere*** el uso de cirugía oncoplástica como opción reconstructiva, según criterio clínico.	PBP	
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ***se sugiere*** discutir los beneficios y riesgos de la reconstrucción mamaria Los temas incluyen: 1) el momento de la cirugía de reconstrucción mamaria (inmediata o diferida); 2) diferentes opciones de cirugía de reconstrucción mamaria y lo que implican; 3) cómo el momento de la cirugía de reconstrucción mamaria afecta las opciones disponibles; 4) la incertidumbre sobre los resultados a largo plazo en las mujeres que	Muy baja	Condicional a favor

	reciben radioterapia; 5) los efectos adversos que pueden ocurrir con la aplicación de las técnicas de reconstrucción mamaria y; 6) que la reconstrucción mamaria se realiza por etapas, entre los más importantes.		

4.3.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE

Status del receptor estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2

Guías internacionales han recomendado evaluar biomarcadores como el receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), índice de proliferación (ki67), y/o perfil genómico (si está disponible) antes de iniciar la terapia adyuvante(19,23). La positividad de uno de los receptores o la coexpresión puede predecir la respuesta a una terapia adyuvante específica (terapia endocrina y/o dirigida) y al pronóstico general del cáncer de mama(92–101).

La positividad del RE se define como la tinción positiva para receptor de estrógeno ≥ 1% (1% - 100%) en los núcleos celulares de la muestra tumoral. La positividad del receptor de progesterona (RP) se define como la tinción positiva para receptor de progesterona ≥ 1% (1% - 100%) en los núcleos celulares de la muestra tumoral, y es usada como factor pronóstico en el cáncer de mama. Una muestra es considerada RE o RP negativo si ≤ 1% o 0% del núcleo de la célula tumoral es inmunorreactiva. Cabe señalar que en el escenario de RE y/o RP con bajo nivel de expresión hormonal ("débilmente positivos") con tinción de núcleo celular 1% - 10%, si bien se tiene data limitada de beneficio global de la TE en este grupo de pacientes, se puede considerar este tratamiento. La data sugiere además que los tumores con estos resultados son heterogéneos en su comportamiento y biología tumoral y pueden tener perfiles de expresión génica similar a tumores RE negativos (82)

La positividad (sobreexpresión y/o amplificación) del HER2 se define por inmunohistoquímica (IHC) o inmunofluorescencia (hibridación in situ - ISH) (21,90):

- Por IHC (sobreexpresión): es positivo si el resultado es 3+, pero si es 2+ (equívoco), se debe realizar recuento con ISH según el test HER2/neu.
- Por ISH (amplificación): puede ser amplificado o no amplificado.

A todo paciente con cáncer de mama luminal (RH ≥ 1%) se debe ofrecer terapia endocrina adyuvante(21,29,84).

Herramientas pronósticas

Además del estudio de biomarcadores se recomienda usar herramientas de pronóstico que permiten predecir futuras recurrencias o muerte por cáncer de mama,

Estas herramientas incluyen factores como la edad, estadiaje del tumor (tamaño tumoral), grado histológico, número de ganglios comprometidos, comorbilidades, status HER2, entre otros que pueden predecir los resultados de la terapia adyuvante.

Existen diversas herramientas validadas como el Adjuvant Online, PREDICT, Nottingham Prognostic Index (NPI), FinProg, CancerMath y Oxford Prognostic Index (OPI) para estimar el pronóstico y el potencial beneficio de la terapia sistémica adyuvante(19).

Basados en la revisión de 7 estudios(85–89) con un total de 27 287 participante, la herramienta PREDICT presentó mejor calibración y discriminación comparada con otras herramientas sobre todo su versión 2.0 (88). Sin embargo, estos estudios incluyen edades limitadas y presentaron pobre calibración para tumores mayores de 50 mm; por lo que, no se podría aplicar a toda la población con CM. Las guías NCCN, ESMO y NICE recomiendan su uso(19–21).

Decisión de terapia adyuvante

Algunos pacientes con cáncer de mama temprano no presentan recurrencia de enfermedad o recurrencia a distancia con las opciones de terapia actuales disponibles. Sin embargo, a pesar de recibir tratamiento adyuvante (quimioterapia + hormonoterapia), hasta un 30% de pacientes presentarán recurrencia de enfermedad

La decisión de la terapia adyuvante está basada generalmente en el riesgo individual de recaída y la sensibilidad a un tratamiento (de acuerdo con el status RE, RP y HER2). Además del riesgo de recurrencia, se debe tener en consideración la magnitud del beneficio de utilizar terapia adyuvante, la toxicidad, comorbilidades, y las preferencias del paciente.

Se consideran tumores de bajo riesgo en base a las siguientes características clínico-patológicas y/o genómicas: pT1a, pT1b, grado histológico bajo (grado 1), alta expresión de receptor de estrógeno, tipos histológicos (papilar sólido, papilar encapsulado, mucinoso, score genómico de bajo riesgo Se definen como tumores de alto riesgo (de recurrencia) en base a las siguientes características clínico-patológicas y/o genómicas: edad joven, tamaño tumoral > T1b, grado histológico moderado (grado 2) o alto (grado 3), infiltración linfovascular (+), ki67 alto, compromiso ganglionar, riesgo intermedio o alto en score genómico (de acuerdo a los criterios de riesgo de plataformas genómicas como MINDACT)(90).

Las decisiones de tratamiento en mujeres jóvenes (definidas como < 40 años según el consenso BCY4-ESMO) no debe basarse sólo en la edad, sino más bien de la biología del cáncer. Estas pacientes tienen un mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico que las pacientes mayores. Además, se caracterizan por diagnosticarse en estadios más avanzados, mayor grado histológico (grado 3), invasión linfovascular, y mayor proporción de tumores HER2 enriquecidos y basal-like en los perfiles moleculares. De manera general, las mujeres jóvenes tienen peor pronóstico, particularmente los tumores luminal A, independientemente del estadío clínico al diagnóstico(91).

A. TERAPIA ENDOCRINA ADYUVANTE

Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben recibir terapia endocrina independientemente de la edad, compromiso ganglionar, status HER2, si están o no en menopausia, o si la quimioterapia adyuvante fue administrada o no, puesto que reduce las tasas de recurrencia en aproximadamente la mitad y la mortalidad en un tercio(29). (**Tabla 05**).

TAMOXIFENO

El tamoxifeno es eficaz en mujeres premenopáusicas y en postmenopáusicas basados en los resultados del estudio ATLAS. (92)

Un análisis de 10 publicaciones que incluyeron 22 221 participantes(92–101), informaron los resultados de 7 ensayos. Se halló mayor sobrevida libre de enfermedad (SLE) en aquellos que recibieron tamoxifeno durante más de 5 años en comparación con aquellos que lo tomaron por 5 años o menos (HR: 0.85, IC95% 0.78-0.93). En 4 de estos ensayos (ATLAS, B-14, Scottish Adjuvant Tamoxifen Trial, Tormey 1996) compararon la sobrevida libre de enfermedad en el grupo de pacientes que tomaron tamoxifeno por 10 años versus los que tomaron por 5 años. Se encontró mejores resultados con la terapia prolongada (HR:0.92, IC95% 0.84-1.01). Además, 3 ensayos (ABCSG 6a, B-33, MA 17) compararon tamoxifeno seguido de un inhibidor de la aromatasa versus el tamoxifeno solo, obteniendo mejores resultados de sobrevida libre de la enfermedad la terapia combinada (HR:0.61, IC95% 0.5-0.74)(19).

INHIBIDORES DE AROMATASA

Los inhibidores de la aromatasa (IA) reducen la producción no ovárica de estrógeno y se pueden usar en mujeres posmenopáusicas basados en los resultados de diversos estudios evaluados en pacientes con cáncer de mama temprano que utilizaron IA como terapia adyuvante inicial, seguido de tamoxifeno por 2 a 3 años, o como terapia extendida luego de 4.5 a 6 años de tamoxifeno. Los IA no son activos en mujeres con ovarios funcionantes(21,90).

Dos ensayos prospectivos randomizados mostraron evidencia de un beneficio de SG en pacientes con cáncer de mama luminal temprano que recibieron terapia endocrina inicial con tamoxifeno seguido de anastrozol secuencial (HR: 0.53, IC 95%, 0.28 – 0.99, p = .045) o exemestano (HR: 0.83, IC 95%, 0.69 – 1.00, p = .05) cuando se compararon con tamoxifeno solo (102,103).

Adicionalmente, el estudio NCIC-CTG MA-17 demostró un beneficio en SG con la terapia endocrina extendida con letrozol comparado con placebo en mujeres con cáncer de mama luminal ganglio axilar positivo (pero no con ganglio axilar negativo) (95) No obstante, no hubo diferencia en SG en pacientes que recibieron IA vs. tamoxifeno en primera línea. Tamoxifeno e IA tienen diferentes perfiles de toxicidad. Los IA están asociados más frecuentemente con síntomas musculoesqueléticos, osteoporosis, y un incremento de riesgo de fracturas, mientras que tamoxifeno está asociado con un incremento de riesgo de trombosis venosa profunda y cáncer endometrial.

Dos ensayos evaluaron la terapia endocrina adyuvante inicial con tamoxifeno comparado con un IA. El ensayo ATAC demostró que anastrozol es superior a tamoxifeno o la combinación de tamoxifeno y anastrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama luminal en términos de SLE. Luego de una mediana de seguimiento de 100 meses, se demostró menor recurrencia con anastrozol comparado con tamoxifeno (HR: 0.85, IC 95%, 0.76-0.94, P = .003). No hubo diferencias en sobrevida global (HR: 0.90, IC 95%, 0.75-1.07, P = .2). Los pacientes del grupo de la combinación (tamoxifeno y anastrozol) no obtuvieron ventaja sobre el grupo tamoxifeno (104,105).

El ensayo BIG 1-98 randomizado evaluó el uso de tamoxifeno solo por 5 años, letrozol solo por 5 años, o tamoxifeno por 2 años seguido secuencialmente de letrozol por 3 años, o letrozol por 2 años seguido secuencialmente de tamoxifeno por 3 años. Un análisis inicial comparó tamoxifeno solo vs. letrozol solo, incluyendo aquellos pacientes en los brazos secuenciales durante los 2 primeros años de tratamiento(106). La SLE fue superior en las mujeres tratadas con letrozol (HR: 0.81, IC 95%, 0.70-0.93, p<0.001). No se observó beneficio en SG. La incidencia de eventos adversos cardiacos fue similar (letrozol 4.8% vs. tamoxifeno 4.7%). Sin embargo, la incidencia de eventos adversos tromboembólicos en general y grado ≥ 3 fueron mayores en el grupo tamoxifeno. Se observó un aumento de incidencia de fracturas óseas en el grupo letrozol (9.5% vs. 6.5%). A los 71 meses de seguimiento, no hubo mejoría en SLE con tamoxifeno seguido de letrozol o la secuencia en reversa (letrozol seguido de tamoxifeno) comparado con letrozol solo (107).

Cinco ensayos han evaluado el uso de tamoxifeno por 2 o 3 años seguido de un IA de tercera generación frente a tamoxifeno continuo en mujeres postmenopáusicas. Se evaluaron 2 a 3 años de tamoxifeno, seguido de anastrozol hasta completar 5 años vs. continuar tamoxifeno (ITA); 2 a 3 años de tamoxifeno seguido de exemestano hasta completar 5 años frente a continuar tamoxifeno (IES), análisis combinado de ABCSG8 y ARNO95 (los pacientes fueron randomizados luego de 2 años de tamoxifeno, a continuar tamoxifeno por 5 años frente a 3 años de anastrozol); y, exemestano solo vs. tamoxifeno por 2.5 a 3 años seguido de exemestano hasta completar 5 años de terapia endocrina (TEAM). Estos estudios demostraron mayor beneficio (SLE y/o SG) con la combinación secuencial, excepto en el estudio TEAM donde luego de 5 años se obtuvo una SLE de 85% en el grupo secuencial vs. 86% en el grupo exemestano solo (HR: 0.97, IC 95%, 0.88-1.08, P = 0.060) y estos resultados fueron consistentes con el estudio BIG 1-98, donde tamoxifeno seguido de letrozol o la secuencia reversa (letrozol seguido de tamoxifeno) no fue asociado con una diferencia significativa vs. letrozol monoterapia(29).

Por otro lado, la GPC NCCN menciona que los 3 IA (anastrozol, letrozol, exemestano) han demostrado similar eficacia antitumoral y perfiles de seguridad como terapia adyuvante(20).

SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA (SFO)

El uso de supresión o ablación de la función ovárica (SFO) además del tamoxifeno o el cambio a inhibidores de la aromatasa es considerado un estándar de tratamiento en los pacientes de alto riesgo Un consenso internacional sugiere que a las mujeres

premenopáusicas que reciben quimioterapia o que se consideran de alto riesgo se les podría ofrecer SFO (108). Las guías NCCN recomiendan IA + SFO en mujeres premenopáusicas de alto riesgo (la magnitud del beneficio es mayor en las pacientes < 35 años) y la GPC de la ESMO sugieren discutirlo individualmente en función del riesgo y el perfil de factores de riesgo en cada mujer (109). Si un agonista GnRH es administrado en combinación con tamoxifeno o IA, se recomienda administrar por 5 años basados en los resultados de los estudios SOFT y TEXT.

Dos ensayos clínicos randomizados (TEXT y SOFT) en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH (+) que fueron randomizadas a recibir exemestano + SFO o tamoxifeno + SFO por un periodo de 5 años, demostraron que la SFO fue alcanzada con el uso de agonistas de GnRH, ooforectomía o irradiación ovárica. La SLE fue 92.8% en el grupo exemestano + SFO vs. 88.8% en el grupo tamoxifeno + SFO (HR: 0.66, IC 95%, 0.55-0.80, p < 0.001). La sobrevida global (SG) no difirió de manera significativa en ambos grupo (HR: 1.14, IC 95%, 0.86-1.51, p= 0.37) (110).

En el estudio SOFT, las pacientes luminales premenopáusicas fueron randomizados a recibir tamoxifeno solo, tamoxifeno + SFO, o exemestano + SFO por 5 años. En el primer análisis, tamoxifeno + SFO no fue superior a tamoxifeno solo en términos de SLE. Luego de una mediana de seguimiento de 67 meses, la tasa de SLE a los 5 años fue 86.6% en el grupo tamoxifeno + SFO y 84.7% en el grupo tamoxifeno solo (HR: 0.83, IC 95%, 0.66-1.04, p= 0.10). En un análisis de subgrupos, las mujeres con alto riesgo de recurrencia que recibieron quimioterapia previa tuvieron mejores resultados con SFO. La SLE a 5 años fue 78% con tamoxifeno solo, 82.5% con tamoxifeno + SFO, y 85.7% con exemestano + SFO (111). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sin quimioterapia previa, no hubo beneficio con la SFO, y las mujeres que recibieron tamoxifeno solo tuvieron una SLE de 95% por 5 años. Los resultados de SG de estos estudios están pendientes(112).

La GPC NCCN han incluido SFO + inhibidor de aromatasa por 5 años como una opción de tratamiento en mujeres con cáncer de mama luminal premenopáusicas con alto riesgo de recurrencia; (por ejemplo, en pacientes de edad joven, alto grado histológico o compromiso ganglionar) basado en los resultados de los estudios SOFT y TEXT.

Un análisis de 6 publicaciones(113-118) de 4 ECAs (ABC, ECOG-E-3191, SOFT, ZIPP) que incluyó un total de 8762 participantes reportó que la SG fue superiores en pacientes que recibieron SFO además de terapia endocrina en comparación con aquellos que recibieron solo SFO (HR 0.81, IC95% 0.66-1) y en solo quimioterapia previa (HR 0.64, IC95% 0.42-0.97). Resultados similares, pero no significativos se obtuvieron para la SLE.

DURACIÓN DE LA TERAPIA ENDOCRINA ADYUVANTE (TEA)

La TEA está recomendada por un mínimo de 5 años. Un análisis retrospectivo que evaluó el riesgo de recurrencia entre los 5 hasta los 20 años luego de 5 años de terapia endocrina, demostró un riesgo considerable de recurrencia entre los años 5 y 20 en pacientes tratados con 5 años iniciales de TE (119). Por lo tanto, estos

resultados muestran el beneficio de TE extendida en términos de SLE. La decisión de TE extendida debe ser ofrecida a los pacientes de alto riesgo.

La data de los estudios ATLAS y aTTOm confirmaron la gran reducción de recurrencia y muerte por cáncer de mama con 10 comparado con 5 años de terapia con tamoxifeno (120). No hay data disponible de beneficio a largo plazo de que un IA por 5 años sea mejor que 10 años de tamoxifeno.

La duración óptima de los IA es desconocida. En los pacientes con compromiso ganglionar se benefician de la hormonoterapia extendida (7.5 – 10 años en total). Al respecto, en el último congreso virtual ESMO 2021 se presentaron los resultados del ensayo italiano fase III GIM4: Letrozol adyuvante extendido luego de tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano. Se demostró que 5 años de letrozol adyuvante mejoró la sobrevida libre de enfermedad (SLE) comparado con 2 a 3 años de letrozol en pacientes con cáncer de mama temprano RH (+) que habían completado tratamiento con 2 a 3 años de tamoxifeno adyuvante (n = 2056). Las pacientes fueron randomizadas a recibir letrozol 2.5 mg/día VO por 5 años (grupo extendido, n = 1026) o 2 a 3 años (grupo control, n = 1030). El objetivo primario fue la SLE en la población con intención a tratar (ITT). Como resultados, la SLE a los 12 meses fue 67% en el grupo extendido vs. 62% en el grupo control (HR: 0.78, IC 95%, 0.65-0.93, P = .0064). Las tasas de SLE a los 5, 10 y 12 años fueron 92% vs. 92%, 79% vs. 74% y 67% vs. 62%, respectivamente (121).

Además, la sobrevida global (SG) a los 12 meses fue 88% en el grupo extendido vs. 84% en el grupo control (HR: 0.77, IC 95%, 0.60-0.98, P = .036). Las tasas de SG a los 5 y 10 años fueron 97% vs. 97% y 91% vs. 90%, respectivamente. Respecto a los eventos adversos, los grado 3/4 más frecuentes fueron artralgia (3.0% vs. 2.2%), mialgia (0.9% vs. 0.7%). Se observó osteoporosis en el 8.3% vs. 4.7% de pacientes. No hubo diferencias en la incidencia de fracturas óseas, hipercolesterolemia o eventos cardiovasculares entre ambos grupos.

Los autores concluyeron que en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama que recibieron 2 a 3 años de tamoxifeno, el tratamiento extendido con 5 años de letrozol tuvo una mejoría significativa en SLE comparado con el estándar de 2 a 3 años de letrozol. "La TE secuencial con tamoxifeno con 2 a 3 años seguido por letrozol por 5 años debe ser considerada como un estándar de TE para pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RH (+).

B. QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia adyuvante (QA) se administra después de la cirugía puesto que reduce la recurrencia de la enfermedad en pacientes con alto riesgo de recurrencia a distancia comparado con aquellos que no reciben ningún tratamiento (RR 0,73, IC95%: 0,68- 0,79) (122). Se recomienda que para la quimioterapia se evalúe el riesgo/beneficio individual y las características clínico-patológicas de los pacientes según las guías. El beneficio de añadir quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina en pacientes con bajo riesgo (como aquellos luminales con tumores pequeños, ganglios negativos, bajo grado histológico) es relativamente pequeño(123).

Ensayos randomizados han demostrado que los agonistas GnRH (como goserelina) administrados previo al inicio de la quimioterapia y luego administrados concurrentemente con quimioterapia adyuvante protegen contra falla ovárica y reducen el riesgo de menopausia temprana (124)

DECISIÓN DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La decisión de administrar quimioterapia adyuvante o no en pacientes con cáncer de mama luminal está basada en varios factores que incluyen estado ganglionar, tamaño, grado histológico, invasión linfovascular, edad, comorbilidades y/o los resultados obtenidos por plataformas genómicas(29) .

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (Tabla 06)

Los regímenes de quimioterapia adyuvante han variado a lo largo de los años. Actualmente los regímenes de quimioterapia basado en antraciclinas y taxanos son la base de la terapia adyuvante en pacientes con enfermedad de alto riesgo definidos por factores de riesgo clínico-patológico y/o genómico: T2-T4, compromiso ganglionar N2-N3, infiltración linfovascular, ki67 alto, baja expresión de RP, edad joven y status premenopáusico, y score genómico intermedio o alto (29).

Las GPC NCCN dividen a los regímenes de la siguiente manera: **(Tabla 06)**

- Preferidos: doxorubicina/ciclofosfamida (AC) dosis densa seguido de paclitaxel dosis densa secuencial; AC dosis densa seguido de paclitaxel semanal secuencial; y docetaxel/ciclofosfamida (TC).
- Otros regímenes recomendados: AC, epirubicina/ciclofosfamida (EC), CMF, AC con docetaxel cada 3 semanas secuencial, AC con paclitaxel semanal secuencial, FEC/CEF seguido de docetaxel o paclitaxel semanal, FAC seguido de paclitaxel semanal, y TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida).
- En casos especiales se puede considerar el uso de regímenes basados en platinos (carboplatino/docetaxel, carboplatino/paclitaxel)

Los resultados de dos ensayos randomizados que compararon doxorubicina y ciclofosfamida (AC) con o sin quimioterapia secuencial con paclitaxel en mujeres con cáncer de mama con ganglio axilar positivo sugirió una mejoría en la tasa de SLE, y los resultados de uno de ellos mostró una mejoría en SG con la adición de paclitaxel (125,126).

Un ensayo randomizado (CALGB 9741) evaluó el uso de quimioterapia concurrente vs. secuencial (doxorubicina seguido de paclitaxel seguido de ciclofosfamida vs. doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel) administrado cada 2 semanas con soporte de G-CSF (filgastrim) o cada 3 semanas. No se observó diferencias significativas entre ambos grupos, pero se demostró una reducción de 26% de riesgo de recurrencia (p = 0.01) y un 31% de reducción de riesgo de muerte (p = 0.013) con el uso de regímenes a dosis densa (127).

El estudio ECOG E1199(128) evaluó la quimioterapia con AC seguido por paclitaxel o docetaxel administrados cada 3 semanas o régimen semanal. Luego de una mediana de seguimiento de 63.8 meses, no hubo diferencias significativas en SLE o SG cuando se comparó paclitaxel y docetaxel de administración semanal vs. cada 3 semanas. El paclitaxel semanal fue superior en SLE y SG comparado con paclitaxel cada 3 semanas, y el docetaxel cada 3 semanas fue superior al paclitaxel cada 3 semanas en términos de SLE, pero no en SG (129). Basado en estos resultados y en el estudio CALGB 9741(127) que mostró que AC a dosis densa seguido de

paclitaxel cada 2 semanas tuvo un mayor beneficio en SG comparado con AC seguido de paclitaxel cada 3 semanas), el régimen de paclitaxel cada 3 semanas fue removido de las GPC.

El régimen ciclofosfamida y docetaxel (TC) fue comparado con AC en un ensayo de pacientes con cáncer de mama en estadío clínico I-III. Luego de una mediana de seguimiento de 7 años, la SLE (81% vs. 75%, HR: 0.74, IC 95%, 0.56-0.98, p = .033) y SG (87% vs. 82%, HR: 0.69, IC 95%, 0.50-0.97, p = .032) fueron mejoradas de forma significativa con TC comparado con AC (130).

Un meta-análisis de 2 estudios reporta que la sobrevida global fue superior en pacientes que recibieron epirubicina, ciclofosfamida (EC) más I docetaxel versus aquellos que usaron flouroruacilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) (HR 0.81, IC95% 0.62-1.04)(131,132). Resultados similares se obtuvieron para la sobrevida libre de enfermedad en un estudio que comparó fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC) en comparación con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) (HR 0.74 IC95% 0.55-0.98) y para la sobrevida global en pacientes con ganglios positivos (HR 0.74 IC95% 0.61- 0.9)(133). Para el régimen FEC/FAC + docetaxel/paclitaxel la SLE y la SG en pacientes con ganglio positivo también fue superior comparado con FEC/FAC (HR 0.72 IC95% 0.61- 0.86 y HR 0.79 IC95% 0.68-0.9 respectivamente)(134–138).

Entre los efectos adversos reportados al adicionar taxanos a la terapia basada en antraciclinas, entre los más frecuentes se reportan: neutropenia, leucopenia, alopecia, anemia, artralgias, diarreas, neuropatía periférica, mucositis, reacciones de hipersensibilidad, mucositis, plaquetopenia (29).

PLATAFORMAS GENÓMICAS

Diversas plataformas genómicas validadas son útiles en determinar pronóstico, permiten predecir recurrencia local, recurrencia a distancia, o sobrevida; así como el beneficio o no de añadir quimioterapia según el riesgo genómico (bajo, intermedio, alto). Algunas plataformas genómicas recientes están considerando 2 tipos de recurrencia (bajo, alto), otras son sólo pronósticas, y otras predictores (de respuesta a quimioterapia).

- Las guías NCCN consideran a la plataforma Oncotype Dx (21 genes) como la preferida por su valor pronóstico y predictivo de beneficio de añadir quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia (139,140). Otras plataformas pueden proveer información pronóstica, pero no se conoce su beneficio en añadir quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama luminal temprano ganglio negativo (N-).

<u>Plataformas genómicas en pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas y premenopáusicas pN0, pN1mi y pN1</u>

- De todas ellas, la plataforma Oncotype Dx (21 genes) es una de las más utilizadas y validadas, y permite predecir el beneficio de añadir quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia(139,140) .
  - En aquellos pacientes con T1b/c y T2, N-, RH (+) /HER2 (-) con un score de recurrencia (RS) entre 0-10, el riesgo de recurrencia a distancia es bajo y no se benefician de añadir quimioterapia a la TE.

- Por otra parte, en aquellos pacientes con cáncer de mama RH (+) /HER2 (-), N-, con alto RS (≥ 31), tienen un mayor riesgo de recurrencia a distancia. Se ha demostrado un claro beneficio de añadir quimioterapia adyuvante.

- Quedaba decidir sobre añadir quimioterapia a la TE en las pacientes con RS intermedio (11-25). El estudio TAILORx, fase III, randomizado, que evaluó mujeres postmenopáusicas con RH (+) /HER2 (-), N- de riesgo intermedio (n=6711) y utilizó la plataforma de 21 genes, mostró similares tasas de sobrevida libre de enfermedad invasiva (iDFS, definida como recurrencia de la enfermedad invasiva invasiva (iDFS, definida como recurrencia de la enfermedad invasiva ipsilateral, contralateral, regional, o un segundo primario, o muerte por cualquier causa) a los 9 años en aquellas pacientes que recibieron TEA sola vs. quimioterapia adyuvante seguido de TE (HR: 1.08, IC 95%, 0.94-1.24, P= 0.26). A 9 años de seguimiento, los 2 grupos de tratamiento tuvieron tasas similares de iDFS (83.3% vs. 84.3%), ausencia de recurrencia a distancia (94.5% vs. 95.0%) o locoregional (92.2% vs. 92.9%), y SG (93.9% vs. 93.8%). Sin embargo, se observó un beneficio de añadir quimioterapia a las mujeres < 50 años o más jóvenes con RS 16-25 (141).

- El beneficio absoluto de la quimioterapia en pacientes con ganglio positivo (N+) (1-3 ganglios) y un RS ≤ 25 aún se encuentra en investigación. El estudio RxPONDER evaluó el beneficio de añadir quimioterapia a la TE en pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas y premenopáusicas con ganglio positivo (1-3 ganglios) y un riesgo de recurrencia (RS) ≤ 25 (n=5018). En este estudio se incluyeron 1665 pacientes premenopáusicas, siendo 1/3 del total de pacientes. El objetivo primario fue sobrevida libre de enfermedad invasiva (iDFS). Como resultados, no se observó un beneficio de la quimioterapia en pacientes postmenopáusicas (iDFS a 5 años: 91.9% para TE + quimioterapia vs. 91.6% para TE sola, HR: 0.97, P = .82), pero las mujeres premenopáusicas tuvieron una reducción del 46% de riesgo de iDFS (iDFS a 5 años: 94.2% para TE + quimioterapia vs. 89.0% para TE sola, HR: 0.54, P = .0004). Queda la duda si esto fue un beneficio directo de la quimioterapia, o un efecto indirecto de la SFO(142).

Recientemente, un análisis del estudio RxPONDER presentado en el SABCS 2021 y publicado en el NEJM (diciembre 2021) soporta la utilidad clínica del uso del Oncotype DX en la decisión terapéutica: luego de una mediana de seguimiento de 6.1 años, los autores reportaron que las mujeres postmenopáusicas con 1-3 ganglios positivos y un riesgo de recurrencia (RS) de 0-25 continúa sin beneficiarse de quimioterapia adyuvante (91.9% con TE sola vs. 91.3% con quimioterapia + TE, no beneficio de quimioterapia, HR: 1.02, IC 95%, 0.82-1.26, P = .89). Se demostró beneficio de la quimioterapia + TE en las mujeres premenopáusicas: la IDFS a 5 años fue 89.0% con TE sola vs. 93.9% con quimioterapia + TE (HR: 0.60, IC 95%, 0.43 – 0.83, P = 0.002), y una mayor DRFS (definida como el tiempo a la recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama) (HR: 0.58, IC 95%, 0.39 – 0.87, P = 0.009) que recibió la combinación. El beneficio relativo de la quimioterapia no aumentó a medida que aumentó la puntuación de recurrencia: las mujeres premenopáusicas con RS 0-13 tuvieron un modesto beneficio absoluto de 2.3% a los 5 años, y en las pacientes con RS 14-25 el beneficio fue 2.8%. Los autores concluyen que en las mujeres premenopáusicas con 1-3 ganglios positivos y un RS ≤ 25, las que recibieron quimioterapia + TE tuvieron una mayor iDFS y DMFS comparada con aquellas que recibieron TE sola, mientras que en las mujeres postmenopáusicas con similares características no se beneficiaron de quimioterapia adyuvante(143).

- Las GPC NCCN (última versión) recomiendan lo siguiente para decisión de tratamiento de pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas RH (+) /HER2 (-) con pT1-3 y pN0 o pN+ (histología ductal/NST, lobulillar, mixto, micropapilar)(20):
  - Tumores ≤ 0.5 cm y pN0: considerar TEA (categoría 2B).
  - Tumores > 0.5 cm o pN1mi (ganglios metastásicos axilares ≤ 2 mm) o pN1 (1-3 ganglios positivos): considerar fuertemente plataforma genómica de 21 genes si son candidatos para quimioterapia (categoría 1) [otras plataformas genómicas pueden ser consideradas para evaluar el riesgo, pero no han sido validadas para predecir respuesta a la quimioterapia]:
    - Si la plataforma no fue realizada: considerar quimioterapia adyuvante (QA), seguido de TEA (categoría 1), o TEA sola.
    - Score de recurrencia (RS) < 26: TEA (categoría 1)
    - RS ≥ 26: QA, seguido de TEA (categoría 1)
  - pN2/pN3 (≥ 4 metástasis ganglionar ipsilaterales > 2 mm): QA, seguido de TEA (categoría 1)
- Las guías NCCN recomiendan lo siguiente para decisión de tratamiento de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH (+) /HER2 (-) con pT1-3 y pN0 (histología ductal/NST, lobulillar, mixto, micropapilar) (20):
  - Tumores ≤ 0.5 cm y pN0: considerar TEA (categoría 2B).
  - Tumores > 0.5 cm y pN0: considerar fuertemente plataforma genómica de 21 genes si son candidatos para quimioterapia (categoría 1) [otras plataformas genómicas pueden ser consideradas para evaluar el riesgo, pero no han sido validadas para predecir respuesta a la quimioterapia]:
    - Si la plataforma no fue realizada: considerar QA seguido de TEA (categoría 1), o TEA sola +/- SFO.
    - Score de recurrencia (RS) ≤ 15: TEA +/- SFO.
    - RS 16-25: TEA +/- SFO, o QA seguido de TEA.
    - RS ≥ 26: QA seguido de TEA.
  - Tumores con pN1mi o pN1: evaluar si son candidatos para quimioterapia:
    - Si no es candidato para quimioterapia: TEA + SFO.
    - Si es candidato para quimioterapia: considerar plataforma genómica para determinar el pronóstico, y considerar:
      - i) QA seguido de TEA, o
      - ii) TEA + SFO
  - pN2/pN3 (≥ 4 metástasis ganglionar ipsilaterales > 2 mm): QA seguido de TEA (categoría 1)
- En las pacientes premenopáusicas con RS < 26, la adición de quimioterapia a la TEA fue asociado con una baja de tasa de recurrencia a distancia comparado con TE sola, pero no está claro si este beneficio fue debido a la SFO o por la quimioterapia.
- Se tiene escasa data respecto al rol de las plataformas genómicas en pacientes con pN2/pN3. La decisión de administrar quimioterapia adyuvante para este grupo debe estar basada en factores clínicos.
- Las guías NCCN mencionan que los tumores T1b con grado histológico bajo e infiltración linfovascular (-) deben ser tratadas con TEA ya que el estudio TAILORx no incluyó a pacientes con estos tumores.

- Otras plataformas validadas incluyen: MammaPrint (70 genes)(144), EndoPredict (12 genes)(145), Breast Cancer Index(146), entre otras. Las plataformas proveen información sobre el pronóstico y predictiva de terapia que se complementa al TNM y características clínico-patológicas.

NUEVAS TERAPIAS ADYUVANTES EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL TEMPRANO

a. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDKi 4/6)

En los últimos años se está investigando el uso de nuevas terapias adyuvantes (como los CDKi 4/6) en cáncer de mama luminal temprano con la finalidad de prevenir recurrencia temprana y a distancia.

- La adición de palbociclib a la TE no mejoró la iDFS (definida como la ocurrencia de cualquiera de estos eventos: recurrencia ipsilateral del cáncer de mama invasivo, recurrencia regional del cáncer de mama invasivo, recurrencia a distancia, muerte por cualquier causa, cáncer de mama invasivo contralateral, o segundo primario) comparado con terapia endocrina sola en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo en los ensayos PALLAS (147) y PENELOPE-B (148).

  - En el último San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2021, se presentaron los resultados del análisis final del estudio PALLAS: la adición de palbociclib a TE no mejoró la sobrevida libre de enfermedad invasiva (iDFS) cuando se comparó con TE sola en pacientes con cáncer de mama temprano RH (+) /HER2 (-) [tasa de iDFS a los 4 años: 84.2% con palbociclib vs. 84.5% con TE sola, HR: 0.96, 0.81-1.14, P =.65]. Los objetivos secundarios fueron similares entre ambos brazos de tratamiento(149).

- La adición de ribociclib a la TE como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano RH (+) /HER2 (-) está siendo evaluada en el estudio NATALEE, fase III (aún pendiente resultados). El objetivo primario es la iDFS. Objetivos secundarios incluyen: sobrevida libre de recurrencia (SLR), sobrevida libre de enfermedad a distancia, sobrevida global (SG), seguridad(150).

- El estudio monarchE, fase III randomizado evaluó el uso de abemaciclib (150 mg BID VO por 2 años) + TE (por ≥ 5 años) como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama luminal N+ de alto riesgo (n = 5637). La cohorte 1 enroló pacientes con ≥ 4 ganglios axilares (+), o pacientes con 1-3 ganglios (+) y una de las siguientes características: grado 3 y/o tumor ≥ 5 cm. La cohorte 2 enroló pacientes con 1-3 ganglios (+) y ki67 ≥ 20%. El objetivo primario fue iDFS en la población con intención a tratar (ITT) (en las cohortes 1 y 2), y objetivos secundarios incluyen sobrevida libre de recurrencia (SLR), sobrevida global (SG) y seguridad. Como resultados, abemaciclib + TE demostró una mayor iDFS vs. TE sola (tasa de iDFS a 2 años: 92.2% vs. 88.7%, HR: 0.75, IC 95%, 0.60-0.93, P = .01). respecto a los eventos adversos, fueron consistentes con los reportados previamente con el uso de abemaciclib. En conclusión, la combinación de abemaciclib + ET es el primer CDKi 4/6 en demostrar una mejoría significativa en iDFS en pacientes con cáncer de mama luminal temprano N+ con alto riesgo de recurrencia (151).

- Se han presentado nuevos avances sobre el estudio monarchE: En el análisis primario, luego de una mediana de seguimiento de 19 meses, abemaciclib + TE redujo en un 29% el riego de desarrollar iDFS (HR: 0.71, IC 95%, 0.58-0.97, P = 0.0009). En un análisis de seguimiento adicional, con una mediana de seguimiento de 27 meses, se mantuvo el beneficio en iDFS (HR: 0.70, IC 95%, 0.59-0-82, P < 0.0001) y sobrevida libre de recurrencia a distancia (DRFS) (HR: 0.69, IC 95%, 0.57-0.83, P < 0.0001) a favor de abemaciclib. Las mejoras absolutas en las tasas de iDFS y DRFS a 3 años fueron del 5.4% y 4.2%, respectivamente. Asimismo, el índice ki67 fue pronóstico: el beneficio de abemaciclib fue independientemente del ki67. Respecto a eventos adversos, el perfil de seguridad de abemaciclib fue consistente con los presentados previamente: los AEs más frecuentes (cualquier grado) fueron: fatiga, bochornos, artralgia. Eventos tromboembólicos y enfermedad intersticial pulmonar se reportó en 3% de pacientes que recibieron abemaciclib + TE(152).

- Basado en los resultados del estudio monarchE, la FDA (octubre 2021) aprobó abemaciclib en combinación con TE (tamoxifeno o un IA) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano RH (+) /HER2 (-) N+ (ganglio positivo) con alto riesgo de recurrencia y un índice ki67 ≥ 20% (determinado por un test aprobado por FDA). Abemaciclib es el primer CDKi 4/6 aprobado como tratamiento adyuvante del cáncer de mama(153).
- Las GPC NCCN y ASCO mencionan que en pacientes con cáncer de mama temprano RH (+) /HER2 (-) de alto riesgo (aquellas con ≥ 4 ganglios positivos, o 1-3 ganglios positivos con una o más de las siguientes: grado 3, tamaño tumoral ≥ 5 cm, o un ki67 ≥ 20%) se puede considerar abemaciclib adyuvante por 2 años en combinación con TE (20,154).

b. Inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP)

- Los inhibidores PARP están dirigidos a tumores con defectos en la reparación de la recombinación homóloga por letalidad sintética. A la fecha, estos fármacos (olaparib, talazoparib) han demostrado actividad antitumoral y están aprobados para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con mutaciones BRCA1/2 variantes patogénicas o probablemente patogénicas. Aproximadamente el 5% de pacientes no seleccionados con cáncer de mama portan mutaciones BRCA1/2 de línea germinal (ahora denominadas variantes) que pueden ser patogénicas o probablemente patogénicas. Estas variantes son más probables en pacientes que tienen una fuerte historia familiar de cáncer de mama, son más jóvenes, tienen cáncer de mama y ovario contralateral sincrónico o metacrónico, y en aquellos que pertenecen a grupos étnicos con variantes conocidas (155).
- Los pacientes con una variante patogénica o probablemente patogénica BRCA1 tienen una predisposición a cáncer de mama triple negativo, mientras que los tumores luminales desarrollan a menudo tumors con una variante patogénica o probablemente patogénica BRCA2(155).
- En la actualidad, se están investigando nuevas terapias para reducir la recurrencia en pacientes con cáncer de mama temprano asociado a mutaciones BRCA1/2 de línea germinal.
- El estudio OlympiA, fase III, que evaluó pacientes con cáncer de mama temprano HER2 negativo con mutaciones germinales BRCA1/2 patogénicas o probablemente patogénicas de alto riesgo luego de haber recibido tratamiento local (incluyendo radioterapia si lo requería) y quimioterapia (neo)adyuvante

(basada en antraciclinas, taxanos, y se permitió el uso de platinos) (n = 1836). La TEA y bifosfonatos adyuvantes se continuaron de acuerdo con las GPC institucionales. Los pacientes que fueron tratados con quimioterapia adyuvante para cáncer de mama RH (+) /HER2 (-) requerían tener al menos 4 ganglios linfáticos positivos (confirmados patológicamente). Asimismo, aquellos pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante requerían no tener una pCR con un score CPS+EG de 3 o mayor. El score CPS+EG estima la probabilidad del tiempo de recaída basado en el estadío clínico y patológico (CPS) y el grado histológico del receptor de estrógeno (EG), con rangos de 0 a 6 (un score alto indica pobre pronóstico).

Los pacientes fueron randomizados a recibir olaparib (300 mg VO 2 veces al día) vs. placebo por 52 semanas y estratificados de acuerdo con el status del RH (positivo o negativo), tiempo de quimioterapia previa (neoadyuvante o adyuvante), y uso de platinos (si o no). El objetivo primario del estudio fue SLE. Un 88.2% de pacientes tenía subtipo triple negativo, la mitad de los pacientes recibió QT neoadyuvante (93.7% recibió antraciclinas y taxanos), el 26.5% de pacientes recibió platinos. Las mutaciones de línea germinal BRCA1 se detectaron en el 72.3% de los pacientes (27.2% BRCA2 y 0.4% ambas). Como resultados, la iDFS a 3 años fue 85.9% en el grupo olaparib vs. 77.1% en el grupo placebo (HR: 0.58, IC 99.5%, 0.41-0.82, P<0.001). La sobrevida libre de enfermedad a distancia a 3 años fue 87.5% en el grupo olaparib vs. 80.4% en el grupo placebo (HR: 0.57, IC 99.5%, 0.39-0.83, P<0.001). Se reportaron menos muertes en el grupo olaparib que con placebo (HR: 0.68, 0.44-1.05, P=0.02). El beneficio de olaparib sobre placebo fue consistente en todos los subgrupos, independientemente de la mutación germinal (BRCA1 vs. BRCA2), el status de RH, o el tiempo de quimioterapia previa (neoadyuvante vs. adyuvante). Respecto a eventos adversos, fueron consistentes con los descritos previamente con olaparib, principalmente hematológicos. Eventos grado ≥ 3 ocurrieron en 8.7% del grupo olaparib vs. 8.4% con placebo. En conclusión, el estudio OlympiA mostró que 1 año de olaparib adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y previene la progresión a enfermedad metastásica en aquellas pacientes con cáncer de mama de alto riesgo que portan mutaciones BRCA1/2 variantes patogénicas o probablemente patogénicas(155) .

- Recientemente, las guías ASCO recomiendan ofrecer 1 año de olaparib adyuvante a pacientes con cáncer de mama temprano HER2 negativo con alto riesgo de recurrencia y BRCA 1/2 mutado quienes han completado quimioterapia y tratamiento local (incluyendo radioterapia), basados en los resultados del estudio OlympiA (156,157).
- Las GPC NCCN consideran la adición de olaparib adyuvante por 1 año como una opción de tratamiento en pacientes en pacientes con cáncer de mama temprano (o no metastásico) con mutación BRCA1/2 luego de completar quimioterapia adyuvante (2A, NCCN), con las siguientes especificaciones (20):
  - Triple negativo, si: ≥ pT2 o ≥ pN1 luego de QA. o enfermedad residual luego de quimioterapia preoperatoria.
  - RH (+) /HER2 (-), si: ≥ 4 ganglios positivos luego de QA. o enfermedad residual luego de terapia preoperatoria y un estadio clínico, estadio patológico, status de RE, y grado del tumor (CPS+EG) score ≥ 3.
- Olaparib debe ser administrado luego de completar RT adyuvante, y puede ser usado concurrente con TE(20).
- Basado en los resultados del estudio OlympiA, olaparib recibió una revisión prioritaria de la FDA para pacientes con cáncer de mama temprano HER2 (-) de

alto riesgo BRCA mutado que hayan sido tratados con quimioterapia antes o después de la cirugía.

C. TERAPIA ADYUVANTE CON BIFOSFONATOS Y DENOSUMAB

Los agentes antiresortivos (bifosfonatos y denosumab) tienen un rol como agentes preventivos y terapéuticos para el tratamiento de osteoporosis, hipercalcemia maligna, y metástasis ósea.

BIFOSFONATOS

El uso de bifosfonatos en el cáncer de mama temprano disminuye el riesgo de fracturas, retrasa la progresión de la enfermedad, reduce el dolor debido a una enfermedad ósea maligna, entro otros beneficios. Un metaanálisis de siete ensayos adyuvantes de bifosfonatos (AZURE, ABCSG-12, ZO-FAST, Z-FAST, ESO-FAST, NSABP34, GAIN), incluyendo aquellos pacientes ≥ 50 años, postmenopáusicas, o con SFO, mostraron un beneficio significativo del uso de bifosfonatos adyuvantes en pacientes con cáncer de mama temprano (158). Otro metaanálisis (grupo EBTCG) de 26 estudios randomizados reportó evidencia del beneficio de los bifosfonatos adyuvantes comparado con control en pacientes con CM postmenopáusicas (naturales o inducidas)(159). El mayor beneficio fue observado en recurrencia ósea y riesgo de fracturas. En las pacientes premenopáusicas, la terapia con bifosfonatos no ha demostrado efecto en la recurrencia ósea.

Grant et al demostró que la adición de ácido zoledrónico a la TE (anastrozol o tamoxifeno) en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH (+) EC I-II que recibieron goserelina (N=1803) tuvo una mejoría en SLE (HR: 0.68, IC 95%, 0.51-0.91, P=0.009) a pesar que la diferencia no fue significativa en el grupo tamoxifeno solo vs. anastrozol solo, e incluso aquellos pacientes del grupo anastrozol solo tuvieron una menor SG(160).

DENOSUMAB

El estudio ABCSG-18 evaluó el efecto de denosumab adyuvante en mujeres postmenopáusicas tratadas con IA adyuvante y mostró una reducción clínica de fracturas (HR=0.5, p < 0.001), siendo este el objetivo primario del estudio(161). También se reportó beneficio en SLE. Sin embargo, no hay data disponible que haya demostrado beneficio en SG con denosumab adyuvante, como sí lo han demostrado los bifosfonatos. Los estudios ABCSG-18 y D-CARE, que se encuentra en marcha, podrían soportar evidencia para uso de denosumab en el escenario adyuvante(162).

TERAPIA ANTIRESORTIVA

En conclusión, es aceptable el uso de bifosfonatos (orales/endovenosos) o denosumab para mantener o mejorar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas (naturales o inducidas) que reciben IA.

Se debe considerar los efectos secundarios del uso de bifosfonatos y denosumab como la osteonecrosis, hipocalcemia, problemas gastrointestinales, y considerar la vía de administración dado que puede influir en la adherencia al tratamiento (29).

Para las recomendaciones de tratamiento adyuvante, en base a las evidencias existentes y la experiencia clínica local el GEG adoptó y contextualizó 7 recomendaciones de la GPC NICE, 1 recomendación de la Guía de la Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM)(163) y se formularon 20 Puntos de Buena Práctica Clínica en base a recomendaciones tomadas de las guías internacionales SEOM, NCCN, ASCO y ESMO (21,29,84,108).

RECOMENDACIONES

PICO	RECOMENDACIÓN FINAL	CERTEZA	FUERZA Y DIRECCIÓN
TERAPIA SISTÉMICA ADJUVANTE			
15. Principio general de terapia sistémica adyuvante (TSA)	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** que las decisiones de TSA las debe discutir un equipo multidisciplinario y considerar características clínicas (como edad y comorbilidades), patológicas (como tamaño tumoral, status ganglionar, grado histológico, status de receptores hormonales y HER2) y preferencias del paciente.	Muy baja	Fuerte a favor
16. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿son útiles los perfiles de expresión génica para decidir la terapia sistémica adyuvante?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II usar perfiles de expresión génica validados para la toma de decisiones sobre terapia sistémica adyuvante según disponibilidad institucional. Entre las plataformas: 1) Se recomienda utilizar OncotypeDX, Mammaprint y Breast Cancer Index. 2) Se sugieren utilizar Prosigna y EndoPredict u otras.	Moderada a alta	Fuerte a favor (OncotypeDX, Mammaprint y Breast Cancer Index) Condicional a favor (Prosigna y EndoPredict)
17. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿son útiles las herramientas pronósticas de la TSA?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** el uso de herramientas como PREDICT, NPI u otras validadas **(Ver Tabla 07)**, para estimar el pronóstico y el potencial beneficio de la terapia sistémica adyuvante.	Modera a alta	Fuerte a favor

TERAPIA ENDOCRINA			
18. Recomendaciones generales	A todo paciente con cáncer de mama luminal (Receptor Hormonal ≥ 1%) estadio clínico I y II ***se recomienda*** ofrecer terapia endocrina adyuvante (TEA).	Alta	Fuerte a favor
	La TEA ***se recomienda*** iniciar dentro de las 4 a 8 semanas posterior a la cirugía, y posterior a quimioterapia adyuvante	Alta	Fuerte a favor
19. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas ¿es efectiva y segura la TEA?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas se recomienda: 1) Con ganglio negativo (N-), TEA por 5 años. 2) Con ganglio positivo (N+), TEA extendida.	Alta (TEA por 5 años) Moderada (TEA extendida)	Fuerte a favor (TEA por 5 años) Condicional a favor (TEA extendida)
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas de alto riesgo ***se sugiere*** la TEA extendida con tamoxifeno hasta por 10 años.	Modera a alta	Condicional a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas tratadas con quimioterapia adyuvante o en mujeres muy jóvenes (menores de 35 años) ***se recomienda*** ofrecer TEA con inhibidores de aromatasa (como exemestano) más supresión de la función ovárica.	Alta	Fuerte a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas de alto riesgo no candidatos o intolerantes a inhibidores de aromatasa, ***se sugiere*** considerar como alternativa de tratamiento al tamoxifeno más supresión de la función ovárica.	Moderada	Condicional a favor

	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II premenopáusicas de bajo riesgo ***no se sugiere*** la adición de supresión ovárica al tamoxifeno.	Moderada	Condicional en contra
20. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II posmenopáusicas ¿es efectiva y segura la TEA?	En pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas con ganglio negativo (N-), ***considere*** ofrecer TEA por 5 años. Si es ganglio positivo (N+), se recomienda TEA extendida	PBP	
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II posmenopáusicas, luego de considerar los factores de riesgo y preferencias del paciente, la terapia endocrina adyuvante puede basarse en cualquiera de las siguientes alternativas:		
	1) Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de un inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años (es la opción preferida)	Alta	Fuerte a favor
	2) Inhibidores de aromatasa por 5 años.	Alta	Fuerte a favor
	3) Inhibidor de aromatasa por 2 a 3 años seguido de tamoxifeno hasta completar 5 años.	Alta	Fuerte a favor
	4) Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de un inhibidor de aromatasa durante 5 años más.	Alta	Fuerte a favor
	5) Tamoxifeno por 4.5 a 6 años, seguido de 2.5 a 5 años de un inhibidor de aromatasa • O se sugiere considerar tamoxifeno por 5 años adicionales hasta completar 10 años.	Alta (Tamoxifeno por 4.5 a 6 años) Moderada (Tamoxifeno hasta completar 10 años)	Fuerte a favor (Tamoxifeno por 4.5 a 6 años) Condicional a favor (Tamoxifeno hasta completar 10 años)

	6) Tamoxifeno por 5 o hasta 10 años en pacientes postmenopáusicas con contraindicación, que sean intolerantes o que no deseen usar inhibidores de aromatasa.	Alta (Tamoxifeno por 5 años) Moderada (Tamoxifeno por 5 años)	Fuerte a favor (Tamoxifeno por 5 años) Condicional a favor (Tamoxifeno has 10 años)
	En pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas (pN0-pN1) en quienes se utilizó plataforma genómica, ***considere*** el siguiente tratamiento adyuvante según su riesgo genómico: • Bajo riesgo: TEA; • Riesgo intermedio: TEA y plantear quimioterapia (teniendo en consideración el criterio médico, las características clínico-patológicas, y la decisión del paciente) • Alto riesgo: quimioterapia, seguido de TEA.	PBP	
Notas: • En pacientes con cáncer de mama RH (+) /HER2 (-) de alto riesgo (aquellas con ≥ 4 ganglios positivos, o 1-3 ganglios positivos con una o más de las siguientes: grado 3, tamaño tumoral ≥ 5 cm, o un ki67 ≥ 20%) se puede considerar abemaciclib adyuvante por 2 años en combinación con TE. • En pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA1/2 luego de completar quimioterapia adyuvante se puede considerar olaparib por 1 año. **Fuentes:** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2022 - December 20, 2021			
QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE			
21. **Recomendaciones generales**	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** la quimioterapia adyuvante (QA) en pacientes con tumores de alto riesgo, definidos por los siguientes factores de riesgo clínicos o genómicos: tamaño tumoral, compromiso ganglionar, infiltración linfovascular	Alta	Fuerte a favor

	extensa, ki67 alto, baja expresión de receptor progesterona (RP), edad joven, status premenopáusico, y puntuación intermedia o alta en score genómico.		
	La QA ***se recomienda*** iniciar preferiblemente dentro de las 4 a 8 semanas posterior a la cirugía.	Alto	Fuerte a favor
22. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿es efectiva y segura la QA?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA, ***se recomienda*** ofrecer un régimen que contenga una antraciclina y un taxano. En ciertos casos se puede utilizar platinos (carboplatino/docetaxel, carboplatino/paclitaxel).	Moderada a alta	Fuerte a favor
	Los regímenes recomendados incluyen: 1) Adriamicina más ciclofosfamida (AC) a dosis densa con paclitaxel dosis densa secuencial, 2) AC dosis densa seguido de paclitaxel semanal secuencial, y 3) docetaxel más ciclofosfamida (TC). Otros regímenes incluyen: 1) AC, 2) epirubicina y ciclofosfamida (EC), 3) AC seguido de docetaxel cada 3 semanas, 4) AC seguido de paclitaxel semanal, 5) Ciclofosfamida-Metrotexato-5FU (CMF), 6) Epirubicina-Ciclofosfamida-5FU (FEC) seguido de docetaxel o paclitaxel semanal, 7) (5FU-Adriamicina-Ciclofosfamida) FAC seguido de paclitaxel semanal, y 8) TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida).	Moderado	Fuerte a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA, ***se recomienda*** el uso de factor estimulante de colonias (G-	Alto	Fuerte a favor

	CSF) en casos determinados como, por ejemplo: alta carga de enfermedad, quimioterapia a dosis densa o con TC (ciclofosfamida/docetaxel).		
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA y presenten riesgo de complicaciones cardiovasculares, ***se recomiendan*** los regímenes sin antraciclinas.	Alto	Fuerte a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA, 4 ciclos de docetaxel y ciclofosfamida (TC) ***se recomienda*** una alternativa a 4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas.	Alto	Fuerte a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II en quienes esté indicada la QA, ***no se recomienda*** usarla concomitantemente con terapia endocrina, excepto análogos de GnRH usados para protección ovárica.	Moderado	Fuerte en contra
TERAPIA ADJUVANTE CON BIFOSFONATOS			
23. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿es efectiva y segura la terapia adyuvante con bifosfonatos?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II postmenopáusicas (natural o inducida), ***se recomienda*** el uso de bisfosfonatos orales, bisfosfonatos endovenosos o denosumab.	Alta	Fuerte a favor

4.3.3 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

A. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El objetivo del tratamiento neoadyuvante tradicionalmente es convertir a los tumores inoperables en operables, así como aumentar las tasas de cirugía de conservación (164,165). Además, el tratamiento neoadyuvante proporciona información pronóstica importante basada en la respuesta a la terapia, y el alcanzar una respuesta patológica

completa (pCR) a la terapia neoadyuvante se correlaciona con una sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) en cáncer de mama temprano. La correlación entre pCR y pacientes con cáncer de mama es mayor para pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) (50-60%), menor para HER2 positivo (40-50%), y aún menor para enfermedad luminal (10-20%) (166). Por lo tanto, la pCR en el subtipo luminal es baja, y no es un objetivo a lograr en este subtipo de enfermedad(167) .

Metaanálisis no han encontrado diferencias significativas en resultados a largo plazo cuando la quimioterapia sistémica es administrada antes o después de la cirugía (168,169). En general, los regímenes de quimioterapia recomendados para el escenario adyuvante pueden ser considerados en el escenario neoadyuvante. Los regímenes basados en antraciclinas y taxanos secuenciales están recomendados en el tratamiento NA de pacientes con cáncer de mama luminal. La quimioterapia neoadyuvante está indicada también en pacientes con cáncer de mama luminal localmente avanzado.

En la GPC-NICE 2018(19), se revisó 11 ECAs (N = 4588)(170–178). Se halló que las personas que recibieron quimioterapia neoadyuvante que contiene antraciclinas tuvieron más probabilidades de recibir cirugía conservadora de la mama que las que no reciben quimioterapia neoadyuvante (RR=1.3; IC95% 1.07-1.57). Las tasas de respuesta objetiva después de la quimioterapia neoadyuvante variaron del 11% al 83%. El estado RE negativo fue un factor predictivo independiente para la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante que contiene antraciclina en 2 estudios que realizaron análisis multivariados (RR=3.29 IC95% 1.4-7.6) y una respuesta clínica completa (RR=2.1 IC95% 1.36-3.23).

No se encontró comparaciones de subgrupos según el estado de HER2, triple negativo o subtipo histológico. La evidencia indicó que la enfermedad con RE negativo tendría más probabilidades de responder a la quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, el comité de la GPC NICE 2018, consideró que algunas personas con enfermedad con RE positivo también podrían beneficiarse y se hizo una recomendación más débil para este subgrupo.

B. TERAPIA ENDOCRINA NEOADYUVANTE

Según las guías NCCN, la terapia endocrina neoadyuvante sola puede ser ofrecida a aquellos pacientes postmenopáusicas con receptores RH fuertemente positivos(179,180). Las opciones consideradas incluyen: un IA (con SFO para mujeres premenopáusicas) o tamoxifeno. No se tiene evidencia si un IA es más efectivo sobre otro. La opción preferida para mujeres postmenopáusicas son los IA sobre el tamoxifeno. En el caso de premenopáusicas, es debatible el uso de terapia endocrina neoadyuvante: las guías SEOM mencionan que se puede considerar el uso de un IA + SFO en casos muy seleccionados en quienes la quimioterapia no es una opción(20).

Según las guías del INEN(185), la terapia endocrina neoadyuvante puede ser considerada en pacientes que expresen RH positivos y en quienes no sea recomendable el tratamiento con quimioterapia por presentar comorbilidades, condiciones limitantes (por ejemplo: edad avanzada) o negación a quimioterapia. En estos casos se puede iniciar hormonoterapia y en caso de una respuesta objetiva, se decidirá la mejor opción terapéutica de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente.

Una de las ventajas de la TE neoadyuvante es su alta tolerabilidad (comparado con quimioterapia), particularmente (pero no exclusivamente) en pacientes frágiles,

adultos mayores. Un metaanálisis que incluyo 20 estudios (N=3490) mostró que no hubo diferencias significativas entre la TE neoadyuvante con IA y quimioterapia neoadyuvante en términos de tasa de respuesta (P=0.85), tasa de respuesta radiológica (P=0.12) y tasa de cirugía conservadora de la mama (P=0.07) a costa de mayor toxicidad en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante(181).

Un estudio fase II del Grupo Español de Investigación de Cáncer de Mama (GEICAM) en pacientes con cáncer de mama luminal (incluyó premenopáusicas) evaluó el uso de exemestano neoadyuvante vs. quimioterapia (4 ciclos de epirubicina/ciclofosfamida seguido de 4 ciclos de docetaxel) (más goserelina en pacientes premenopáusicas). Como resultados, se obtuvo una mayor respuesta clínica en los pacientes tratados con quimioterapia comparado con exemestano (66% vs. 48%, P=0.008) y esta diferencia fue significativa en las mujeres premenopáusicas (n=24) (75% vs. 44%, P=0.03)(182) .

Otro estudio retrospectivo más grande evaluó la terapia neoadyuvante en aproximadamente 6000 pacientes (855 recibieron TE y 5087 recibieron quimioterapia). Cuando se compararon las características de los pacientes, aquellos que fueron tratados con TE neoadyuvante eran pacientes mayores, con más comorbilidades y tumores más pequeños. La SG a 10 años no mostró diferencias en ambos grupos de estudio (183).

Duración de terapia endocrina neoadyuvante

La duración mínima de la terapia endocrina neoadyuvante es 3 a 6 meses, y este tiempo puede ser extendido hasta alcanzar una máxima respuesta previo a la cirugía(184).

Evaluación de la terapia endocrina neoadyuvante

La evaluación de la eficacia de la terapia endocrina (TE) neoadyuvante ha sido realizada de acuerdo con parámetros surrogados como el descenso de los niveles de ki67 o el score PEPI (Preoperative Endocrine Prognostic Index) **(Tabla 08)** (84,184)

- El descenso de los niveles de ki67 ha sido evaluado en diversos estudios neoadyuvantes:

- El estudio POETIC, fase III evaluó a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RE (+) /HER2 (-) que recibieron IA perioperatoria durante 14 días antes y 14 días después de la cirugía vs. ningún tratamiento perioperatorio. No hubo diferencias significativas en tiempo a la recurrencia entre los 2 grupos (P=0.37). Sin embargo, la evaluación del ki67 dos semanas antes de la cirugía (≥ 10) se asoció significativamente con un mayor riesgo de recaída a los 5 años (P=0.001) (185).

- El estudio ALTERNATE, fase III, randomizó mujeres postmenopáusicas con cT2-4N0-3 RE (+) /HER2 (-) a recibir: anastrozol neoadyuvante seguido de cirugía, y luego anastrozol durante 4.5 años; fulvestrant neoadyuvante, seguido de fulvestrant por los primeros 18 meses, seguido de anastrozol durante 3 años; y la combinación de anastrozol + fulvestrant. Se evaluó ki67 a las 4 y 12 semanas de TE neoadyuvante, junto con el score PEPI. Como resultado, las mujeres con tumores con ki67 > 10% a las 4 semanas (obligatorio) o 12 semanas (opcional) de TE neoadyuvante, se recomendó el cambio a quimioterapia neoadyuvante(186) .

- El estudio ACOSOGZ0131 evaluó subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, normal, HER2 enriquecido, basal-like) mediante PAM50 en pacientes con cáncer de mama RE (+) EC II-III que fueron randomizadas a recibir anastrozol, letrozol o exemestano neoadyuvante. El objetivo primario fue respuesta clínica. Los objetivos secundarios fueron cirugía conservadora de la mama, ki67, y score PEPI. Si bien la respuesta clínica y los resultados quirúrgicos fueron similares entre los tumores

luminales A y luminales B con todas las TE neoadyuvantes, se obtuvo que un score PEPI de 0 fue mayor en el subtipo luminal A (27.1% vs. 10.7%, P=.004). Además, se confirmó que el valor de ki67 es un buen surrogado en el subtipo luminal A (mayor descenso de niveles de ki67 en tumores luminales A comparado con luminal B; asimismo, un nivel basal de ki67 ≤ 10% en tumores luminal A fueron asociados con una mayor probabilidad de score PEPI 0, pudiendo esto identificar pacientes candidatos a TE neoadyuvante) (187).

- Ellis et al. propusieron el score PEPI, que consiste en los siguientes parámetros: tamaño tumoral patológico (pT), status ganglionar patológico (pN), grado histológico, ki67, y status RE del tumor residual post TE neoadyuvante. Se estableció que el score PEPI predice una SLR luego de TE neoadyuvante usando SLIA, tamoxifeno o la combinación 3-4 meses antes de la cirugía en mujeres con cáncer de mama EC II-III postmenopáusicas RE (+). Los tumores que se convirtieron (downstaging) a EC 0 o I a la cirugía tuvieron una SLR de 100% (comparado con otros estadíos, p<0.001). El análisis multivariado de los tumores post tratamiento reveló que el pT, pN, niveles de ki67, y status RE fueron asociados independientemente con SLR y sobrevida específica por cáncer de mama (SECM). El score PEPI de 0 (pT1-T2, N0, tumores con ki67 ≤ 2.7%, RE positivo) identifica pacientes con un muy bajo riesgo de recaída Los autores concluyen que las pacientes con cáncer de mama que alcanzan EC patológico 0 o I luego de TE neoadyuvante tienen un riesgo extremadamente bajo de recaída, y por lo tanto, es poco probable que se beneficien de quimioterapia adyuvante (188)
- A pesar que el receptor de progesterona (RP) es también un factor pronóstico en cáncer de mama RE (+), el status de RP no fue considerado un factor pronóstico en el score PEPI original. Un estudio evaluó además un score PEPI modificado incluyendo el RP (PEPI-P), donde una tasa de tinción de RP del 50% fue el punto de corte más significativo para predecir la SLR y la SECM. PEPI fue un factor pronóstico significativo, y PEPI-P fue un potente indicador pronóstico de sobrevida después de TE neoadyuvante usando IA para pacientes con cáncer de mama RE (+) /HER2 (-)(189) .

NUEVAS TERAPIAS NEOADYUVANTES.

Nuevas terapias se encuentran en investigación para determinar su eficacia en neoadyuvancia en cáncer de mama luminal temprano, basados en las alteraciones asociadas con resistencia endocrina en cáncer de mama luminal, como los CDKi 4/6, inhibidores PI3K, inhibidores tirosinkinasa (TKI), entre otros.

Una pregunta frecuente es saber si los CDKi 4/6 podrían reemplazar a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama luminal temprano, y se demostró actividad antitumoral en los ensayos neoadyuvantes NeoPalAna (anastrozol + palbociclib), PALLET (palbociclib + letrozol), y neoMONARCH (abemaciclib +/- anastrozol).

El estudio neoMONARCH, fase II, que evaluó el uso de abemaciclib solo, anastrozol solo o abemaciclib en combinación con anastrozol, demostró una disminución significativa en la expresión de ki67 y un potente efecto a nivel celular (arresto celular) luego de 2 semanas de tratamiento comparado con anastrozol solo. Este estudio demostró actividad biológica y clínica en pacientes con cáncer de mama luminal temprano (190).

El estudio NEOPAL, fase II, randomizado, prospectivo, evaluó el uso de palbociclib + letrozol vs. quimioterapia (3 cursos de FEC, seguido de 3 cursos de docetaxel) en

pacientes con cáncer de mama luminal recientemente diagnosticados, EC II-III, postmenopáusicas, no candidatas a cirugía de conservación. Previo a la randomización, se utilizó Prosigna para excluir a los tumores no luminales. La población luminal A N+ o luminal B fue randomizada 1:1 a recibir neoadyuvancia con palbociclib + letrozol vs. quimioterapia. El objetivo primario del estudio fue evaluar pCR en base a residual cancer burden (RCB) 0-1. Objetivos secundarios fueron: respuesta clínica, tasa de cirugía conservadora de la mama, y iDFS a 3 años. Como resultado, no se obtuvo diferencia significativa en pCR entre ambos grupos(191).

El estudio CORALLEEN sugirió los mismos resultados que NEOPAL. Es un ensayo fase II que comparó ribociclib + letrozol neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama luminal B temprano y demostró que el riesgo de recurrencia fue similar en todos los grupos (bajo, intermedio, alto), así como se obtuvo una pCR de 0% con ribociclib + letrozol vs. 5.8% con quimioterapia (192).

En el congreso virtual ESMO Breast Cancer 2021, se han presentado los resultados de sobrevida del estudio NEOPAL(193):

- No hubo diferencia estadísticamente significativa en pCR entre ambos grupos de tratamiento. Se obtuvo un RCB III en el 40.4% del grupo palbociclib + letrozol vs. 47.1% en el grupo quimioterapia.
- Respecto a las respuestas obtenidas, la mayoría fue respuesta parcial en ambos grupos, y se obtuvo similar porcentaje para tasa de cirugía conservadora de la mama en ambos grupos.
- Respecto a los resultados de sobrevida: no hubo diferencia absoluta entre ambos grupos. A 40 meses, la tasa de SLP fue 86.7% en el grupo palbociclib + letrozol vs. 87.2% en el grupo quimioterapia (HR: 1.01, IC 95%, P = 0.98). Similares resultados se obtuvieron en iDFS y SG.
- En conclusión, en pacientes con cáncer de mama luminal temprano de alto riesgo (que corresponden al 85-87% del total) no hubo diferencia significativa entre palbociclib + letrozol vs. quimioterapia. Además, se obtuvo respuestas clínicas y tasas de cirugía conservadora de la mama similares, y similares SLP a 3 años. Si bien este estudio no tuvo la potencia estadística para obtener conclusiones definitivas, sugiere fuertemente investigar estrategias de tratamiento sin quimioterapia.

Una conclusión es que, en vista de los resultados sobre las nuevas terapias neoadyuvantes, al momento el tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante, y se encuentran en investigación nuevas estrategias de tratamiento libres de quimioterapia.

4.3.4 RADIOTERAPIA

A. RADIOTERAPIA DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Para identificar la función de la radioterapia posterior a la mastectomía en personas que han recibido quimioterapia neoadyuvantes, se revisaron 11 estudios tipo cohortes (n= 13 565)(194-203)

Se halló que la radioterapia posmastectomía en la pared torácica y los ganglios regionales después de la quimioterapia neoadyuvante reduce la recurrencia locorregional a los 4 a 10 años de seguimiento en comparación con ninguna radioterapia en pacientes con cáncer de mama invasivo (HR=0.38; IC95% 0.26-0.56).

Para el mismo desenlace, los resultados fueron favorables para la radioterapia en subgrupos de pacientes en estadío cT2 (HR=0.32; IC95% 0.12-0.84), cT3 (HR=0.19; IC95% 0.09-0.4), cT4 (HR=0.35; IC95% 0.19-0.68), estadío cN0 (HR=0.31; IC95% 0.4-0.69), cN1 (HR=0.41; IC95% 0.22-0.78), pN1 (HR=0.28; IC95% 0.12-0.69) y en cT3N0 (HR=0.15; IC95% 0.05-0.46).

Además, la radioterapia produjo aumento en la supervivencia general a los 3.25 años de seguimiento en comparación con ninguna radioterapia para pacientes estadío T subgrupo cT3 (HR=0.68; IC95% 0.57-0.8), estadío T y N subgrupos cT1/2pN0 (HR=0.69; IC95% 0.53-0.91), cT3/4pN0 (HR=0.73; IC95% 0.58-0.93), y estadios N subgrupo pN1 (HR=0.84; IC95% 0.71-0.98).

En base a estos resultados, el comité de la GPC NICE 2018 recomendó ofrecer radioterapia posmastectomía después de la quimioterapia neoadyuvante si previo al tratamiento o posterior a este se demuestra cáncer de mama con ganglios positivos (macrometástasis) y en aquellos pacientes con cáncer de mama estadio T3(19).

Para las recomendaciones de tratamiento adyuvante, en base a las evidencias existentes y la experiencia clínica local el GEG adoptó y contextualizó 2 recomendaciones de la GPC NICE 2018, y se formularon 3 Puntos de Buena Práctica Clínica basados en las guías internacionales NCCN, ESMO y SEOM(21,84,204).

RECOMENDACIONES

PICO	RECOMENDACIÓN FINAL	CERTEZA	FUERZA Y DIRECCIÓN
TERAPIA NEOADYUVANTE			
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE			
24. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿es eficaz y segura la aplicación de quimioterapia neoadyuvante?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II no considere retrasar la realización de cirugía.	PBP	
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** ofrecer terapia sistémica neoadyuvante en casos especiales evaluados en junta medica multidisciplinaria tomando en consideración una decisión compartida con el/la paciente.	Condicional a favor	Baja

TERAPIA ENDOCRINA NEOADYUVANTE				
25. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿es eficaz y segura la aplicación de terapia endocrina neoadyuvante?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II luminal (mujeres postmenopáusicas) ***se sugiere*** la terapia endocrina neoadyuvante quienes no reciben tratamiento con quimioterapia por morbilidad, condiciones limitantes o negación a quimioterapia.	Condicional a favor	Muy baja
	La terapia endocrina ***considere*** aplicarse hasta 6 meses.	PBP	
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II (mujeres premenopáusicas) ***considere*** informar que la quimioterapia neoadyuvante puede tener más probabilidades de producir una respuesta clínica que la terapia endocrina neoadyuvante, sin embargo, algunos tumores podrían responder a la terapia endocrina neoadyuvante.	PBP	

B. RADIOTERAPIA POSTERIOR A LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA

RADIOTERAPIA DE MAMA

La radioterapia adyuvante de mama completa es la opción de tratamiento estándar actual para la mayoría de las personas con cáncer de mama en estadio I y II después de la cirugía de conservación de mama, pues brinda similar sobrevida global que la mastectomía. Sin embargo, la toxicidad al tejido normal, la morbilidad cardíaca y la posibilidad de segundas neoplasias son efectos secundarios a evaluar en cuanto a riesgo/beneficio.

Se revisaron 6 ECAs (n = 3977)(205–210) para determinar si hay grupos específicos de mujeres en quienes la radioterapia de mama podría omitirse por no tener una relación riesgo/beneficio favorable. Se halló que la radioterapia completa de mama reduce la recurrencia local en mujeres con cáncer invasivo estadio T1 a los 10 a 12 años de seguimiento (HR 2.7; IC95% 1.84-3-97); en mujeres con cáncer invasivo de mama N0 a los 5 a 12 años de seguimietno (HR 3.22; IC95% 2.31-4.49); en mujeres con márgenes quirúrgicos negativos después de la cirugía conservadora de mama (HR 3.22; IC95% 2.31-4.49); y en mujeres de 65 años a más (HR 5.35; IC95% 2.78-10.29). Se informaron resultados similares a favor de la radioterapia completa para mejorar la sobrevida global.

Además, la radioterapia completa de mama produjo mejoras en la calidad de vida, medido como una reducción del score Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire, a los 2 meses de seguimiento en comparación con no recibir radioterapia en mujeres con cáncer invasivo N0 y con márgenes quirúrgicos negativos tras cirugía conservadora (HR=0.59; IC95% 0.44-0.79).

USAR TÉCNICAS QUE PRESERVAN EL CORAZÓN COMPARADO CON NO USARLAS

A pesar de los beneficios en términos de recurrencia, sobrevida y calidad de vida, la radioterapia mamaria se asocia con un 1-2% de exceso de mortalidad no relacionada con el cáncer de mama, atribuible principalmente a enfermedades cardíacas. La exclusión del corazón del campo de la radioterapia podría reducir la media de la dosis cardíaca recibida y, por lo tanto, el riesgo de efectos secundarios cardíacos a largo plazo(19).

Se revisaron 4 estudios observacionales (n=236) (211–214) y un estudio aleatorio cruzado (n=28) (215) para poder determinar qué técnicas de radioterapia de mama pueden evitar el daño cardiáco sin comprometer el tratamiento de todo el volúmen de la mama. Los estudios compararon técnicas de radioterapia que preservan el corazón (bloqueo de la respiración en inspiración profunda y la radioterapia en decúbito prono) con aquellas que no lo preservan. En base a eso estudios, se halló que el bloqueo de la respiración en inspiración profunda (BRIP) produce una reducción de la media de la dosis cardiaca comparada con la respiración libre en la irradiación de mama completa para los pacientes con cáncer invasivo (1.29 menos; IC95% 1.81 a 0.77 menos). De igual forma, el BRIP produjo una reducción de la media de la dosis cardíaca en comparación con la radioterapia en decúbito prono (0.22 menos; IC95%: 0.30 a 0.14 menos).

En base a la evidencia anterior, la GPC NICE 2018 recomendó realizar la técnica de bloqueo de la respiración en inspiración profunda para mujeres con cáncer de mama del lado izquierdo(19).

IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA COMPARADA CON IRRADIACIÓN COMPLETA DE MAMA

Otra opción terapeutica es la radioterapia parcial de la mama que podría ofrecerse en mujeres con estadios tempranos y tumores de diámetro pequeño en quienes el riesgo de recurrencia local es mayor en áreas de la mama cercanas al lecho tumoral(216–224).

Para determinar la eficacia de la radioterapia parcial de mama (RPM) comparada con la radioterapia completa se revisó una RS (223) y 12 artículos que informaron datos de 6 ECAs no incluidos en la RS (n = 6215)(216,219,221,222,224–231). En el grupo de pacientes que recibieron RPM, hubo un mayor número de mujeres con una estética pobre o regular informada por enfermeras a los cinco años de seguimiento en comparación con la radioterapia de mama completa (RR=2.44, IC95% 1.57-3.81). Además, la RPM presentó menor toxicidad cutánea aguda en comparación con la radioterapia completa a los 90 días de seguimiento (RR=0.16, IC95% 0.08-0.33).

En base a los estudios mencionados, la GPC NICE 2018 recomendó considerar la radioterapia de mama parcial (como alternativa a la radioterapia de mama completa) para las mujeres que se han sometido a una cirugía de conservación de la mama por cáncer invasivo en estadios tempranos (excluyendo el tipo lobulillar) con márgenes libres y que tienen un riesgo absoluto bajo de recurrencia local (definida como mujeres de 50 años o más con tumores de 3 cm o menos, N0, ER positivo, HER2 negativo y grado 1 a 2) y se le ha recomendado recibir terapia endocrina adyuvante durante un mínimo de 5 años(19).

IRRADIACION DE LA CADENA MAMARIA INTERNA COMPARADO A NO IRRADIACION

Algunos estudios sugieren que la irradiación de los ganglios regionales junto con la radioterapia de la pared torácica puede mejorar los resultados. Sin embargo, existe incertidumbre sobre los beneficios de usarlo, ya que las recaídas paraesternales aisladas son raras y puede ser difícil abarcar la cadena mamaria interna con las tecnologías de radioterapia disponibles y mantener la preservación del corazón y pulmones.

Seis estudios (n = 10981) informaron resultados de cinco ensayos (232–237). Se halló que la radioterapia en los NM I redujo la tasa de recurrencia locorregional después de la cirugía en comparación con la no irradiación de la cadena mamaria interna a los 10 años de seguimiento (HR=0.59; IC95% 0.39-0.84). De igual forma, aumento la supervivencia libre de enfermedad para individuos con 0 nódulos linfáticos positivos (HR=0.82; IC95% 0.69-0.98), aquellas con 1-3 nódulos linfáticos positivos (HR=0.85; IC95% 0.74-0.98) y en cáncer de mama invasivo en estadio T 2 en comparación con no irradiar la cadena mamaria interna (HR=0.83; IC95% 0.7-0.97). Respecto a la morbilidad asociada al tratamiento, se encontró que la radioterapia en NMI aumentó la toxicidad pulmonar a los 3 a 10 años de seguimiento (HR=2.5; IC95% 1.7-3.67) y la aparición de linfedema de grado 2+ a los 10 años de seguimiento (HR=1.85; IC95% 1.29-2.67) en comparación con no hacerlo.

En base a dichos estudios, la GPC NICE 2018 recomendó considerar incluir la cadena mamaria interna dentro de los volúmenes de tratamiento para personas con cáncer de mama invasivo con ganglios positivos (macrometástasis)(19).

C. RADIOTERAPIA POSTERIOR A LA MASTECTOMÍA

En los pacientes que se someten a mastectomía, se debe considerar si la radioterapia posterior puede reducir la recurrencia local y morbilidad a largo plazo según factores como el tamaño del tumor, la afectación ganglionar axilar, la afectación linfovascular extensa y los márgenes de resección positivos.

Un meta-análisis(238) de 22 estudios y 4 estudios recientes no incluidos en dicho meta-análisis (235,239–241), reportaron que la radioterapia de la pared torácica y de los ganglios linfáticos posterior a la mastectomía redujo la recurrencia locorregional a los 10 años de seguimiento en comparación con no recibir ninguna radioterapia en mujeres con cáncer de mama invasivo con ganglios negativos (Rate ratio=0.38; IC95% 0.32-0.45) y en aquellas con ganglios positivos (Rate ratio=0.35; IC95% 0.28-0.42). La mortalidad a los 20 años de seguimiento se redujo a favor de dicha intervención para las mujeres con ganglios linfáticos invasivos positivos (Rate ratio=0.86; IC95% 0.75-0.98). Sin embargo, la mortalidad por causas cardiacas se incrementó en mujeres que recibieron radioterapia a los 5 años (RR=1.52; IC95% 1.01-2.29).

Además, se halló que la radioterapia posmastectomía de la pared torácica y de los ganglios linfáticos redujo la recurrencia locorregional en comparación con no recibir radioterapia a los 10 años de seguimiento para las mujeres con cáncer de mama invasivo con ganglios negativos después de un muestreo axilar (Rate ratio=0.25; IC95% 0.16-0.39). Sin embargo, incrementó la mortalidad por todas las causas a los 20 años de seguimiento en mujeres con cáncer de mama invasivo con ganglios negativos después de una disección axilar (Rate ratio=1.23; IC95% 1.02-1.49).

Finalmente, se halló que la radioterapia posmastectomía en la pared torácica y los ganglios linfáticos redujo la recidiva locorregional a los 10 años de seguimiento en

comparación con no recibir radioterapia para las mujeres con cáncer de mama invasivo y 1- 3 ganglios positivos tras disección axilar (Rate ratio=0.24; IC95% 0.17-0.34), tras un muestreo axilar (Rate ratio=0.21; IC95% 0.16-0.28), en tumores de tamaño 0-19 mm (RR=0.23; IC95% 0.11-0.47), en tumores de tamaño 20-49 mm mm (RR=0.24; IC95% 0.13-0.46) y en tumores de tamaño mayor o igual a 50mm (RR=0.24; IC95% 0.14-0.42). Resultados similares se obtuvieron para pacientes con 4 o más nodulos linfáticos positivos. La mortalidad por cáncer de mama a los 20 años también disminuyó en aquellas que recibieron radioterapia y presentaban de 1- 3 ganglios positivos tras disección axilar (Rate ratio=0.8; IC95% 0.67-0.95) y tras muestreo axilar (Rate ratio=0.76; IC95% 0.65-0.88).

En base a estos resultados la GPC NICE 2018 recomendó ofrecer radioterapia adyuvante posmastectomía a las mujeres con cáncer de mama invasivo y ganglios positivos (macrometástasis) o con márgenes de resección afectados.

Para las recomendaciones de tratamiento quirúrgico, en base a las evidencias existentes y la experiencia clínica local el GEG adoptó y contextualizó 4 recomendaciones de la GPC NICE 2018, y se formularon 8 puntos de Buena Práctica Clínica.

RECOMENDACIONES

RADIOTERAPIA			
RADIOTERAPIA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA			
26. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿Qué técnicas de radioterapia son efectivas para excluir el corazón del campo de radiación sin comprometer la cobertura de todo el volumen objetivo de la mama?	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadío clínico I y II *se sugiere* utilizar técnicas conformadas 3D, IMRT, VMAT según las características anatómicas de cada paciente. Se puede mejorar la homogeneidad de la dosis target (volumen blanco) y preservación de tejidos sanos con el uso de campos compensadores con cuñas, planificación usando segmentos y la técnica de intensidad modulada IMRT.	Muy baja	Condicional a favor

RADIOTERAPIA			
RADIOTERAPIA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA			
27. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿Qué técnicas de radioterapia son efectivas para excluir el corazón del campo de radiación sin comprometer la cobertura de todo el volumen objetivo de la mama?	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadío clínico I y II ***se sugiere*** utilizar técnicas conformadas 3D, IMRT, VMAT según las características anatómicas de cada paciente. Se puede mejorar la homogeneidad de la dosis target (volumen blanco) y preservación de tejidos sanos con el uso de campos compensadores con cuñas, planificación usando segmentos y la técnica de intensidad modulada IMRT.	Muy baja	Condicional a favor
28. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿es efectiva y segura la irradiación parcial en comparación con la irradiación total?	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadío clínico I y II ***se sugiere*** la irradiación parcial de la mama en aquellos con enfermedad temprana de bajo riesgo en sus diferentes modalidades como Radioterapia Intraoperatoria, Radioterapia Externa, Braquiterapia Intersticial entre otras. Considerese a las mujeres en estado postmenopáusico, mayores de 50 años, con tumores < 3cm, ganglios negativos, margenes libres, con receptores hormonales positivos, sin sobreexpresión HER2 y en terapia adyuvante con hormona. (Ver **Tabla 04**)	Baja	Condicional a favor
	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadío clínico I y II que no cumplan con criterios para irradiación parcial de la mama ***se sugiere*** el tratamiento con irradiación total de la mama con un boost sobre el lecho quirúrgico. Colocar clips de marcaje en el lecho tumoral para la delimitación del boost.	Baja	Condicional a favor

29. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿es efectiva y segura la radioterapia en los ganglios mamarios internos en comparación con no aplicarla?	Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadios I y II no ***considere*** ofrecer radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna. Podrían existir casos especiales que deberán discutirse en comité multidisciplinario.	PBP	
RADIOTERAPIA DESPUÉS DE LA MASTECTOMÍA			
30. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia postmastectomía?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se sugiere*** radioterapia adyuvante post mastectomía bajo las siguientes condiciones: Presencia de ganglios positivos (>= 1) con dos o más de los siguientes factores de riesgo: 1) presencia de 4 o más ganglios, 2) extensión extracapsular, 3) bordes cercanos, 4) invasión linfovascular, 5) edad < 40 años, 6) receptor de estrógenos negativo y 7) grado 3 de diferenciación. Los casos especiales deben discutirse en comité multidisciplinario.	Muy baja	Condicional a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II que tienen un riesgo bajo de recurrencia local ***considere*** no ofrecer radioterapia después de la mastectomía. (ver **Tabla 04**)	PBP	
Fraccionamiento de dosis			
31. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II a quien se le aplica radioterapia ¿Es segura y efectivo el hipofraccionamiento en comparación con el fraccionamiento convencional?	Para mujeres con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II post-mastectomía con indicación de radioterapia adyuvante ***se recomienda*** el hipofraccionamiento moderado en el esquema de 4005cGy en 15 fracciones como alternativa al fraccionamiento convencional (5000cGy en 25 fracciones).	Moderado	Fuerte a favor

32. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sometidas a una cirugía conservadora ¿Es efectivo y seguro el uso del boost al lecho tumoral?	Para mujeres cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sometidas a cirugías de conservación ***se recomienda*** adicionar un boost sobre el lecho tumoral. El boost al lecho tumoral está recomendado en pacientes con características de alto riesgo (edad < 50 años, enfermedad de alto grado o pacientes con márgenes focalmente positivos) para reducir el riesgo de recurencia local a una dosis de 10-16 GY en 4-8 fracciones.	Moderado	Fuerte a favor
Radioterapia de áreas ganglionares			
33. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B estadio clínico I y II ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia adyuvante según la presencia de enfermedad ganglionar?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II sin presencia de enfermedad ganglionar regional considere no ofrecer radioterapia adyuvante a este nivel.	PBP	
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II invasivo con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares comprometidos ***se recomienda*** ofrecer irradiación de la región supra e infraclavicular si presenta algún factor de riesgo: 1) grado histológico 3, 2) invasión linfovascular, 3) macrometástasis y 4) extensión extracapsular.	Alto	Fuerte a favor
	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II con tumores de más de 5cm y/o con 4 o más gánglios linfáticos axilares comprometidos ***se recomienda*** ofrecer irradiación de la región supra e infraclavicular.	Alto	Fuerte a favor

	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***considere*** ofrecer radioterapia a nivel axilar a quienes se sometan a disección radical de axila y presenten algunos de los siguientes factores de riesgo: 1) edad menor de 50 años, 2) más de 4 ganglios comprometidos, 3) macrometástasis, 4) extensión extranodal y 5) disección insuficiente de menos de 10 ganglios. Los casos especiales se discutirán en comité multidisciplinario.	PBP

4.4 SEGUIMIENTO Y REHABILITACIÓN

Objetivos del seguimiento

El seguimiento de los pacientes con cáncer de mama se centra en reducir el riesgo de recurrencias, detectar segundos tumores primarios, evaluar la esfera psicosocial, y promover estilos de vida saludables a largo plazo(84). El riesgo de recurrencia se incrementa en los primeros años luego del diagnóstico, pero permanece entre un 2% a 5% en los años 5 al 20 (242). Los pacientes con ganglios positivos (N+) tienen mayores tasas de recurrencia que aquellos con ganglios negativos (N-). En los primeros años, el riesgo de recurrencia es mayor en los pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo RH (-), pero luego de 5-8 años del diagnóstico el riesgo de recurrencia cae por debajo de los tumores RH (+). La recurrencia puede ocurrir tan tarde como más de 20 años luego del diagnóstico inicial, particularmente en pacientes con RH (+) (242,243).

Evaluación Genética

La evaluación genética es importante durante el seguimiento para determinar si los pacientes tienen predisposición a desarrollar CM por componente genético, incluyendo la evaluación de otros tipos tumorales y la evaluación familiar como se indica en el **Tabla 01** en concordancia con lo establecido por guías de referencia internacional(244).

Anamnesis y examen físico/exámenes auxiliares

Tanto la anamnesis como el examen físico periódico (cada 3 – 6 meses en los 2 primeros años, luego cada 6 meses del año 3 al 5 y luego anualmente) serán las principales herramientas del clínico, mientras que en los pacientes sintomáticos se pueden solicitar pruebas de laboratorio y/o imágenes según la condición del paciente y criterio médico. El intervalo de evaluación también dependerá de la condición del paciente y el criterio médico.

Imágenes

Todos los pacientes durante su seguimiento deben realizarse mamografía de forma periódica (1 vez al año) y/o mamografía contralateral(84). En caso que se observe alguna lesión sospechosa, se puede acortar el periodo de seguimiento. Mientras que en casos de pacientes con mamas densas o con predisposición genética se puede utilizar ecografía de mamas o resonancia magnética. La RMN puede ser considerada en casos de historia familiar de cáncer asociado con mutaciones BRCA, cáncer lobulillar, mamas densas, sospecha de multicentricidad, discordancias entre imágenes convencionales entre el examen clínico e imágenes convencionales, cáncer de mama oculto (ganglio axilar positivo con un tumor primario de mama oculto), y en presencia de implantes (245). El único caso en el que se obvia el seguimiento con imágenes es en aquellos pacientes en los que se realizó algún tipo de reconstrucción de la mama(29).

Linfedema

Otros objetivos iguales de importantes que la detección de recurrencias son la detección y el manejo de las posibles consecuencias del tratamiento que el paciente oncológico haya recibido. Linfedema es una complicación común luego de la disección ganglionar axilar, con elevada morbilidad. La extensión de la cirugía axilar, la radiación a nivel de la axila, la infección, y la obesidad pueden incrementar el riesgo de linfedema(246,247). En estos casos es importante la detección, tratamiento, monitoreo y educación de los pacientes incluyendo evaluación por rehabilitación física.

Cardiología

Los pacientes que hayan recibido antraciclinas, es importante que reciban un seguimiento por cardiología debido a que estos medicamentos pueden ocasionar cardiotoxicidad. La falla cardiaca por antraciclinas puede tomar años o incluso décadas en manifestarse. Los signos de disfunción cardiaca pueden detectarse antes de la aparición de síntomas mediante la evaluación de factores de riesgo, examen físico, imágenes (como ecocardiograma), etc. Se recomienda evaluación por cardiología, incluyendo ecocardiograma en los con mayor énfasis durante el primer año posterior a la finalización del tratamiento con antraciclinas(90). Otras drogas que pueden ocasionar cardiotoxicidad son: 5-FU (cardiotoxicidad principal es vasoespasmo), taxanos (cardiotoxicidad principal es arritmia), hormonoterapia (tamoxifeno puede producir fenómenos tromboembólicos), etc.

Evaluación de status menopáusico

En pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas que inician terapia endocrina, la evaluación seriada de perfil hormonal (estradiol, FSH y LH) de manera periódica ha demostrado beneficio para asegurar un adecuado estado menopáusico en concordancia con lo establecido por guías de referencia internacional(244).

Evaluación de complicaciones relacionadas a terapia endocrina

Los efectos secundarios de la terapia endocrina deben tener cuidadoso seguimiento; por ejemplo, los síntomas menopáusicos, la osteoporosis y la aparición de otros cánceres.

Aquellas pacientes que reciban tamoxifeno y aún posean útero deberán realizarse una ecografía transvaginal y/o una evaluación por ginecología (al menos una vez al año) por el riesgo de cáncer de endometrio. Otros eventos como la trombosis venosa profunda deberán ser evaluados. Si recibieron inhibidores de aromatasa o supresión de la función ovárica deberán recibir monitoreo periódico de la densidad ósea (incluyendo un basal) debido al riesgo de osteoporosis y de fracturas óseas. En las paciente postmenopaúsicas (natural o inducida) que reciben inhibidores de aromatasa, se recomienda el uso de bifosfonatos (orales o endovenosos) o denosumab puesto que los estudios demostraron una disminución de recurrencia ósea y/o fracturas óseas(161). La duración óptima de la terapia con bifosfonatos no está establecida, y los pacientes tratados con bifosfonatos deben tener evaluación dental previa al inicio del tratamiento, además de tomar suplementos de calcio y vitamina D. En las pacientes premenopáusicas, la terapia con bifosfonatos no ha mostrado beneficio en recurrencia ósea(20)

Estilos de vida saludable

Tras la finalización del tratamiento oncológico, se debe recomendar a todos los pacientes que sigan un estilo de vida adecuado que incluya actividad física, dieta saludable, ingesta limitada de alcohol, cese de tabaquismo, y mantener un índice de masa corporal entre 20 kg/m² - 25 kg/m para prevenir la recurrencia(248).

Embarazo y métodos anticonceptivos

Una vez concluido el tratamiento, la gestación debería considerarse 24 meses después de finalizado la terapia endocrina(21). Durante el tratamiento, como la terapia endocrina (usualmente 5 a 10 años) la gestación está contraindicada (29). En el caso de métodos anticonceptivos, no son preferibles los métodos hormonales (independientemente del status del receptor hormonal (RH) del tumor (249). Se prefieren otros métodos anticonceptivos como: dispositivos intrauterinos, métodos de barrera, entre otros. No se recomienda la lactancia durante la terapia endocrina o quimioterapia debido a los riesgos al infante (29).

Un metaanálisis de sobrevivientes de cáncer de mama en edad fértil indicó que tenían menos de probabilidad que la población general de quedar embarazadas y podrían enfrentar un mayor riesgo de ciertas complicaciones como parto prematuro(250). Sin embargo, en el San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020 se han presentado los resultados de un metaanálisis de 39 estudios sobre embarazo en pacientes sobrevivientes con cáncer de mama, y reportaron que dan a luz bebés sanos sin efectos negativos en sobrevida a largo plazo(251). En comparación con las mujeres de la población general, las sobrevivientes de cáncer de mama tenían un riesgo 50% mayor de tener un bebé con bajo peso al nacer (P < .001), un riesgo 16% mayor de tener un bebé pequeño para la edad gestacional (P = 0.039), un riesgo 45% mayor de parto prematuro (P = 0.006) y un riesgo 14% mayor de someterse a cesárea (P = 0.007). No obstante, las sobrevivientes de cáncer de mama no tenían un riesgo significativamente mayor de tener hijos con defectos congénitos u otras complicaciones del embarazo o el parto. En comparación con las pacientes con cáncer de mama que no tuvieron un embarazo posterior, las que sí quedaron embarazadas tuvieron una reducción de 44% de riesgo de muerte y una reducción de 27% de riesgo de recurrencia (252).

Con el final del tratamiento, la actividad sexual y el posible deseo de gestación debe discutirse con el médico.

Terapia de reemplazo hormonal (TRH)

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha sido sujeto de controversias desde su concepción, y su uso ha disminuido considerablemente en los últimos años. En pacientes que estén recibiendo terapia de reemplazo hormonal y sean diagnosticadas con cáncer de mama, se debe suspender la TRH debido a que incrementa el riesgo de recurrencia (253).

El manejo de síntomas en pacientes con terapia endocrina (TEA) generalmente requiere tratamiento para los bochornos (hot flashes) y el tratamiento de la depresión asociada. Para las pacientes postmenopáusicas sobrevivientes del cáncer de mama, no se debe ofrecer terapia de reemplazo hormonal aun si presentasen sintomatología propia de la menopausia(254–256). La alternativa a la sintomatología menopaúsica son los inhibidores de recaptación de serotonina (SSRIs) como fluoxelina o paroxelina que han demostrado eficacia en disminuir los bochornos(254–256). Venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) ha sido estudiado y es efectivo en la disminución de bochornos(257). Se tiene evidencia que el uso concomitante de tamoxifeno con algunos SSRIs puede disminuir los niveles plasmáticos de endoxifeno (un metabolito activo de tamoxifeno). Estos SSRIs/SNRIs pueden interferir con la conversión enzimática de tamoxifeno a endoxifeno debido a la inhibición de una isoforma de CYP2D6(258). Sin embargo, algunos inhibidores leves de CYP2D6 como escitalopram, sertralina y venlafaxina parecen tener un mínimo efecto o ningún efecto en el metabolismo del tamoxifeno (259). Además el uso de vitamina E y otros compuestos como la soya, no han demostrado beneficio para el tratamiento de efectos vasomotores en pacientes menopaúsicas o perimenopausias (260).

Adherencia al tratamiento y evaluación psicológica

En los estudios SOFT y TEXT, hasta un 30% de las pacientes no tuvo una adecuada adherencia a la terapia endocrina (261) por lo que es importante promover una adecuada adherencia al tratamiento. Además, se les debe ofrecer soporte psicológico necesario para que puedan intentar retornar una vida normal luego de superar la enfermedad. El seguimiento no sólo implica el manejo y monitoreo de eventos adversos farmacológicos, sino todas las complicaciones a largo plazo (incluyendo la esfera psicosocial) que pueden aparecer en los pacientes sobrevivientes con cáncer de mama.

Para las recomendaciones sobre el diagnóstico de pacientes con CM en estadios tempranos, se seleccionaron las evidencias y recomendaciones de las GPC NICE(19), considerando la opinión de los expertos para adoptarlas y aplicarlas al contexto peruano. Además, se formularon Puntos de Buena Práctica Clínica basadas y sustentadas en guías de referencia internacional como NCCN, ESMO y ESMO(20,21,84).

RECOMENDACIONES:

PICO	RECOMENDACIÓN FINAL		CERTEZA	FUERZA Y DIRECCIÓN
IV. SEGUIMIENTO				
34. En pacientes con cáncer de mama, ¿Cuál es el papel de las modalidades de diagnóstico por imágenes mamarias en el seguimiento?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***considere*** realizar el seguimiento con la finalidad de reducir el riesgo de recurrencia y detectar segundos primarios, evaluar la esfera psicosocial y promover estilos de vida saludables a largo plazo.		Puntos de Buena Práctica	
35. ¿Cuál es el papel del seguimiento en pacientes que han sido tratados para el cáncer de mama?	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II se recomienda:			
	1. Examen físico	Realizar anamnesis y examen físico cada 3 - 6 meses en los primeros 2 años, luego cada 6 meses del año 3 al 5 y luego anualmente. El intervalo de evaluación también dependerá de la condición clínica de cada paciente y según el criterio médico.	Fuerte a favor	Muy bajo
		En quienes desarrollan linfedema, evaluación y tratamiento por rehabilitación física.	Fuerte a favor	Alto
	2. Evaluación por Genética	Evaluación periódica si hay cambios en la historia familiar y evaluación genética según los criterios considerados en el **Tabla 01**.	Fuerte a favor	Moderada
	3. Evaluación	en quienes recibieron terapia con antraciclinas,	Fuerte a favor	Moderada

	por Cardiología	evaluación por Cardiología principalmente dentro del primer año de tratamiento.		
	4. Laboratorio y pruebas de imágenes	En quienes se mantienen asintomáticos, no realizar exámenes de laboratorio o imágenes de rutina	Fuerte en contra	Alto
		En sintomáticos, solicitar pruebas laboratoriales y/o imagenológicas según la condición de cada paciente y criterio médico.	Fuerte a favor	Muy bajo
	5. Imágenes de mama	Realizar mamografía 1 vez al año y/o mamografía contralateral.	Fuerte a favor	Moderado
		En quienes presenten hallazgos anormales al examen físico y/o pruebas de imagen, el intervalo de tiempo entre las mamografías podría reducirse.	Fuerte a favor	Moderado
		En casos seleccionados (pacientes jóvenes, pacientes con "mama densa" o con predisposición familiar y/o genética), considerar ecografía con o sin resonancia magnética de mamas.	Fuerte a favor	Moderado
		Considere no indicar estudios de imagen de la mama reconstruida	Puntos de Buena Práctica	

		En quienes reciben tamoxifeno y tienen útero, ***se sugiere*** realizar ecografía transvaginal y/o evaluación por ginecología 1 vez al año.	Condicional a favor	Muy bajo
		En quienes reciben inhibidores de aromatasa o con supresión de la función ovárica, ***se recomienda*** monitorizar la densidad ósea de manera periódica.	Fuerte a favor	Alto
		Considere realizar una evaluación basal de la densidad mineral ósea previa al tratamiento con Inhibidores de aromatasa.	Puntos de Buena Práctica	
	6. Terapia endocrina	En pacientes premenopaúsicas o perimenopausicas, que despues del tratamiento presentan amenorrea y que inician terapia endocrina, ***se recomienda*** realizar monitoreo periódico, cada 3 a 6 meses, del perfil hormonal (estradiol, FSH y LH).	Fuerte a favor	Moderado
		En pacientes postmenopaúsicas (natural o inducida) quienes reciben inhibidores de aromatasa, el uso de bifosfonatos (orales o endovenosos) o denosumab es aceptable para mejorar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de	Fuerte a favor	Moderado

		fracturas. La duración óptima de esta terapia aún no está establecida		
	7. Estilos de vida	Actividad física, dieta saludable, limitar la ingesta de alcohol, y mantener un peso adecuado (IMC 20-25).	Fuerte a favor	Moderado
	8. Embarazo y métodos anticonceptivos	La decisión sobre embarazo considerarla luego de 18 meses de finalizada la terapia endocrina.	PBP	
		Para anticoncepción preferir los métodos de barrera, dispositivos intrauterinos u otros.	PBP	
		No usar métodos anticonceptivos hormonales.	PBP	
	9. TRH	No ofrecer TRH. Sin embargo, considere ofrecer tratamiento sintomático.	PBP	

REHABILITACIÓN

Complicaciones después del tratamiento

PICO	RECOMENDACIÓN FINAL	CERTEZA	FUERZA Y DIRECCIÓN
36. En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II, ¿qué consideraciones hay que tener despues del tratamiento para tratar o evitar	Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II es importante brindar consejería durante todo su proceso de atención	Puntos de Buena Práctica	
	Para pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadío clínico I y II ***se recomienda*** detener la terapia de reemplazo hormonal sistémico (TRH).	Fuerte a favor	Alta

complicaciones ?	Para mujeres con síntomas de la menopausia y antecedentes de cáncer de mama ***no se recomienda*** ofrecer TRH (incluida la combinación de estrógenos y progestágenos) de forma rutinaria. En circunstancias excepcionales, ofrezca HRT a mujeres con síntomas menopáusicos intolerables y con las que se hayan discutido los riesgos asociados.	Fuerte en contra	Alta
	Para pacientes que son diagnósticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ***se sugiere*** administrar antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para aliviar los síntomas de la menopausia, particularmente sofocos, excepto para aquellas que toman tamoxifeno.	Condicional a favor	Moderada
	Para pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ***se sugiere*** no ofrecer soya o derivados de soya, vitamina E u otros suplementos para tratar los síntomas de la menopausia.	Condicional en contra	Moderada

V. PLAN PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LA GPC

La presente GPC se actualizará cada 3 años o en un periodo menor si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- Indicaciones consideradas en la GPC que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

- El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo del GEG y los grupos de interés (médicos staff, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros). El GEG ampliará los periodos de búsqueda en base a la pregunta PICO para obtener evidencia actualizada y de hallarse nueva evidencia continuará el proceso de elaboración ya descrito.

VI. PLAN PARA LA EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA GPC

El proceso de implementación inicia con la difusión de la GPC en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/) Dentro de las estrategias de implementación se realizarán capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, envío de recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar a la guía como referente en las reuniones multidisciplinarias.

La evaluación y el monitoreo de la implementación de las recomendaciones de la presente GPC, estará a cargo del Departamento de Normatividad, Calidad y Control de Servicios de Calidad del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Será realizado con una frecuencia anual en base a indicadores de estructura, proceso y de resultado que se elaborarán desde la presente GPC y su posterior validación y aplicación. (Ver **ANEXO 15**).

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research in Cancer. Breast Cancer [Internet]. Global Cancer Observatory. [cited 2021 May 25]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf
2. Zafra-Tanaka JH, Tenorio-Mucha J, Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco R, Bernabe-Ortiz A. Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. PLoS One. 2020 Feb 6;15(2):e0228867.
3. PLAN NACIONAL PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE CÁNCER DE MAMA EN EL PERU 2017 - 2021. Ministerio de Salud; 2017.
4. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):288–300.
5. Hanis TM, Yaacob NM, Mohd Hairon S, Abdullah S. Net survival differences of breast cancer between stages at diagnosis and age groups in the east coast region of West Malaysia: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2021 May;11(5):e043642.
6. Bretel D. Evaluación del estado de acceso a la salud en cáncer de mama en Perú. Observatorio de Cáncer de Mama Per; 2021 Feb.
7. Valencia-Mesias G, Rioja-Viera P, Morante-Cruz Z, Toledo-Morote Y, Neciosup-Delgado S, Gómez-Moreno H. The current situation regarding the availability and accessibility of anticancer drugs for breast cancer in the Peruvian public health system. Ecancermedicalscience [Internet]. 2021 Apr 27;15. Available from: http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2021.1224
8. GPC Cáncer de Mama. Resolución Jefatural N° 650-2013-J/INEN. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2013.
9. Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA. Ministerio de Salud; 1 de julio de 2015.
10. Norma técnica para la elaboración y uso de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud. Norma técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01. Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA. Ministerio de Salud; 14 de mayo de 2015.
11. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: AJCC Cancer Staging Manual. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 589–636.
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):383–94.
13. WHO guideline on health policy and system support to optimize community health worker programmes [Internet]. [cited 2022 Jan 28]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275474/9789241550369-eng.pdf
14. Kavanagh BP. The GRADE system for rating clinical guidelines. PLoS Med. 2009 Sep;6(9):e1000094.

15. GRADE handbook [Internet]. [cited 2022 Jan 28]. Available from: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html

16. Carmona G, Bonilla C, Huamán K, Reyes N, Hijar G, Caballero P. Use of deliberative dialogues for the formulation of recommendations for clinical practice guidelines. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017 Oct;34(4):738–43.

17. Felg SA, Yaffe MJ. Digital mammography. Radiographics. 1998 Jul;18(4):893–901.

18. Pisano ED, Yaffe MJ, Hemminger BM, Hendrick RE, Niklason LT, Maidment AD, et al. Current status of full-field digital mammography. Acad Radiol. 2000 Apr;7(4):266–80.

19. Overview | Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE. 2018 Jul 18 [cited 2021 Mar 12]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng101

20. Breast Cancer v2.2022 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2021 Dec. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

21. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194–220.

22. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. Radiology. 2008 Feb;246(2):376–83.

23. European Commission Initiative on Breast Cancer. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 12]. Available from: https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines

24. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2017 Feb;31:157–66.

25. Postma EL, Witkamp AJ, van den Bosch MA, Verkooijen HM, van Hillegersberg R. Localization of nonpalpable breast lesions. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Aug;11(8):1295–302.

26. Tardioli S, Ballesio L, Gigli S, Di Pastena F, D'Orazi V, Giraldi G, et al. Wire-guided localization in non-palpable breast cancer: Results from monocentric experience. Anticancer Res. 2016 May;36(5):2423–7.

27. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2206–23.

28. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology. 2020 Aug;77(2):181–5.

29. National Comprehensive Cancer Nerwork (NCCN). NCCN Guidelines. Breast Cancer. V4 2021. 2021.

30. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 10e. 2015 Jan 1 [cited 2021 May 13]; Available from: https://oncology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=1172

31. Mannu GS, Bhalerao A. A century of breast surgery: from radical to minimal. Can J Surg. 2014 Aug;57(4):E147-8.

32. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.

33. 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.

34. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. Ann Plast Surg. 1998 Nov;41(5):471–81.

35. 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.

36. Chávez M, Ziegler G, Cotrina M, Garcés M, Calderón G, Mantilla R. Resultados oncológicos de la cirugía oncoplástica: seguimiento a largo plazo de pacientes tratados en un instituto oncológico de Latinoamérica. Un análisis de cohortes. Rev senol patol mamar. 2017 Oct;30(4):170–8.

37. Garcés M, Falla M, Mendoza Z, Cotrina J, Ruiz M. La cirugía oncoplástica de la mama: Una técnica quirúrgica que mejora la calidad de vida de las pacientes. Revista Medica Herediana. 2016;27(4):256–256.

38. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1507–15.

39. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21(3):717–30.

40. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21(3):704–16.

41. [cited 2021 Jun 17]. Available from: https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Breast-Cancer-Lumpectomy-Margins.pdf

42. Kim J-Y, Ryu M-R, Choi B-O, Park W-C, Oh SJ, Won J-M, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in axillary lymph node positive breast cancer. J Breast Cancer. 2011 Sep;14(3):204–12.

43. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):561–4.

44. Pilewskie ML, Morrow M. Management of the clinically node-negative axilla: what have we learned from the clinical trials? Oncology . 2014 May;28(5):371–8.

45. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1385–94.

46. Naidoo K, Pinder SE. Micro- and macro-metastasis in the axillary lymph node: A review. Surgeon. 2017 Apr;15(2):76–82.

47. 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.

48. 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.

49. Cong B-B, Yu J-M, Wang Y-S. Axillary management still needed for patients with sentinel node micrometastases. Cancer Manag Res. 2019 Mar 8;11:2097–100.

50. Imai N, Kitayama M, Shibahara A, Bessho Y, Shibusawa M, Noro A, et al. Strategy for the accurate preoperative evaluation of the number of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. Asian J Surg. 2019 Jan;42(1):228–34.

51. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. Cancer. 1998 Oct 1;83(7):1362–8.

52. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analyses. Springerplus. 2016 Jan 27;5:85.

53. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918–26.

54. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol. 2017 Apr;43(4):672–9.

55. Aguiar I de C, Veiga DF, Marques TF, Novo NF, Sabino Neto M, Ferreira LM. Patient-reported outcomes measured by BREAST-Q after implant-based breast reconstruction: A cross-sectional controlled study in Brazilian patients. Breast. 2017 Feb;31:22–5.

56. Alshammari SM, Aldossary MY, Almutairi K, Almulhim A, Alkhazmari G, Alyaqout M, et al. Patient-reported outcomes after breast reconstructive surgery: A prospective cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2019 Mar;39:22–5.

57. Yoon AP, Qi J, Brown DL, Kim HM, Hamill JB, Erdmann-Sager J, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. Breast. 2018 Feb;37:72–9.

58. Jugenburg M, Disa JJ, Pusic AL, Cordeiro PG. Impact of radiotherapy on breast reconstruction. Clin Plast Surg. 2007 Jan;34(1):29–37; abstract v-vi.

59. Adesiyun TA, Lee BT, Yueh JH, Chen C, Colakoglu S, Anderson KEM, et al. Impact of sequencing of postmastectomy radiotherapy and breast reconstruction on timing and rate of complications and patient satisfaction. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jun 1;80(2):392–7.

60. Alderman AK, Collins ED, Schott A, Hughes ME, Ottesen RA, Theriault RL, et al. The impact of breast reconstruction on the delivery of chemotherapy. Cancer. 2010 Apr 1;116(7):1791–800.

61. Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, Kuhn LE, Davis J, Wilkins EG. Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. Ann Surg. 2008 Jun;247(6):1019–28.

62. Baltaci Göktaş S, Güllüoğlu BM, Şelimen D. Immediate or delayed breast reconstruction after radical mastectomy in breast cancer patients: Does it make a difference in the quality of life. Turk Klin J Med Sci. 2011;31(3):664–73.

63. Carlson GW, Page AL, Peters K, Ashinoff R, Schaefer T, Losken A. Effects of radiation therapy on pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. Ann Plast Surg. 2008 May;60(5):568–72.

64. Christante D, Pommier SJ, Diggs BS, Samuelson BT, Truong A, Marquez C, et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. Arch Surg. 2010 Sep;145(9):873–8.

65. Fernández-Delgado J, López-Pedraza MJ, Blasco JA, Andradas-Aragones E, Sánchez-Méndez JI, Sordo-Miralles G, et al. Satisfaction with and psychological impact of immediate and deferred breast reconstruction. Ann Oncol. 2008 Aug;19(8):1430–4.

66. Hughes K, Brown C, Perez V, Ting JWC, Rozen WM, Whitaker IS, et al. The effect of radiotherapy on implant-based breast reconstruction in the setting of skin-sparing mastectomy: clinical series and review of complications. Anticancer Res. 2012 Feb;32(2):553–7.

67. Jeevan R, Cromwell DA, Browne JP, Caddy CM, Pereira J, Sheppard C, et al. Findings of a national comparative audit of mastectomy and breast reconstruction surgery in England. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014 Oct;67(10):1333–44.

68. Kim SH, Kim JM, Park SH, Lee SY. Analysis of the effects of breast reconstruction in breast cancer patients receiving radiotherapy after mastectomy. Arch Plast Surg. 2012 May;39(3):222–6.

69. Lee BT, A Adesiyun T, Colakoglu S, Curtis MS, Yueh JH, E Anderson K, et al. Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction: an analysis of complications and patient satisfaction. Ann Plast Surg. 2010 May;64(5):679–83.

70. Leone MS, Priano V, Franchelli S, Puggioni V, Merlo DF, Mannucci M, et al. Factors affecting symmetrization of the contralateral breast: a 7-year unilateral postmastectomy breast reconstruction experience. Aesthetic Plast Surg. 2011 Aug;35(4):446–51.

71. Major M, Devulapalli C, Bello RJ, Baltodano PA, Reinhardt ME, Manahan MA, et al. The Effect of Timing on Breast Reconstruction Outcomes in Diabetic Women. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Oct;4(10):e1090.

72. McKeown DJ, Hogg FJ, Brown IM, Walker MJ, Scott JR, Weiler-Mithoff EM. The timing of autologous latissimus dorsi breast reconstruction and effect of radiotherapy on outcome. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009 Apr;62(4):488–93.

73. Reintgen C, Leavitt A, Pace E, Molas-Pierson J, Mast BA. Risk Factor Analysis for Mastectomy Skin Flap Necrosis: Implications for Intraoperative Vascular Analysis. Ann Plast Surg. 2016 Jun;76 Suppl 4:S336-9.

74. Sanati-Mehrizy P, Massenburg BB, Rozehnal JM, Gupta N, Rosa JH, Ingargiola MJ, et al. A comparison of postoperative outcomes in immediate versus delayed reconstruction after mastectomy. Eplasty. 2015 Sep 30;15:e44.

75. Scuderi N, Alfano C, Campus GV, Rubino C, Chiummariello S, Puddu A, et al. Multicenter study on breast reconstruction outcome using Becker implants. Aesthetic Plast Surg. 2011 Feb;35(1):66–72.

76. Sullivan SR, Fletcher DRD, Isom CD, Isik FF. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2008 Jul;122(1):19–28.

77. Terao Y, Taniguchi K, Fujii M, Moriyama S. Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction with autologous tissue. Breast Cancer. 2017 Jul;24(4):505–10.

78. Tsai Y-J, Lin P-Y, Chiang Y-C, Chen Y-C, Kuo P-J, Kuo Y-R. Breast reconstruction modality and outcomes after mastectomy. Formosan Journal of Surgery. 2016 Feb 1;49(1):9–14.

79. Zhong T, Hu J, Bagher S, Vo A, O'Neill AC, Butler K, et al. A Comparison of Psychological Response, Body Image, Sexuality, and Quality of Life between Immediate and Delayed Autologous Tissue Breast Reconstruction: A Prospective Long-Term Outcome Study. Plast Reconstr Surg. 2016 Oct;138(4):772–80.

80. Zahra T, El-Din AB, Shouman O, Ismail HE-DA, Rifaat MA. Assessment of aesthetic results and quality of life following different procedures of breast reconstruction. Journal of Plastic Dermatology [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 May 13];10(2). Available from: https://www.researchgate.net/profile/Tarek-Zahra-3/publication/286126171_Assessment_of_aesthetic_results_and_quality_of_life_following_different_procedures_of_breast_reconstruction/links/5ec68251a6fdcc90d689643b/Assessment-of-aesthetic-results-and-quality-of-life-following-different-procedures-of-breast-reconstruction.pdf

81. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK, et al. 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. 2019 Aug 1;37(22):1965–77.

82. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346–66.

83. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2105–22.

84. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):18–30.

85. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS, Macmillan RD, Morgan DAL, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. Eur J Cancer. 2007 Jul;43(10):1548–55.

86. Campbell HE, Taylor MA, Harris AL, Gray AM. An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. Br J Cancer. 2009 Oct 6;101(7):1074–84.

87. Campbell HE, Gray AM, Harris AL, Briggs AH, Taylor MA. Estimation and external validation of a new prognostic model for predicting recurrence-free survival for early breast cancer patients in the UK. Br J Cancer. 2010 Sep 7;103(6):776–86.

88. Candido Dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, Greenberg D, Rashbass J, Schmidt MK, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. Breast Cancer Res. 2017 May 22;19(1):58.

89. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer Res. 2010 Jan 6;12(1):R1.

90. NCCN Guidelines. Survivorship. Version 1.2021. National Comprehensive Cancer Network; 2021 Feb.

91. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA Jr, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International consensus guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). Ann Oncol. 2020 Jun;31(6):674–96.

92. 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.

93. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst. 1996 Nov 6;88(21):1529–42.

94. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant

Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001 May 2;93(9):684–90.

95. 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.

96. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst. 2007 Dec 19;99(24):1845–53.

97. Mamounas EP, Jeong J-H, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1965–71.

98. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1956–64.

99. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA, et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. Br J Cancer. 1996 Jul;74(2):297–9.

100. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst. 2001 Mar 21;93(6):456–62.

101. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996 Dec 18;88(24):1828–33.

102. 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.

103. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2664–70.

104. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet. 2002 Jun 22;359(9324):2131–9.

105. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet. 2005;365(9453):60–2.

106. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005 Dec 29;353(26):2747–57.

107. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):766–76.

108. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1689–701.

109. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5(suppl 5):v8-30.

110. 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.

111. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Price KN, Rabaglio M, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. Breast. 2013 Dec;22(6):1094–100.

112. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):436–46.

113. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjold B, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. Eur J Cancer. 2006 May;42(7):895–904.

114. Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2007 Apr 4;99(7):516–25.

115. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):436–46.

116. Nystedt M, Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. J Clin Oncol. 2003 May 1;21(9):1836–44.

117. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. J Clin Oncol. 2004 Sep 15;22(18):3694–9.

118. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2014 Dec 10;32(35):3948–58.

119. Pan H, Gray RG, Davies C, Peto R, Bergh JCS, Pritchard KI, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). J Clin Oncol. 2016 May 20;34(15_suppl):505–505.

120. 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 May 20;31(15_suppl):5–5.

121. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, Ponzone R, Durando A, Amaducci L, et al. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1458–67.

122. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb 4;379(9814):432–44.

123. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA. 2006 Apr 12;295(14):1658–67.

124. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. Expert Opin Pharmacother. 2015 May;16(7):1009–20.

125. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):976–83.

126. 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.

127. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1431–9.

128. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol. 2015 Jul 20;33(21):2353–60.

129. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel J, Saphner T, Wolff AC, et al. Abstract S3-03: Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer. In: General Session Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2015. Available from: http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs14-s3-03

130. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with

doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1177–83.

131. Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE, Hartmann A, et al. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. Ann Oncol. 2014 Aug;25(8):1551–7.

132. Polyzos A, Malamos N, Boukovinas I, Adamou A, Ziras N, Kalbakis K, et al. FEC versus sequential docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with axillary node-positive early breast cancer: a randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):95–104.

133. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):72–80.

134. Albert JM, Buzdar AU, Guzman R, Allen PK, Strom EA, Perkins GH, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control. Breast Cancer Res Treat. 2011 Jul;128(2):421–7.

135. Denlinger CS, Goldstein LJ. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 trial. Breast Dis Year B Q. 2007 Oct;18(3):309–10.

136. Sakr H, Hamed RH, Anter AH, Yossef T. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for node-positive or/and T3 or T4 breast cancer: clinical outcome (Mansoura University). Med Oncol. 2013 Mar;30(1):457.

137. Delbaldo C, Serin D, Mousseau M, Greget S, Audhuy B, Priou F, et al. A phase III adjuvant randomised trial of 6 cycles of 5-fluorouracil-epirubicine-cyclophosphamide (FEC100) versus 4 FEC 100 followed by 4 Taxol (FEC-T) in node positive breast cancer patients (Trial B2000). Eur J Cancer. 2014 Jan;50(1):23–30.

138. Martín M, Ruiz A, Ruiz Borrego M, Barnadas A, González S, Calvo L, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus FAC followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk, node-negative breast cancer: results from the GEICAM/2003-02 study. J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2593–9.

139. 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.

140. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28(11):1829–34.

141. 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.

142. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). In: General Session Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2021. Available from: http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-gs3-00

143. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2021 Dec 16;385(25):2336–47.

144. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):717–29.

145. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res. 2011 Sep 15;17(18):6012–20.

146. Ma X-J, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. Cancer Cell. 2004 Jun;5(6):607–16.

147. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerra M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):212–22.

148. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S-B, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. J Clin Oncol. 2021 May 10;39(14):1518–30.

149. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):282–93.

150. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL, et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) early breast cancer (EBC). J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15_suppl):TPS597–TPS597.

151. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987–98.

152. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1571–81.

153. Center for Drug Evaluation, Research. FDA approves abemaciclib with endocrine therapy for early breast cance [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2021 [cited 2022 Jan

28]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-endocrine-therapy-early-breast-cancer

154. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR, Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):307–9.

155. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394–405.

156. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2020 Jun 20;38(18):2080–106.

157. ASCO Releases Rapid Guideline Recommendation Update for Certain Patients With Hereditary Breast Cancer [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from: https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/asco-releases-rapid-guideline-recommendation-update-certain

158. Gregory W, Marshall H, Bell R, Cameron DA, Coleman RE. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. J Clin Oncol. 2012 May 20;30(15_suppl):513–513.

159. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015 Oct;386(10001):1353–61.

160. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. Lancet Oncol. 2011 Jul;12(7):631–41.

161. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Aug;386(9992):433–43.

162. Goss PE, Barrios CH, Chan A, Finkelstein DM, Iwata H, Martin M, et al. Abstract OT2-6-02: Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer at high risk of disease recurrence (D-CARE): A global, placebo-controlled, randomized, double-blind, phase 3 clinical trial. Cancer Res. 2013 Dec 15;73(24 Supplement):OT2-6-02-OT2-6–02.

163. Breast Neoplasms Guidelines [Internet]. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM); 2019 Apr. Available from: https://www.aiom.it/en/aiom-2018-breast-neoplasms-guidelines/

164. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 2008 Feb 10;26(5):814–9.

165. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Pusztai L, Chagpar AB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg. 2015 Jun;220(6):1063–9.

166. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.

167. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O, et al. Neoadjuvant management of early breast cancer: A clinical and investigational position statement. Oncologist. 2019 May;24(5):603–11.

168. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005 Feb 2;97(3):188–94.

169. 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.

170. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). Ann Oncol. 1999 Jan;10(1):47–52.

171. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res. 2005 Dec 15;11(24 Pt 1):8715–21.

172. Deo SVS, Bhutani M, Shukla NK, Raina V, Rath GK, Purkayasth J. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). J Surg Oncol. 2003 Dec;84(4):192–7.

173. Van Nes JGH, Putter H, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, van de Vijver M, Bogaerts J, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. Breast Cancer Res Treat. 2009 May;115(1):101–13.

174. Broët P, Scholl SM, de la Rochefordière A, Fourquet A, Moreau T, De Rycke Y, et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 1999 Nov;58(2):151–6.

175. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2672–85.

176. Danforth DN Jr, Cowan K, Altemus R, Merino M, Chow C, Berman A, et al. Preoperative FLAC/granulocyte-colony-stimulating factor chemotherapy for stage II breast cancer: a prospective randomized trial. Ann Surg Oncol. 2003 Jul;10(6):635–44.

177. Influence of neoadjuvant CAF chemotherapy on serum TSGF, CA15-3 and CA125 in patients with breast cancer.

178. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol. 2001 Nov 15;19(22):4224–37.

179. 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.

180. Catallotti 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. Cancer. 2006 May 15;106(10):2095–103.

181. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor–positive breast cancer. JAMA Oncol. 2016 Nov 1;2(11):1477.

182. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol. 2012 Dec;23(12):3069–74.

183. Thornton MJ, Williamson HV, Westbrook KE, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. Neoadjuvant endocrine therapy versus neoadjuvant chemotherapy in node-positive invasive lobular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2019 Oct;26(10):3166–77.

184. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives. Int J Mol Sci. 2020 May 16;21(10):3528.

185. Robertson JFR, Dowsett M, Bliss JM, Morden JP, Wilcox M, Evans A, et al. Abstract GS1-03: Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer – The POETIC+ Trial (CRUK/07/015). In: General Session Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2018. Available from: http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs1-03

186. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2- invasive breast cancer. Chin Clin Oncol. 2015 Sep;4(3):34.

187. 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.

188. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2008 Oct 1;100(19):1380–8.

189. Kurozumi S, Matsumoto H, Inoue K, Tozuka K, Hayashi Y, Kurosumi M, et al. Impact of combining the progesterone receptor and preoperative endocrine prognostic index (PEPI) as a prognostic factor after neoadjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors in postmenopausal ER positive and HER2 negative breast cancer. PLoS One. 2018 Aug 6;13(8):e0201846.

190. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent cell-cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, phase II neoadjuvant study in HR+/HER2- breast cancer. Clin Cancer Res. 2020 Feb 1;26(3):566–80.

191. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel P-E, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. Ann Oncol. 2018 Dec 1;29(12):2334–40.

192. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):33–43.

193. Delaloge S, Dureau S, D'Hondt V, Desmoulins I, Heudel P-E, Duhoux F, et al. Abstract PS12-03: Letrozole and palbociclib versus 3rdgeneration chemotherapy as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: Survival results of the UNICANCER-NeoPAL study. In: Poster Session Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2021. Available from: http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-ps12-03

194. 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.

195. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, Koshy M, Amini A, Yeh N, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. Ann Oncol. 2016 May;27(5):818–27.

196. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, Mies C, Brandon A, Morrell L, et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Mar 1;40(4):875–80.

197. Garg AK, Oh JL, Oswald MJ, Huang E, Strom EA, Perkins GH, et al. Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Dec 1;69(5):1478–83.

198. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4691–9.

199. Le Scodan R, Selz J, Stevens D, Bollet MA, de la Lande B, Daveau C, et al. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):e1-7.

200. Liu J, Mao K, Jiang S, Jiang W, Chen K, Kim BYS, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. Oncotarget. 2016 Apr 26;7(17):24848–59.

201. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau S-WC, Yu T-K, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul 15;68(4):1004–9.

202. Meattini I, Cecchini S, Di Cataldo V, Saieva C, Francolini G, Scotti V, et al. Postmastectomy radiotherapy for locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Biomed Res Int. 2014 Jun 22;2014:719175.

203. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Tereffe W, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 1;81(3):782–7.

204. National Comprehensive Cancer Nerwork (NCCN). Breast Cancer. 2021;

205. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. Eur J Cancer. 2013 Jul;49(10):2294–302.

206. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, Huhtala H, Hakama M, Joensuu H. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):927–32.

207. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2382–7.

208. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):266–73.

209. Wickberg A, Holmberg L, Adami H-O, Magnuson A, Villman K, Liljegren G. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: 20-year results of a randomized trial. J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):791–7.

210. Williams LJ, Kunkler IH, King CC, Jack W, van der Pol M. A randomised controlled trial of post-operative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk population. Quality of life at 5 years in the PRIME trial. Health Technol Assess. 2011 Mar;15(12):i–xi, 1–57.

211. Bartlett FR, Donovan EM, McNair HA, Corsini LA, Colgan RM, Evans PM, et al. The UK HeartSpare study (stage II): Multicentre evaluation of a voluntary breath-hold technique in patients receiving breast radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Mar;29(3):e51–6.

212. Chi F, Wu S, Zhou J, Li F, Sun J, Lin Q, et al. Dosimetric comparison of moderate deep inspiration breath-hold and free-breathing intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. Cancer Radiother. 2015 May;19(3):180–6.

213. Czeremszyńska B, Drozda S, Górzyński M, Kępka L. Selection of patients with left breast cancer for deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique: Results of a prospective study. Rep Pract Oncol Radiother. 2017 Sep;22(5):341–8.

214. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, Nettleton V, Werner-Wasik M, Siglin J, et al. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: Report of a prospective trial. Pract Radiat Oncol. 2015 Jan;5(1):4–10.

215. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, McNair HA, Carr K, Evans PM, et al. The UK HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. Radiother Oncol. 2015 Jan;114(1):66–72.

216. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim D-H, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. J Clin Oncol. 2013 Nov 10;31(32):4038–45.

217. Badiyan SN, Shah CS, Wilkinson JB, Beitsch P, Keisch M, Arthur D, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): Final analysis of the American society of breast surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Oct;87(2):S195.

218. Veronesi U, Orecchia R, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):383–8.

219. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017 Sep;390(10099):1048–60.

220. Smith GL, Jiang J, Buchholz TA, Xu Y, Hoffman KE, Giordano SH, et al. Benefit of adjuvant brachytherapy versus external beam radiation for early breast cancer: Impact of patient stratification on breast preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Feb;88(2):274–84.

221. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2015 Mar;51(4):451–63.

222. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):259–68.

223. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 18;7:CD007077.

224. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, Scotti V, Fambrini M, Compagnucci A, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jun 1;77(2):509–15.

225. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial

multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. Radiother Oncol. 2016 Jul;120(1):119–23.

226. 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.

227. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. Eur J Cancer. 2017 May;76:17–26.

228. Lövey K, Fodor J, Major T, Szabó E, Orosz Z, Sulyok Z, et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy--4-year results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Nov 1;69(3):724–31.

229. Polgár C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Nov 1;69(3):694–702.

230. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. Radiother Oncol. 2013 Aug;108(2):197–202.

231. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Dec 1;87(5):1051–7.

232. Choi J, Kim YB, Shin KH, Ahn S-J, Lee H-S, Park W, et al. Radiation pneumonitis in association with internal mammary node irradiation in breast cancer patients: An ancillary result from the KROG 08-06 study. J Breast Cancer. 2016 Sep;19(3):275–82.

233. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois J-B, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Aug;86(5):860–6.

234. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W, et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). Acta Oncol. 2010;49(1):24–34.

235. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 23;373(4):317–27.

236. 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.

237. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 23;373(4):307–16.

238. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014 Jun;383(9935):2127–35.

239. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Lancet. 1999 Oct;354(9188):1425–30.

240. Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. Acta Oncol. 2000;39(3):355–72.

241. Cahlon O, MacDonald S. Increased cardio and cerebrovascular mortality in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy -- 25year follow-up of a randomised trial from the South Sweden Breast Cancer Group. Breast Dis Year B Q. 2015;26(1):74–6.

242. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017 Nov 8;377(19):1836–46.

243. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. Breast. 2012 Feb 1;21(1):50–7.

244. Mary B. Daly, Robert Pilarski, Matthew B. Yurgelun, Michael P. Berry, Saundra S. Buys, Patricia Dickson, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(4):380–91.

245. Casali PG, Trama A. Rationale of the rare cancer list: a consensus paper from the Joint Action on Rare Cancers (JARC) of the European Union (EU). ESMO Open. 2020 Mar;5(2):e000666.

246. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D'Souza DP, et al. Randomized Trial of Decongestive Lymphatic Therapy for the Treatment of Lymphedema in Women With Breast Cancer. J Clin Oncol. 2013 Sep 16;31(30):3758–63.

247. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: A Comprehensive Review. Ann Plast Surg [Internet]. 2007;59(4). Available from: https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Fulltext/2007/10000/Lymphedema__A_Comprehensive_Review.22.aspx

248. de Glas NA, Fontein DBY, Bastiaannet E, Pijpe A, De Craen AJM, Liefers G-J, et al. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: Results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. Cancer. 2014 Sep 15;120(18):2847–54.

249. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update. 2009;15(3):323–39.

250. Busnelli A, Vitagliano A, Mensi L, Acerboni S, Bulfoni A, Filippi F, et al. Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020 Jul;41(1):96–112.

251. Müller V, Dieras V, Cardoso F, Cameron D, Cortes J. Expert discussion: Highlights from the San Antonio breast cancer symposium, San Antonio, December 8-11, 2020. Breast Care (Basel). 2021 Feb;16(1):89–93.

252. Blondeaux E, Perachino M, Bruzzone M, Anderson RA, De Azambuja E, Poorvu PD, et al. Abstract GS3-09: Chances of pregnancy after breast cancer, reproductive and disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. In: General Session Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2021. Available from: http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-gs3-09

253. Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased Risk of Recurrence After Hormone Replacement Therapy in Breast Cancer Survivors. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2008 Apr 2;100(7):475–82.

254. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. Breast Cancer Res. 2005 May 19;7(4):R535.

255. von Schoultz E, Rutqvist LE, on Behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal Hormone Therapy After Breast Cancer: The Stockholm Randomized Trial. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2005 Apr 6;97(7):533–5.

256. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Neusy S, Rozenberg S. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. Hum Reprod. 2007 Feb 1;22(2):616–22.

257. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2000 Dec 16;356(9247):2059–63.

258. Garber K. Tamoxifen Pharmacogenetics Moves Closer to Reality. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2005 Mar 16;97(6):412–3.

259. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, Sørensen HT, Lash TL. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Sep;18(9):2562–4.

260. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot FlashesSystematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2006 May 3;295(17):2057–71.

261. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487–97.

VIII. GLOSARIO

- ***Ensayo clínico aleatorizado:*** Estudio de tipo experimental que mediante el uso de la aleatorización permite conocer los beneficios y riesgos de una intervención médica para una enfermedad.

- ***Mortalidad cáncer-específica:*** Muerte atribuible al cáncer de mama.
- ***Supervivencia cáncer específica***: Pacientes que, tras un periodo de tiempo, no han muerto debido al cáncer de mama.
- ***Supervivencia general:*** Supervivencia global. Personas que continúan vivas tras un periodo de tiempo.
- ***Tratamiento Adyuvante:*** Es aquel tratamiento que suele seguir a un tratamiento previo de la tumoración.
- ***Tratamiento Neoadyuvante:*** Es aquel tratamiento que se administra previamente al tratamiento quirúrgico.
- ***Inmunohistoquímica:*** Técnica que utiliza anticuerpos y la reacción antígeno-anticuerpo para la detección de antígenos en tejidos histopatológicos.
- ***Biopsia de Ganglio Centinela:*** Procedimiento mediante el cual se realiza la localización y examinación de los ganglios linfáticos cercanos a la tumoración para determine si estos contienen metástasis.
- ***Mamografía:*** Técnica de imagen radiográfica que permite la visualización de los tejidos mamarios.

IX. ANEXOS

- ANEXO 01: DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y DERECHOS DE AUTOR.
- ANEXO 02: DESENLACES CLÍNICOS ESPECÍFICOS
- ANEXO 03: PREGUNTA CLÍNICA EN FORMATO PICO.
- ANEXO 04: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- ANEXO 05: BÚSQUEDA SISTEMÁTICA EN ORGANISMOS RECOPILADORES, ELABORADORES Y BASES DE DATOS
- ANEXO 06: GPCS SELECCIONADAS A TEXTO COMPLETO
- ANEXO 07: BÚSQUEDA SISTEMÁTICA - FLUJOGRAMA PRISMA
- ANEXO 08. SIGNIFICADO DE LOS NIVELES DE CERTEZA DE LA EVIDENCIA Y DE LA FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN SISTEMA GRADE
- ANEXO 09. CRITERIOS PARA SER CONSIDERADOS EN LA FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES
- ANEXO 10 A. GRADACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA SEGÚN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BASADO EN NIVEL DE EVIDENCIA Y SU EQUIVALENCIA AL SISTEMA GRADE
- ANEXO 10 B. TABLA DE EQUIVALENCIA DE SISTEMAS DE RECOMENDACIÓN CON EL SISTEMA GRADE. PARTE A
- ANEXO 10 C. TABLA DE EQUIVALENCIAS DE SISTEMAS DE RECOMENDACIÓN CON EL SISTEMA GRADE. PARTE B
- ANEXO 11. EVALUACIÓN DE ACEPTABILIDAD Y APLICABILIDAD – ADAPTE
- ANEXO 12. RESULTADOS DE VALIDACIÓN
- ANEXO 13. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.
- ANEXO 14. FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA
- ANEXO 15. INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA
- ANEXO 16: RESULTADOS DE LA REVISIÓN EXTERNA METODOLÓGICA CON EL INSTRUMENTO AGREE II.

ANEXO 01. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y DERECHOS DE AUTOR

Declaración de Conflicto de Interés del Grupo Elaborador de la Guía															
Criterio	Manuel Cotrina Concha	Rolando Guerra Miller	Jose Galarreta Zegarra	Gonzalo Ziegler Rodríguez	Miguel Pinillos Portella	Orlando Vallejos Muñoz	Leslie Cervera Salazar	Fiorela Mego Ramírez	Karen Davila López	María Torres Falen	Germán Riero Jiménez	Guillermo Valencia Mesías	Paola Fuentes Rivera	Patricia Saavedra Sobrados	Tatiana Vidaurre Rojas
1. Actividades remuneradas o financiadas por instituciones privadas en los últimos 24 meses															
Empleado	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Consultor	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Asesoría como experto	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por charlas de cualquier tipo incluido el servicio de portavoz	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por preparación de manuscrito	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Patentes	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Derechos de autor	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por desarrollo de presentaciones educacionales de cualquier tipo	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Viajes, alojamientos o gastos en reuniones de actividades que no están enlistadas	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Financiamiento de cualquier tipo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Financiación o contratos en proyectos de investigación en el campo de la salud	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Otros	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
2. Otras relaciones															
¿Existe otras relaciones o actividades de tipo financiera que el INEN podría percibir como potencialmente influyentes en sus decisiones técnicas respecto a fármacos o intervenciones, utilizados para el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento de pacientes con el diagnóstico de la presente GPC?	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Observación		Novartis Roche	Profesor de la Universidad San Martin. Ponente de manejo de anticon-cepción y cáncer para Laborato-rios Grunenthal												

ANEXO 02. DESENLACES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

Desenlaces clínicos	Importancia de la Decisión
• Incremento de supervivencia • Supervivencia libre de progresión • Reducción de mortalidad • Calidad de vida • Eventos adversos serios	Crítico
• Reducción de incidencia • Precisión diagnóstica • Reducción del dolor • Eventos adversos no serios	Importante

ANEXO 03. PREGUNTA CLÍNICA EN FORMATO PICO

Pregunta Clínica: Para población asintomática adulta, ¿son las estrategias de detección temprana eficaces en reducir la incidencia y mortalidad de cáncer avanzado, comparado con ninguna intervención?	
Población (P)	Pacientes con cáncer de mama luminal temprano (estadio I y II).
Intervención (I)	Intervenciones para, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento según corresponda.
Comparador (C)	Según corresponda a cada pregunta clínica sobre diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento. Pueden ser intervenciones activas, uso de placebo o no realizar ninguna intervención según corresponda.
Desenlace (O)	Estarán dirigidos a reducir la morbilidad, mortalidad o elevar la calidad de vida de los pacientes según corresponda a cada pregunta clínica sobre diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento.

ANEXO 04. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Base de datos: Medline (Pubmed)

Fecha de búsqueda: 01/01/2018 - 05/10/2020

Filtros: GPC

	Descripción	Estrategia de búsqueda
#1	Población	(Breast Neoplasms [Mesh] OR Breast Neoplasms[tiab] OR "Breast Tumor*" [tiab] OR "Breast cancer*" [tiab] OR "Mammary Cancer*" [tiab] OR "Breast Malignant Tumor*" [tiab]
#2	Filtro GPC	(("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "practice guideline" [Publication Type] OR guideline* [tw]) OR ("Consensus"[Mesh] OR consensus [tw] OR Consensus Development [tw] OR (Development [tw] AND Consensus [tw])) OR (position statement*[tw] OR "Policy"[Mesh] OR Polici*[tw]))
#3	Término final	1 AND 2

Base de datos: Scopus

Fecha de búsqueda: 2018 - 2020

Filtros: GPC

	Descripción	Término
#1	Población	1. Breast Neoplasm/ 2. breast* 3. mammar* 4. tumor* 5. tumour* 6. neoplasm* 7. cancer* 8. 2 OR 3 9. 4 OR 5 OR 6 OR 7 10. 8 AND 9 11. 1 OR 10
#2	Filtro GPC	11. guideline* 12. "practice guideline*" 14. consensus 16. "position statement*" 17. polic* 18. 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17

#3	Término final	11 AND 18
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 01/01/2018 - 05/10/2020		
Filtros: GPC		
	Descripción	Término
#1	Población	1. Breast Neoplasms 2. breast* 3. mammar* 4. tumor* 5. tumour* 6. neoplasm* 7. cancer* 8. 2 OR 3 OR 4 OR 5 9. 6 OR 7 10. 8 AND 9 11. 1 OR 10
#2	Filtro GPC	Revisiones cochrane
#3	Término final	11 AND 18

ANEXO 05. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA EN ORGANISMOS RECOPILADORES, ELABORADORES Y BASE DE DATOS

Periodo de búsqueda: desde 01 enero del 2018 hasta 05 de octubre del 2020

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database	https://www.tripdatabase.com	• Breast Neoplasms • Mammary Cancer • Breast cancer Filtro: Guidelines	49
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx	• Breast Neoplasms • Mammary Cancer • Breast cancer	15
EGuidelines	www.eguidelines.co.uk	• Breast Neoplasms • Mammary Cancer • Breast cancer	18
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/	• Breast Neoplasms • Mammary Cancer • Breast cancer	20
National Guideline Clearinghouse (NGC)	https://www.guideline.gov/	• Breast cancer • Breast Neoplasms • Mammary Cancer	3
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications	• Breast cancer	9
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/	• Breast cancer • Búsqueda Manual de guías desarrolladas desde 2018 hasta 2020. • Búsqueda Manual de guías en Desarrollo 2020 - 2021.	13
Standards and Guidelines Evidence (SAGE)	http://www.cancerview.ca/TreatmentAndSupport/GRCMain/GRCSAGE/GRCSAGESearch/	• Breast Neoplasms • Breast Tumor • Breast Neoplasms • Mammary Cancer • Breast cancer	0
American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	• Breast cancer • Búsqueda Manual de guías desarrolladas por tópicos	588
Best Practice Guidelines	http://rnao.ca/bpg	• Breast cancer • Breast Neoplasms	3

Base Internacional de guías GRADE	http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/	• Breast cancer • Breast Neoplasms • Mammary Cancer	11
Organismos elaboradores de GPC:			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	https://www.nice.org.uk/	• Breast cancer, Breast Neoplasms	26
Australian Clinical Practice Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au	• Breast cancer, Breast Neoplasms	0
New Zealand Guidelines Group	http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	• Breast cancer, Breast Neoplasms • Busqueda Manual A – Z	0
CENETEC - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud - Mexico	http://www.cenetec.salud.gob.mx/	• Breast cancer • Breast Neoplasms • Neoplasias de la Mama • Cáncer de Mama • Búsqueda manual en el catálogo maestro	0
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	http://portal.guiasalud.es	• Breast cancer • Breast Neoplasms • Neoplasias de la Mama • Cáncer de Mama	0
MINSALUD Colombia	https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx	• Breast cancer • Breast Neoplasms • Neoplasias de la Mama • Cáncer de Mama	0
Bases de datos:			
Medline*	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed		2301
Scopus*	https://www.scopus.com/standard/marketing.uri		2844
Epistemonikos GRADE guidelines repository	https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline	• Breast cancer • Breast Neoplasms • Mammary Cancer	0
Cochrane Library*	https://www.cochranelibrary.com/		161
TOTAL			6061

* Estrategia de búsqueda especificada en la tabla 03.

ANEXO 06. SELECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA EVALUADAS A TEXTO COMPLETO

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas obtenidas de organismos elaboradores y recopiladores y sitios web.

N°	Estudio	Razón de exclusión
1	Principles of shared follow-up care for early breast cancer. Cancer Australia.2020	No es una GPC-GRADE
2	Baseline Staging Imaging for Distant Metastasis in Women with Stage I, II, and III Breast Cancer. Cancer Care Ontario.2019	No es una GPC-GRADE
3	Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.2018	Diferente tópico de interés
4	Recommendations on screening for breast cancer in women 40-74 years of age who are not at increased risk. Canadian task fource on preventive health care.2018	No es una GPC-GRADE
5	Risks and Benefits of HRT before and after a Breast Cancer Diagnosis British Menopause Society.2020	Diferente tópico de interés
6	The diagnosis of the menopause and management of oestrogen deficiency symptoms and arthralgia in women treated for breast cancer.British Menopause Society.2018	No es una GPC
7	BNMS Procedure Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localisation in Breast Carcinoma.British Nuclear Medicine Society.2018	Diferente tópico de interés
8	Breast cancer - managing Family History: Scenario: Breast cancer - managing family history. NICE Clinical Knowledge Summaries.2018	Diferente tópico de interés
9	Breast cancer - recognition and referral. NICE Clinical Knowledge Summaries.2018	Diferente tópico de interés
10	Breast cancer - managing Family History. NICE Clinical Knowledge Summaries.2018	Diferente tópico de interés
11	Management of Hereditary Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2020	Diferente población
12	Management of Male Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2020	Diferente población
13	BRCA-Related Cancer: Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing .U.S. Preventive Services Task Force.2019	No es una GPC-GRADE
14	Evidence-based guideline on whole breast irradiation.American Society for Radiation Oncology.2019	BS mayor 2 años
15	Metastatic Breast Cancer Summary .Cancer Australia.2019	No es una GPC
16	Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer – Update.College of American Pathologists.2020	No es una GPC-GRADE

17	NAPBC Recommendations for Prioritization, Treatment and Triage of Breast Cancer Patients During the COVID-19 Pandemic.American Society for Radiation Oncology.2020	Diferente tópico de interes
18	Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer Guidelne Update.College of American Pathologists/ASCO.2020	No es una GPC-GRADE
19	Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2020	No es una GPC-GRADE
20	Quantitative Image Analysis of HER2 IHC for Breast Cancer.College of American Pathologists/ASCO.2019	No es una GPC-GRADE
21	SSO/ASTRO/ASCO Consensus Guideline on Margins for Breast Conserving Surgery (BCS) with Whole Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). American Society for Radiation Oncology.2019	BS es >2 años
22	Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women..American College of Radiology.2019	BS mayor a 2 años
23	Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision-Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Guidelines.2019	No es una GPC-GRADE
24	Screening for Breast Cancer in Average-Risk Women: A Guidance Statement From the American College of Physicians.American College of Physicians.2019	Adopción de Guías
25	Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health.The North American Menopause Society.2019	Diferente tópico de interes
26	Quantitative Image Analysis of HER2 Immunohistochemistry for Breast Cancer. College of American Pathologists.2019	No es una GPC-GRADE
27	Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer .American Society of Clinical Oncology Guidelines.2019	No es una GPC-GRADE
28	Pertuzumab - HER2-positive breast cancer at high risk of recurrence.Pediatric Endocrine Society.2019	No es una GPC
29	Consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ.American Society for Radiation Oncology.2019	BS mayor a 2 años
30	HER2 Testing in Breast Cancer - 2018 Focused Update. College of American Pathologists.2018	No es una GPC-GRADE
31	Breast Cancer: Medication Use to Reduce Risk.U.S. Preventive Services Task Force.2019	No es una GPC-GRADE

32	Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer and Brain Metastases.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	No es una GPC-GRADE
33	Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer.merican Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	No es una GPC-GRADE
34	Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	No es una GPC-GRADE
35	Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	No es una GPC-GRADE
36	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	No es una GPC-GRADE
37	Breast cancer: NCCP guidance for Medical Professionals on the management of patients undergoing Breast Cancer Radiotherapy in response to the current novel coronavirus (COVID-19) outbreak.Health Service Executive (Ireland) - Clinical Guidelines.2020	Diferente tópico de interes
38	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology.2020	No es una GPC-GRADE
39	Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.European Society for Medical Oncology.2019	No es una GPC-GRADE
40	4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). European Society for Medical Oncology.2018	No es una GPC-GRADE
41	Ribociclib (Kisqali) - for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer.Pediatric Endocrine Society.2018	ETS
42	Adjuvant systemic therapy for early stage (lymph node negative and lymph node positive) breast cancer.Alberta Health Services - Cancer Care.2018	No es una GPC
43	Management of ductal carcinoma in situ of the breast.Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care.2018	Diferente población
44	Guidance on suspected cancer in primary care: recognition and referral.NICE.2020	Diferente tópico de interes
45	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).Italian Association of medical oncology.2018	BS es >2 años

46	Directrices para la detección precoz del cáncer de mama en Brasil. II – Nuevas recomendaciones nacionales, principales evidencias y controversias.nstituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.2018	No es una GPC-GRADE
47	Atezolizumab with nab-paclitaxel for untreated PD-L1-positive, locally advanced or metastatic, triple-negative breast cancer.NICE.2020	ETS
48	Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer.NICE.2020	ETS
49	Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer.NICE.2020	ETS
50	Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer.NICE.2019	Diferente población
51	Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab.NICE.2019	ETS
52	Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer.NICE.2019	ETS
53	Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy.NICE.2019	ETS
54	Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer.NICE.2019	ETS
55	Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer.NICE.2019	ETS
56	Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer.NICE.2018	No es una GPC
57	Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen.NICE.2018	ETS
58	Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer.NICE.2018	ETS
59	Intrabeam radiotherapy system for adjuvant treatment of early breast cancer.NICE.2018	ETS
60	Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer.NICE.2018	ETS
61	Advanced breast cancer.NICE.2020	Diferente población
62	Familial breast cancer.NICE.2019	Diferente población

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas obtenidas de bases de datos

Nº	Estudio	Razón de exclusión
1	Principles of shared follow-up care for early breast cancer. Cancer Australia.2020	No es una GPC

2	Baseline Staging Imaging for Distant Metastasis in Women with Stage I, II, and III Breast Cancer.Cancer Care Ontario.2019	Diferente población
3	Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.2018	Diferente población
4	Recommendations on screening for breast cancer in women 40-74 years of age who are not at increased risk. Canadian task fource on preventive health care.2018	Diferente tópico de interes
5	Risks and Benefits of HRT before and after a Breast Cancer Diagnosis.British Menopause Society.2020	Diferente tópico de interes
6	The diagnosis of the menopause and management of oestrogen deficiency symptoms and arthralgia in women treated for breast cancer. British Menopause Society.2018	No es una GPC
7	BNMS Procedure Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localisation in Breast Carcinoma.British Nuclear Medicine Society.2018	Diferente tópico de interes
8	Breast cancer - managing Family History: Scenario: Breast cancer - managing family history. NICE Clinical Knowledge Summaries.2018	Diferente tópico de interes
9	Breast cancer - recognition and referral. NICE Clinical Knowledge Summaries.2018	Diferente tópico de interes
10	Breast cancer - managing Family History. NICE Clinical Knowledge Summaries.2018	Diferente tópico de interes
11	Management of Hereditary Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2020	Diferente población
12	Management of Male Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2020	Diferente población
13	BRCA-Related Cancer: Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing .U.S. Preventive Services Task Force.2019	Diferente tópico de interes
14	Evidence-based guideline on whole breast irradiation. American Society for Radiation Oncology.2019	BS mayor a 2 años
15	Metastatic Breast Cancer Summary. Cancer Australia.2019	No es una GPC
16	Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer – Update.College of American Pathologists.2020	No es una GPC-GRADE
17	NAPBC Recommendations for Prioritization, Treatment and Triage of Breast Cancer Patients During the COVID-19 Pandemic.American Society for Radiation Oncology.2020	Diferente tópico de interes
18	Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer Guideline Update.College of American Pathologists/ASCO.2020	No es una GPC-GRADE
19	Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2020	No es una GPC-GRADE
20	Quantitative Image Analysis of HER2 IHC for Breast Cancer.College of American Pathologists/ASCO.2019	No es una GPC-GRADE
21	SSO/ASTRO/ASCO Consensus Guideline on Margins for Breast Conserving Surgery (BCS) with Whole Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). American Society for Radiation Oncology.2019	BS mayor a 2 años
22	Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women. American College of Radiology.2019	Diferente tópico de interes

23	Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision-Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Guidelines.2019	Diferente tópico de interes
24	Screening for Breast Cancer in Average-Risk Women: A Guidance Statement From the American College of Physicians.American College of Physicians.2019	Adopción de otra GPC
25	Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health.The North American Menopause Society.2019	Diferente tópico de interes
26	Quantitative Image Analysis of HER2 Immunohistochemistry for Breast Cancer. College of American Pathologists.2019	No es una GPC-GRADE
27	Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Guidelines.2019	No es una GPC-GRADE
28	Pertuzumab - HER2-positive breast cancer at high risk of recurrence.Pediatric Endocrine Society.2019	No es GPC
29	Consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. American Society for Radiation Oncology.2019	Diferente población
30	HER2 Testing in Breast Cancer - 2018 Focused Update. College of American Pathologists.2018	No es una GPC-GRADE
31	Breast Cancer: Medication Use to Reduce Risk.U.S. Preventive Services Task Force.2019	No es una GPC-GRADE
32	Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer and Brain Metastases.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	Diferente población
33	Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer.merican Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	Diferente población
34	Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	Diferente tópico de interes
35	Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer.American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	No es una GPC-GRADE
36	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Guidelines.2018	No es una GPC-GRADE
37	Breast cancer: NCCP guidance for Medical Professionals on the management of patients undergoing Breast Cancer Radiotherapy in response to the current novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Health Service Executive (Ireland) - Clinical Guidelines.2020	Diferente tópico de interes
38	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology.2020	No es una GPC-GRADE
39	Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.European Society for Medical Oncology.2019	No es una GPC-GRADE
40	4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). European Society for Medical Oncology.2018	No es una GPC-GRADE

41	Ribociclib (Kisqali) - for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer. Pediatric Endocrine Society.2018	ETS
42	Adjuvant systemic therapy for early stage (lymph node negative and lymph node positive) breast cancer. Alberta Health Services - Cancer Care.2018	No es una GPC-GRADE
43	Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care.2018	No es una GPC-GRADE
44	Guidance on suspected cancer in primary care: recognition and referral. NICE.2020	Diferente tópico de interes
45	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). Italian Association of medical oncology.2018	BS mayor a 2 años
46	Directrices para la detección precoz del cáncer de mama en Brasil. II – Nuevas recomendaciones nacionales, principales evidencias y controversias. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.2018	No es una GPC-GRADE
47	Atezolizumab with nab-paclitaxel for untreated PD-L1-positive, locally advanced or metastatic, triple-negative breast cancer. NICE.2020	ETS
48	Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. NICE.2020	ETS
49	Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. NICE.2020	ETS
50	Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. NICE.2019	Diferente población
51	Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab. NICE.2019	ETS
52	Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. NICE.2019	ETS
53	Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. NICE.2019	ETS
54	Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. NICE.2019	ETS
55	Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. NICE.2019	ETS
56	Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. NICE.2018	No es una GPC
57	Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen. NICE.2018	ETS
58	Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer. NICE.2018	ETS
59	Intrabeam radiotherapy system for adjuvant treatment of early breast cancer. NICE.2018	ETS
60	Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer. NICE.2018	ETS

61	Advanced breast cancer. NICE.2020	No es una GPC
62	Familial breast cancer. NICE.2019	Diferente población
63	Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline.ASCO.2018	No es una GPC-GRADE
64	Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR.ACR.2018	No es una GPC-GRADE
65	Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.USPSTF.2018	No es una GPC-GRADE
66	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. ESTRO-ACROP.2018	No es una GPC-GRADE
67	NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer.NCCN.2018	No es una GPC-GRADE
68	The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer.University Hospital of Würzburg.2018	No es una GPC-GRADE
69	Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer and the USPSTF recommendations. USPSTF.	No es una GPC-GRADE
70	Updated ASTRO guidelines on accelerated partial breast irradiation (APBI): to whom can we offer APBI outside a clinical trial?.ASTRO.2018	No es GPC
71	Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.NCCN.2018	No es GPC
72	Transformation of the National Breast Cancer Guideline Into Data-Driven Clinical Decision Trees.ASCO.2018	No es GPC
73	The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for surgical treatment of breast cancer, 2018 edition.JBCS.2020	No es una GPC-GRADE
74	Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil, II - New national recommendations, main evidence, and controversies. Ministerio de Salud de Brasil.2018	No es una GPC-GRADE
75	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.ASCO.2018	No es una GPC-GRADE
76	The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis, 2018 Edition.JPBCS.2018	No es una GPC-GRADE
77	Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update.ASCO.2019	No es una GPC-GRADE
78	The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for radiation treatment of breast cancer, 2018 edition, JPBCS.2020	No es una GPC-GRADE
79	The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines, 2018 edition: the tool for shared decision making between doctor and.JPBCS.2020	No es una GPC
80	Wise guidance and its challenges: the new Canadian recommendations on breast cancer screening. Canada task Force.2018	No es una GPC
81	Commentary ACOG Practice Bulletin July 2017: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women.ACOG.2018	No es una GPC
82	Breast Cancer Risk Assessment: A Step-Wise Approach for Primary Care Providers on the Front Lines of Shared Decision Making.University of Washington.2020	No es una GPC

83	Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. III - Challenges for implementation. Ministerio de salud de Brasil.2018	No es una GPC
84	Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. I - Development methods. Ministerio de salud de Brasil.2018	No es una GPC
85	NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). NHS.2018	No es una GPC
86	Screening for Breast Cancer in Average-Risk Women: A Guidance Statement From the American College of Physicians.ACP.2019	No es una GPC
87	Methods for Development of the European Commission Initiative on Breast Cancer Guidelines: Recommendations in the Era of Guideline Transparency.ECIBC.2019	No es una GPC
88	Dutch breast reconstruction guideline. Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Centre Rotterdam,.2018	BS mayor a 2 años
89	Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. ASTRO.2018	BS mayor a 2 años
90	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update.ASCO.2018	BS mayor a 2 años
91	Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines.ECIBC.2019	Resumen de una GPC
92	HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary.ASCO.2018	Resumen de una GPC
93	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS.CSCO.2020	Adopción de otra GPC
94	Breast Cancer Screening in Average-Risk Women. American College of Physicians (ACP) .2019	No es una GPC-GRADE
95	Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: Recommendation Statement.2020	No es una GPC-GRADE
96	SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). SEOM.2018	No es una GPC-GRADE
97	Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.NCCN.2018	No es una GPC-GRADE
98	Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019.St Gallen Consensus.2019	No es una GPC-GRADE
99	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-upt. ESMO.2019	No es una GPC-GRADE
100	Metastatic or locally advanced breast cancer patients: towards an expert consensus on nab-paclitaxel treatment in HER2-negative tumours-the MACBETH project..2019	No es una GPC-GRADE
101	SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). SEOM.2018	No es una GPC-GRADE
102	ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer.ESMO.2020	No es una GPC-GRADE

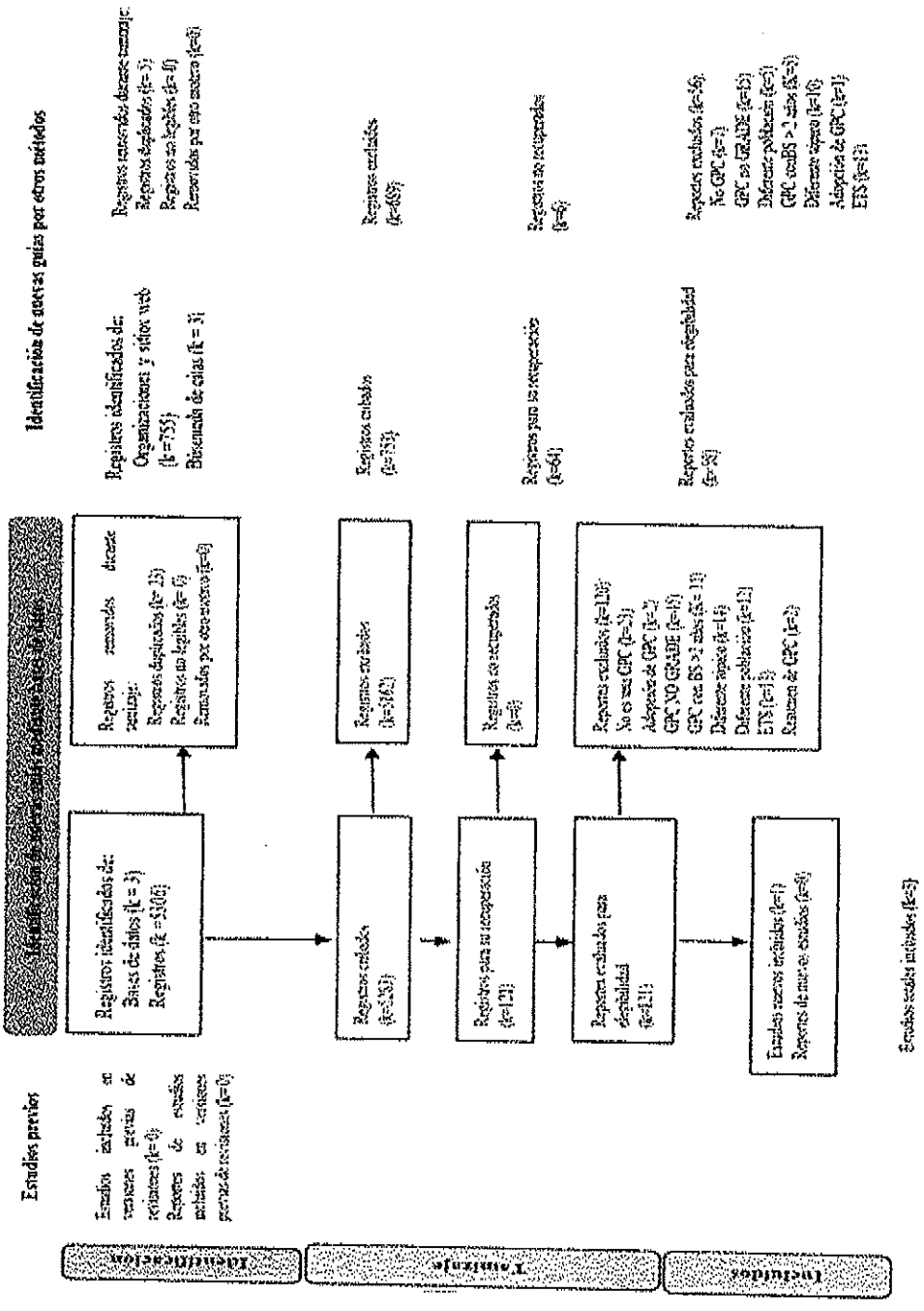
103	Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update.ASCO.2018	BS mayor a 2 años
104	Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.ASCO.2018	BS mayor a 2 años
105	COVID-19 and people followed for breast cancer: French guidelines for clinical practice of Nice-St Paul de Vence, in collaboration with the Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), the Société d'Imagerie de la Femme (SIFEM), the Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO), the Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire (SFSPM) and the French Breast Cancer Intergroup-UNICANCER (UCBG). CNGOF.2020	Diferente tópico de intrés
106	NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. NCCN.2018	BS mayor a 2 años
107	ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice.ACOG.2018	No es una GPC-GRADE
108	Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of General Medicine (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC).SEOM, SEMERGEN.2018	No es una GPC-GRADE
109	2020 consensus guideline for optimal approach to the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Bosnia and Herzegovina.2020	No es una GPC-GRADE
110	5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). ESMO.2019	No es una GPC-GRADE
111	4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). ESMO.2018	No es una GPC-GRADE
112	National consensus recommendations on patient-centered care for ductal carcinoma in situ.2019	No es una GPC-GRADE
113	De-escalating systemic chemotherapy might be considered for pure triple negative apocrine breast cancer patients.2019	Diferente población
114	Adjuvant Trastuzumab Therapy for Early HER2-Positive Breast Cancer in Iran: A Cost-Effectiveness and Scenario Analysis for an Optimal Treatment Strategy. 2018	Diferente población
115	Ancillary Tests in Breast Cytology: A Practical Guide.2019	No es GPC
116	Continued Avoidance of USPSTF Guidelines for Screening Mammography.2018	No es GPC
117	Tor Vergata University-Hospital in the Beginning of COVID-19-Era: Experience and Recommendation for Breast Cancer Patients.Buonomo et al .2020	No es GPC
118	BRCA Mutation Carriers: Breast and Ovarian Cancer Screening Guidelines and Imaging Considerations. 2018	No es GPC
119	Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: Evidence evaluation and	BS mayor a 2 años

	GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). AIOM.2018	
120	Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.NCCN.2018	BS mayor a 2 años
121	Inclusion of Platinum Agents in Neoadjuvant Chemotherapy Regimens for Triple-Negative Breast Cancer Patients: Development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) Recommendation by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). AIOM.2018	Diferente población

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas	
Estudios	**Diseño**
European guidelines on screening and diagnosis. ECIBC. 2020	GPC basada en evidencia
Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE.2018	GPC basada en evidencia
Breast Neoplasm. AIOM. 2018	GPC basada en evidencia

ANEXO 07. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA – FLUJOGRAMA PRISMA



ANEXO 08. SIGNIFICADO DE LOS NIVELES DE CERTEZA DE LA EVIDENCIA Y DE LA FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN SISTEMA GRADE

ATRIBUTOS	SIGNIFICADO
Nivel de certeza	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Hay una confianza moderada en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que esté cercano al efecto estimado, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	La confianza en el efecto estimado es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Se tiene muy baja confianza en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al efecto estimado.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término "se recomienda"
Recomendación Condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales podría optar por no aplicarlas en alguna población particular, siempre que sea justificado. En la formulación de la recomendación se usa el término "se sugiere"
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Fuente: Adaptado de "The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Manual GRADE", version en español. 2017.

ANEXO 09. CRITERIOS PARA SER CONSIDERADOS EN LA FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Nº	Criterios	Preguntas dirigidas al panel de expertos y representante de los pacientes
1.	Problema de salud	¿Es el problema de salud una prioridad?
2.	Efectos deseables	¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?
3.	Efectos indeseables	¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?
4.	Certeza de la evidencia	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?
5.	Valores	¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?
6.	Balance de efectos	¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?
7.	Recursos necesarios	¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?
8.	Certeza de la evidencia de recursos necesarios	¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?
9.	Costo-efectividad	¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?
10.	Equidad	¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?
11.	Aceptabilidad	¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?
12.	Factibilidad	¿Es factible implementar la intervención?

ANEXO 10 A. GRADACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA SEGÚN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BASADO EN NIVEL DE EVIDENCIA Y SU EQUIVALENCIA AL SISTEMA GRADE

Nivel de la evidencia	Significado
A	Evidencia de un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) o resultados consistentes de dos o más ECAs. Los efectos deseables son claramente mayores que los efectos indeseables o los efectos indeseables son claramente mayores que los efectos deseables. **Correspondería al nivel de certeza GRADE: Alta (⊕⊕⊕⊕)**
B	Evidencia de un solo ECA o resultados consistentes de dos o más ensayos no aleatorizados y/o no controlados o grandes estudios observacionales. Los efectos deseables superan estrechamente o están equilibrados con los efectos indeseables o los efectos indeseables que superan estrechamente o están equilibrados con los efectos deseables. **Correspondería al nivel de certeza GRADE: Moderada (⊕⊕⊕⊖) cuando son ensayos clínicos** **Correspondería al nivel de certeza GRADE: Bajo (⊕⊕⊖⊖) cuando son grandes estudios observacionales** **Correspondería al nivel de certeza GRADE: Muy Bajo (⊕⊖⊖⊖) cuando no son grandes estudios observacionales**
C	Consenso del equipo de redacción y/o apoyado por limitadas evidencias. Los efectos deseables compensan o están estrechamente equilibrados con efectos indeseables o los efectos indeseables superan estrechamente o están equilibrados con los efectos deseables, según se determine mediante la redacción del consenso del grupo. Las recomendaciones asignadas a una evidencia de Nivel C pueden ser importantes debido a que apoyan otras recomendaciones, y algunas pueden ser opiniones de expertos basadas en evidencias comunes, nuevas o emergentes y/o patrones de práctica. **Correspondería a los puntos de buena práctica**

ANEXO 10 B. TABLA DE EQUIVALENCIA DE SISTEMAS DE RECOMENDACIÓN CON EL SISTEMA GRADE. PARTE A

ATRIBUTOS	GRADE	ESMO	SEOM
Nivel de evidencia	Alto	I.Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad	I. Evidencia de ≥ 1 ensayo controlado correctamente aleatorizado
	Moderado	II. Ensayos aleatorizados pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada	II. Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o de casos controlados (preferiblemente de> 1 centro); de múltiples series de tiempo; o de resultados dramáticos de experimentos incontrolados
	Bajo	III. Estudios de cohorte prospectivos	
	Muy bajo	IV. Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles	III. Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos
		V. Estudios sin grupo de control,	
	Evidencia de expertos	relatos de casos,	o informes de comités de expertos.
No tienen nivel de evidencia	opinión de expertos	opiniones de expertos	
Fuerza y dirección	Fuerte a favor	A. Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable	A. Buena evidencia para respaldar una recomendación de uso
	Condional a favor	B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendada	B. Evidencia moderada para respaldar una recomendación de uso
	NI a favor ni en contra	C. La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional	
	Fuerte en contra	D. Evidencia moderada contra la eficacia o el resultado adverso, generalmente no se recomienda	E. Buena evidencia para respaldar una recomendación contra el uso
		E. Evidencia sólida contra la eficacia o el resultado adverso, nunca recomendada	D. Evidencia moderada para respaldar una recomendación contra el uso
	Condicional en contra		C. Pobre evidencia para respaldar una recomendación

Fuente: Elaboración propia

ANEXO 10 C. TABLA DE EQUIVALENCIAS DE SISTEMAS DE RECOMENDACIÓN CON EL SISTEMA GRADE. PARTE B

ATRIBUTOS	GRADE	NCCN	NICE (Evidencia del 2009)
Nivel de evidencia	Alto	1. evidencia de alto nivel, como ensayos controlados aleatorios con consenso uniforme	1 ++ Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios (ECA) o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
			1+ Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
	Moderado	2A, nivel de evidencia más bajo con consenso uniforme	2 ++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes; Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
	Bajo	2B. nivel de evidencia más bajo sin un consenso uniforme, pero sin desacuerdos importantes	1– Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con alto riesgo de sesgo
			2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
	Muy bajo	3. cualquier nivel de evidencia, pero con mayor desacuerdo	2– Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión, sesgo o casualidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
			3 Estudios no analíticos (por ejemplo, informes de casos, series de casos)
	Evidencia de expertos		4. consenso formal
No tienen nivel de evidencia	Opinión de expertos		4. Opinión de expertos
Fuerza y dirección	Fuerte a favor	Con consenso uniforme	
	Condicional a favor	Sin un consenso uniforme, pero sin desacuerdos importante, También con mayor desacuerdo	
	Ni a favor ni en contra		
	Fuerte en contra	Con consenso uniforme	
	Condicional en contra	Sin un consenso uniforme, pero sin desacuerdos importante. También con mayor desacuerdo	

Fuente: Elaboración propia

ANEXO 11. EVALUACIÓN DE ACEPTABILIDAD Y APLICABILIDAD – ADAPTE

Sección 1: Diagnóstico

Las recomendaciones	Dra Ricra	Dr. Guerra	Dr. Ziegler	Dr. Valencia	Dr. Gomez	Dr. Gafarreta	Dr. Cotrina	Dr. Pinillos	Dra. Dávila	Dra. Cervera	Dra. Torres	Dra. Puente	Dra. Vidaurre	Dra. Mego
En general las recomendaciones son aceptables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de las intervenciones es suficiente, comparado con otros manejos disponible	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las recomendaciones son compatibles con la cultura y valores del medio donde serán usados	Si	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
En general, las recomendaciones son aplicables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	Si	SI	SI	SI	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones / equipos están disponibles en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	No	SI	SI	SI	SI	No	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	Si	SI	SI	SI	SI	No	SI	SI	SI
No existe limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación	Si	SI	SI	SI	SI	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Sección 2: Estadiaje

Las recomendaciones	Dra Riera	Dr. Guerra	Dr. Ziegler	Dr. Valencia	Dr. Gomez	Dr. Galarreta	Dr. Cotrina	Dr. Pinillos	Dra. Dávila	Dra. Cervera	Dra. Torres	Dra. Puente	Dra. Vidaurre	Dra. Mego
En general las recomendaciones son aceptables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de las intervenciones es suficiente, comparado con otros manejos disponible	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las recomendaciones son compatibles con la cultura y valores del medio donde serán usados	Si	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
En general, las recomendaciones son aplicables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Las intervenciones / equipos están disponibles en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	No	SI	SI	SI	SI	No	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
No existe limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Sección 3: Tratamiento Quirúrgico

Las recomendaciones	Dra Ricra	Dr. Guerra	Dr. Ziegler	Dr. Valencia	Dr. Gomez	Dr. Galarreta	Dr. Cotrina	Dr. Pinillos	Dra. Dávila	Dra. Cervera	Dra. Torres	Dra. Puente	Dra. Vidaurre	Dra. Mego
En general las recomendaciones son aceptables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de las intervenciones es suficiente, comparado con	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

otros manejos disponible														
Las recomendaciones son compatibles con la cultura y valores del medio donde serán usados	Si	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
En general, las recomendaciones son aplicables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones / equipos están disponibles en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
No existe limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación														

Sección 3: Tratamiento Adyuvante

Las recomendaciones	Dra Riera	Dr. Guerra	Dr. Ziegler	Dr. Valencia	Dr. Gomez	Dr. Galarreta	Dr. Cotrina	Dr. Pinillos	Dra. Dávila	Dra. Cervera	Dra. Torres	Dra. Puente	Dra. Vidaurre	Dra. Mego
En general las recomendaciones son aceptables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de las intervenciones es suficiente, comparado con otros manejos disponible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las recomendaciones son compatibles con la cultura y valores del medio donde serán usados	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
En general, las recomendaciones son aplicables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones / equipos están disponibles en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	No	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
No existe limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Sección 3: Tratamiento Neoadyuvante

Las recomendaciones	Dra Ricra	Dr. Guerra	Dr. Ziegler	Dr. Valencia	Dr. Gomez	Dr. Galarreta	Dr. Cotrina	Dr. Pinillos	Dra. Dávila	Dra. Cervera	Dra. Torres	Dra. Puente	Dra. Vidaurre	Dra. Mego
En general las recomendaciones son aceptables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de las intervenciones es suficiente, comparado con otros manejos disponible	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las recomendaciones son compatibles con la cultura y valores del medio donde serán usados	Si	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Si	SI	SI	SI	SI	SI
En general, las recomendaciones son aplicables	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	Si	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Las intervenciones / equipos están disponibles en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Si	SI	SI	SI	SI	No	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
No existe limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación	Si	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Sección 3: Tratamiento con radioterapia

Las recomendaciones	Dra Ricra	Dr. Guerra	Dr. Ziegler	Dr. Valencia	Dr. Gomez	Dr. Galarreta	Dr. Cotrina	Dr. Pinillos	Dra. Dávila	Dra. Cervera	Dra. Torres	Dra. Puente	Dra. Vidaurre	Dra. Mego
En general las recomendaciones son aceptables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de las intervenciones es suficiente,	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

comparado con otros manejos disponible														
Las recomendaciones son compatibles con la cultura y valores del medio donde serán usados	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
En general, las recomendaciones son aplicables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones / equipos están disponibles en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

No existe limitaciones, leyes, politicas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Sección 4: Seguimiento y rehabilitacion

Las recomendaciones	Dra Riera	Dr. Guerra	Dr. Ziegler	Dr. Valencia	Dr. Gomez	Dr. Galarreta	Dr. Cotrina	Dr. Pinillos	Dra. Dávila	Dra. Cervera	Dra. Torres	Dra. Puente	Dra. Vidaurre	Dra. Mego
En general las recomendaciones son aceptables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
El beneficio de las intervenciones es suficiente, comparado con otros manejos disponible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las recomendaciones son compatibles con la cultura y valores del medio	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

donde serán usados														
En general, las recomendaciones son aplicables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones son aplicables a los pacientes en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Las intervenciones / equipos están disponibles en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
No existe limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Nota: Se tomó en cuenta la mayoría de las valoraciones para considerar la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones. Cuando la respuesta fue no se tomaron en cuenta las observaciones para modificar las recomendaciones según el consenso del Grupo Elaborador de la Guía.

ANEXO 12. RESULTADOS DE VALIDACIÓN

Recomendación o punto de Buena Práctica Clínica	Certeza	Fuerza y dirección	Dra. Calderon	Dra Neciosup	Dr. Bayona	Dr. Dunstan	Dr. Sarria	Promedio
DIAGNÓSTICO								
1. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, ¿Debe utilizarse la anamnesis, el examen físico, mamografía bilateral, ecografía de mama, determinar los receptores hormonales, el receptor de HER2 y revisión de la patología para el estudio de cáncer de mama invasivo?								
En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, la evaluación para confirmar el cáncer de mama invasivo localizado incluye: anamnesis y exploración física; mamografía diagnóstica bilateral; ecografía de la mama, biopsia de la lesión y/o revisión patológica según corresponda.	PBP		6	9	7	9	9	8
2. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, ¿Debe utilizarse la tomosíntesis digital de mama frente a proyecciones de mamografía en la evaluación de mujeres con riesgo promedio de cáncer de mama debido a lesiones sospechosas en el cribado de mamografías?								
En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se sugiere el uso de la tomosíntesis de mama digital (3D) sobre las proyecciones de mama en 2D o analógica.	Moderada	Condicional a favor	8	7	6	7	6	6.8

En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, en caso de no contar con equipo de tomosíntesis de mama digital considere el uso de proyecciones de mamografía 2D o analógica para el diagnóstico * de mujeres con riesgo de cáncer de mama por lesiones sospechosas en el cribado de mamografías. (*) Considere realizar magnificaciones o compresiones selectivas de de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente.	PBP		7	6	8	7	7
En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, evitar el uso de mamografía digitalizada (Radiografía Computarizada) para el diagnóstico de mujeres con riesgo de cáncer de mama por lesiones sospechosas en el cribado de mamografías. (*) En el caso de la radiografía digital, se prefiere con monitores de alta resolución mayores de 5 megapixeles.	PBP		7	6	8	9	7.5

3. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, ¿Debe utilizarse la biopsia core frente a la citología de aspiración con aguja fina para diagnosticar el cáncer de mama en mujeres con lesiones sospechosas en la mamografía?

En pacientes con lesiones sospechosas en las mamas (incluyendo lesiones de masa, densidad mamaria asimétrica, calcificaciones y/o distorsiones arquitectónicas) en la mamografía, se recomienda la biopsia core sobre la citología de aspiración por aguja fina para diagnosticar el cáncer de mama.	Moderada	Fuerte a favor	6	9	6	9	8	7.6
En caso de no contar o no poder realizar la biopsia core, la citología de aspiración por aguja fina es una opción para diagnosticar el cáncer de mama.	PBP			7	6	8	7	7
Si la biopsia core lo permite considere incluir en el reporte el tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, invasión perineural, carcinoma insitu y TILs.	PBP		6	9	7	9		7.75

4. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, ¿Debe utilizar biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por ecografía o la biopsia core de los ganglios sospechosos?

En pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, con ganglios clínicamente positivos o imagen ecográfica de sospecha realizar la confirmación patológica de la neoplasia. Para esta confirmación considere realizar biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por ecografía o biopsia core de los ganglios sospechosos según la evaluación del caso.	PBP	6	7	6	9	8	7.2

5. Para pacientes con sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, ¿Debe utilizarse una biopsia core con aguja guiada por estereotaxia o guiada por ultrasonido para diagnosticar cáncer de mama en mujeres con calcificaciones mamarias?

En pacientes que presentan microcalcificaciones mamarias que generen sospecha de cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II a la evaluación radiológica se recomienda que el abordaje de la lesión se realice de preferencia por estereotaxia o biopsia quirúrgica guiada por arpón.	Baja	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4

EVALUACION DIAGNÓSTICA

6. En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, ¿hay beneficio de evaluar receptores de progesterona (RP), receptores de estrógeno (ER), y HER-2/neu para el planeamiento de quimioterapia adyuvante?

En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II considere solicitar simultáneamente al momento del diagnóstico histopatológico inicial el estudio de los receptores hormonales (RE y RP), el Receptor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER2), Ki67 y la evaluación de TILs.	PBP	8	9	8	9	7	**8.2**
En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II invasivo considere realizar los estudios de receptores hormonales (RE y RP), HER2 y ki67 mediante inmunohistoquímica evaluando intensidad y porcentaje, y en el caso de los receptores hormonales utilizar el score Allred	PBP	8	9	8	8	8	**8.2**

7. En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II invasivo, ¿hay beneficio de la evaluación genética?

En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II que cumplen criterios de predisposición genética para CM hereditario realizar evaluación genética (ver Tabla 01).	PBP	8	9	8	9	8	**8.4**

ESTADIAJE

8. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I, ¿Deben utilizarse exámenes de estadificación convencionales frente a no exámenes de estadificación para pacientes con cáncer de mama en estadio clínico I sin síntomas que sugieran metástasis?

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B sin síntomas que sugieran metástasis en el estadio clínico I, se sugiere:								
1. Considere no utilizar **exámenes de estadificación convencionales**	Baja	Condicional en contra	6	7	6	9	8	7.2
1. Se recomienda no utilizar la tomografía computarizada de la emisión de positrones (PET-CT)	Muy baja	Fuerte en contra	8	8	8	9	8	8.2
La solicitud de exámenes auxiliares y/o convencionales para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I considere realizarlos de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente.	PBP		6	9	6	8	8	7.4

9. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B ¿Deben utilizarse exámenes de estadificación convencionales frente a no exámenes de estadificación para pacientes con cáncer de mama luminal A y B en estadio clínico II sin síntomas que sugieran metástasis?

Para los pacientes con cáncer de mama sin síntomas que sugieran metástasis en el **estadio clínico II:**								
1. Considere no utilizar los exámenes de estadificación convencionales	Baja	Fuerte a favor	6	7	6	8	8	7
2. Se recomienda no usar de exámenes de estadificación de tomografía computarizada por tomografía por emisión de positrones (PET-CT)	Muy Baja	Condicional en contra	8	8	8	9	8	8.2
La solicitud de examenes auxiliares y/o convencionales para pacientes con cáncer de mama luminal A y B estadio clínico II podría realizarse de acuerdo a criterio clínico y evaluación individualizada del paciente.	PBP		6	9	6	9	8	7.6

10. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B estadio clínico I y II, con sintomatología de enfermedad metastásica ¿Deben utilizarse exámenes de estadificación convencionales frente a no utilizarlos?

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II y sintomatología que sugiera metástasis se recomienda solicitar hemograma y un perfil metabólico completo (exámenes de función hepática, función renal, fosfatasa alcalina y niveles de Ca) y estudios de imágenes de acuerdo con el cuadro clínico del paciente.	Muy Baja	Fuerte a favor	6	9	8	8	9	8
Si presenta dolor óseo o niveles elevados de fosfatasa alcalina se recomienda solicitar gammagrafía ósea o PET/CT con fluoruro de sodio, entre otros.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	7	8.2
Si presenta niveles elevados de fosfatasa alcalina o enzimas hepáticas o sintomatología abdominal, se recomienda solicitar TEM o RM de abdomen y/o pélvica con contraste, entre otros.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	8	9	8.4
Si presenta sintomatología pulmonar se recomienda solicitar TEM de torax con contraste, entre otros.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	8	9	8.4
Sí presenta sintomatología neurológica del Sistema Nervioso Central se recomienda solicitar RM encefálica con contraste o TEM.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	3	8	7.2

11. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II sin síntomas que sugieran metástasis y que no recibirán terapia sistemica preoperatoria, ¿Deben utilizarse exámenes de estadificación convencionales frente a no utilizarlos?

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II, sin síntomas que sugieran metástasis y que no recibirán terapia sistémica preoperatoria se recomienda realizar mamografía bilateral, ecografía de mama y axila y/o RM según la evaluación clínica.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	8	8	8.2

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO QUIRURGICO

12. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿qué técnicas quirúrgicas para resección mamaria son eficaces y seguras?

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ***se recomienda*** ofrecer cirugía adicional (ampliación de márgenes o mastectomía, según corresponda) después de la cirugía de conservación de la mama cuando haya cáncer invasivo ("tumor en tinta"; 0 mm) y / o CDIS en los márgenes radiales, en ambos esto se considera con bordes comprometidos.	Muy baja	Fuerte a favor	8	9	8	7	8	8
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II que se han sometido a una cirugía de conservación de la mama en la que hay cáncer invasivo y / o CDIS dentro de los 2 mm de los márgenes	Muy baja	Fuerte a favor	8	9	8	8	8	8.2

radiales, pero no en los mismos (más de 0 mm y menos de 2 mm), en ambos esto se considera con bordes cercanos, se recomienda: A. Discutir los beneficios y riesgos de una cirugía adicional (ampliación de márgenes o mastectomía) para minimizar el riesgo de recurrencia local. B. Tener en cuenta las preferencias de la mujer, las comorbilidades, las características del tumor y el uso potencial de la radioterapia.								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico 1 y 2 las opciones quirúrgicas a ofrecer podría ser la mastectomía, cirugía de conservación clásica o cirugía oncoplástica según criterios clínico-quirúrgico y preferencias del paciente.	PBP		8	7	8	7	7	7.4
Las unidades que realizan atención a pacientes con cancer de mama luminal A y B, estadio clínico 1 y 2 deben auditar sus tasas de recurrencia después del tratamiento.	PBP		8	7	8	7	8	7.6
13. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II sometidas a mastectomía ¿Es eficaz y seguro ofrecer reconstrucción mamaria?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II sin evidencia de compromiso o sospecha de los ganglios linfáticos en la ecografía o con resultado de BAAF negativa se sugiere no realizar disección axilar total de los ganglios linfáticos para estadificar la axila. La biopsia de ganglio centinela (BGLC) es la técnica preferida.	Muy baja	Condicional a favor	8	6	8	9	6	7.4

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se sugiere realizar BGLC utilizando la técnica dual con isótopo de tecnecio radiactivo y/o tinte azul (azul patente).	Muy baja	Condicional a favor	8	6	8	8	7	**7.4**
Las unidades de mama consideren auditar sus tasas de recurrencia axilar	PBP		8	7	8	9	8	**8**
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II con metástasis en los ganglios linfáticos patológicamente comprobados se sugiere ofrecer disección radical de axila (DRA).	Muy baja	Condicional a favor	6	6	8	7	8	**7**
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II que tienen 1 o más macrometástasis de ganglio linfático centinela se sugiere ofrecer tratamiento axilar adicional (DRA y/o radioterapia) después de la BGLC. La decisión sobre las opciones se realizará según criterios clínico-quirúrgicos y preferencias del paciente.	Muy baja	Condicional a favor	6	6	8	9	8	**7.4**
Para pacientes con cáncer de mama estadio clínico I y II, se sugiere no realizar disección axilar después de la cirugía conservadora de mama primaria a quienes se les haya resecado >= 3 ganglios linfáticos centinelas, y cumplan los siguientes criterios: 1. Tamaño tumoral: T1 y T2 2. 1 o 2 macrometástasis de ganglio linfático centinela	Muy baja	Condicional a favor	8	6	8	8	8	**7.6**

3. Cirugía de conservación 4. Se les haya recomendado someterse a radioterapia total adyuvante de mama complemantada con terapia sistémica (que puede ser hormonoterapia). 5. No hayan recibido QT neoadyuvante.								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II que solo tengan micrometástasis en los ganglios linfáticos centinela se sugiere no ofrecer disección axilar después de la cirugía primaria de conservación de mama o mastectomía.	Muy baja	Condicional en contra	8	6	8	7	8	7.4
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II que solo tengan células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos centinela se sugiere no ofrecer disección axilar después de la cirugía primaria de conservación de mama o mastectomía. Considere que estas personas tienen cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos.	Muy baja	Condicional en contra	8	6	8	9	8	7.8
RECONSTRUCCIÓN MAMARIA								
14. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II sometidas a mastectomía ¿Es eficaz y seguro ofrecer reconstrucción mamaria?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se recomienda ambas opciones de reconstrucción mamaria: reconstrucción inmediata o reconstrucción diferida. Esta decisión dependerá de la disponibilidad institucional y preferencias del paciente.	Muy baja	Fuerte a favor	8		8	8	8	8

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se sugiere ofrecer la reconstrucción mamaria inmediata a las mujeres que se les haya recomendado una mastectomía, incluidas aquellas que puedan necesitar radioterapia, a menos que tengan comorbilidades importantes que descarten una cirugía reconstructiva.	Muy baja	Condicional a favor	7	6	7	7	7	**6.8**
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II de novo o de recurrencia también considere el uso de cirugía oncoplástica como opción reconstructiva, según criterio clínico.	PBP		7	5	7	9	8	**7.2**
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II discuta los beneficios y riesgos de la reconstrucción mamaria. Los temas incluyen: 1) el momento de la cirugía de reconstrucción mamaria (inmediata o diferida); 2) diferentes opciones de cirugía de reconstrucción mamaria y lo que implican; 3) cómo el momento de la cirugía de reconstrucción mamaria afecta las opciones disponibles; 4) la incertidumbre sobre los resultados a largo plazo en las mujeres que reciben radioterapia; 5) los efectos adversos que pueden ocurrir con la aplicación de las técnicas de reconstrucción mamaria y; 6) que la reconstrucción mamaria se realiza por etapas, entre los más importantes.	Muy baja	Condicional a favor	8	6	8	8	8	**7.6**

3.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE								
15. Principio general de terapia sistémica adyuvante (TSA)								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II las decisiones de TSA las debe discutir un equipo multidisciplinario y considerar características clínicas (como edad y comorbilidades), patológicas (como tamaño tumoral, status ganglionar, grado histológico, status de receptores hormonales y HER2) y preferencias del paciente.	Muy baja	Fuerte a favor	8	9	8	9	9	**8.6**
16. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿son útiles los perfiles de expresión génica para decidir la terapia sistémica adyuvante?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se recomienda el uso de perfiles de expresión génica validados para la toma de decisiones sobre terapia sistémica adyuvante según disponibilidad institucional. Entre las plataformas a utilizar se encuentran:								**8**
1) OncotypeDX, Mammaprint y Breast Cancer Index.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	**8.5**
2) Prosigna y EndoPredict u otras.	Moderada	Condicional a favor	8	7	8	8	6	**7.25**
17. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿son útiles las herramientas pronósticas de la TSA?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se recomienda el uso de herramientas como PREDICT, NPI u otras validadas, para estimar el pronóstico y	Moderada	Fuerte a favor	8	7	8	9	7	**7.8**

el potencial beneficio de la terapia sistémica adyuvante.								
TERAPIA ENDOCRINA								
18. Recomendaciones generales								
A todo paciente con cáncer de mama luminal (Receptor Hormonal ≥ 1%) estadio clínico I y II se recomienda ofrecer terapia endocrina adyuvante (TEA).	Alta	Fuerte a favor	8	8	8	9	9	**8.4**
La TEA se recomienda iniciar preferiblemente dentro de las 4 a 8 semanas posterior a la cirugía, y posterior a quimioterapia adyuvante	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	7	9	**8.2**
19. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II premenopáusicas ¿es efectiva y segura la TEA?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II premenopáusicas se recomienda: 1) Con ganglio negativo (N-), TEA por 5 años. 2) Con ganglio positivo (N+), TEA extendida.	TEA por 5 años: Alta; TEA extendida: Moderada	TEA por 5 años: Fuerte a favor; TEA extendida: Condicional a favor	6	8	7	8	8	**7.4**
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II premenopáusicas de alto riesgo se sugiere la TEA extendida con tamoxifeno hasta por 10 años.	Moderada	Condicional a favor	8	7	8	8	7	**7.6**

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II premenopáusicas tratadas con quimioterapia adyuvante o en mujeres muy jóvenes (menores de 35 años) se recomienda ofrecer TEA con inhibidores de aromatasa (como exemestano) más supresión de la función ovárica.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	8	8	8.2
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II premenopáusicas de alto riesgo no candidatos o intolerantes a inhibidores de aromatasa, se sugiere considerar como alternativa de tratamiento al tamoxifeno más supresión de la función ovárica.	Moderada	Condicional a favor	8	8	8	8	8	8
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II premenopáusicas de bajo riesgo no se recomienda la adición de supresión ovárica al tamoxifeno.	Moderada	Condicional en contra	6	6	7	8	7	6.8
20. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II posmenopáusicas ¿es efectiva y segura la TEA?								
En pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas con ganglio negativo (N-), considere ofrecer TEA por 5 años. Si es ganglio positivo (N+), se recomienda TEA extendida	PBP		6	8	7	9	8	7.6
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II posmenopáusicas, luego de considerar los factores de riesgo y preferencias del paciente, la terapia endocrina adyuvante puede basarse en cualquiera de las siguientes alternativas:								

1) Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de un inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años (es la opción preferida)	Alta	Fuerte a favor	6	9	7	9	8	**7.8**
2) Inhibidores de aromatasa por 5 años.	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	**8.4**
3) Inhibidor de aromatasa por 2 a 3 años seguido de tamoxifeno hasta completar 5 años.	Alta	Fuerte a favor	6	9	8	9	8	**8**
4) Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de un inhibidor de aromatasa durante 5 años más.	Alta	Fuerte a favor	6	9	8	9	7	**7.8**
5) Tamoxifeno por 4.5 a 6 años, seguido de 2.5 a 5 años de un inhibidor de aromatasa. O considerar tamoxifeno por 5 años adicionales hasta completar 10 años.	Tamoxifeno por 4.5 a 6 años: Alta; Tamoxifeno hasta completar 10 años: Moderado	Tamoxifeno por 4.5 a 6 años: Fuerte a favor; Tamoxifeno hasta completar 10 años: Condicional a favor	6	9	8	8	6	**7.4**

6) Tamoxifeno por 5 o hasta 10 años en pacientes postmenopáusicas con contraindicación, que sean intolerantes o que no deseen usar inhibidores de aromatasa.	Tamoxifeno por 4.5 a 6 años: Alta; Tamoxifeno hasta completar 10 años: Moderado	Tamoxifeno por 4.5 a 6 años: Fuerte a favor: Tamoxifeno hasta completar 10 años: Condicional a favor	8	9	8	8	7	8
En pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas (pN0-pN1) en quienes se utilizó plataforma genómica, se recomienda el siguiente tratamiento adyuvante según su riesgo genómico: • Bajo riesgo: TEA; • Riesgo intermedio: TEA y plantear quimioterapia (teniendo en consideración el criterio médico, las características clínico-patológicas, y la decisión del paciente) • Alto riesgo: quimioterapia, seguido de TEA.	PBP		8	9		7	9	8.25

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

21. Recomendaciones generales

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se recomienda la quimioterapia adyuvante (QA) en pacientes con tumores de alto riesgo, definidos por los siguientes factores de riesgo clínicos o genómicos: tamaño tumoral, compromiso ganglionar, infiltración linfovascular extensa, ki67 alto, baja expresión de receptor progesterona (RP), edad joven, status premenopáusico, y puntuación intermedia o alta en score genómico.	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	**8.4**
La QA debe ser iniciada preferiblemente dentro de las 4 a 8 semanas posterior a la cirugía.	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	**8.4**

22. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿es efectiva y segura la QA?

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II en quienes esté indicada la QA, se recomienda ofrecer un régimen que contenga una antraciclina y un taxano. En ciertos casos se puede utilizar platinos (carboplatino/docetaxel, carboplatino/paclitaxel).	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	**8.4**

Los regímenes recomendados incluyen: 1) Adriamicina más ciclofosfamida (AC) a dosis densa con paclitaxel dosis densa secuencial, 2) AC dosis densa seguido de paclitaxel semanal secuencial, y 3) docetaxel más ciclofosfamida (TC). Otros regímenes incluyen: 1) AC, 2) epirubicina y ciclofosfamida (EC), 3) AC seguido de docetaxel cada 3 semanas, 4) AC seguido de paclitaxel semanal, 5) Ciclofosfamida-Metrotexato-5FU (CMF), 6) Epirubicina-Ciclofosfamida-5FU (FEC) seguido de docetaxel o paclitaxel semanal, 7) (5FU-Adriamicina-Ciclofosfamida) FAC seguido de paclitaxel semanal, y 8) TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida).	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II en quienes esté indicada la QA, se recomienda el uso de factor estimulante de colonias (G-CSF) en casos determinados como, por ejemplo: alta carga de enfermedad, quimioterapia a dosis densa o con TC (ciclofosfamida/docetaxel).	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II en quienes esté indicada la QA y presenten riesgo de complicaciones cardiovasculares, se recomiendan los regímenes sin antraciclinas.	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II en quienes esté indicada la QA, 4 ciclos de docetaxel y ciclofosfamida (TC) se recomienda una	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4

alternativa a 4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas.								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II en quienes esté indicada la QA, no se recomienda usarla concomitantemente con terapia endocrina, excepto análogos de GnRH usados para protección ovárica.	Moderada	Fuerte en contra	8	9	8	9	8	8.4
TERAPIA ADJUVANTE CON BIFOSFONATOS								
23. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿es efectiva y segura la terapia adyuvante con bifosfonatos?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II postmenopáusicas (natural o inducida), se recomienda el uso de bisfosfonatos orales, bisfosfonatos endovenosos o denosumab.	Alta	Fuerte a favor	8	8	8	9	7	8
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE								
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE								
24. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II ¿es eficaz y segura la aplicación de quimioterapia neoadyuvante?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II no considere un retraso en la realización de cirugía.	PBP		8	7	8	9	9	8.2

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II se sugiere ofrecer terapia sistémica neoadyuvante en casos especiales evaluados en junta medica multidisciplinaria tomando en consideración una decisión compartida con el/la paciente.	Baja	Condicional a favor	7	7	8	9	9	8
TERAPIA ENDOCRINA NEOADYUVANTE								
25. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II ¿es eficaz y segura la aplicación de terapia endocrina neoadyuvante?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II luminal (mujeres postmenopáusicas) la terapia endocrina neoadyuvante puede ser considerada en quienes no se sugiere el tratamiento con quimioterapia por morbilidad, condiciones limitantes o negación a quimioterapia.	Muy Baja	Condicional a favor	8	7	8	8	8	7.8
La terapia endocrina podría aplicarse hasta 6 meses.	PBP		8	6	8	7	8	7.4
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II (mujeres premenopáusicas) informar que la quimioterapia neoadyuvante puede tener más probabilidades de producir una respuesta clínica que la terapia endocrina neoadyuvante, sin embargo, algunos tumores podrían responder a la terapia endocrina neoadyuvante.	PBP		6	6	7	8	8	7

RADIOTERAPIA

RADIOTERAPIA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA

26. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿Qué técnicas de radioterapia son efectivas para excluir el corazón del campo de radiación sin comprometer la cobertura de todo el volumen objetivo de la mama?

Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadio clínico I y II se sugiere utilizar técnicas conformadas 3D, IMRT, VMAT según las características anatómicas de cada paciente. Se puede mejorar la homogeneidad de la dosis target (volumen blanco) y preservación de tejidos sanos con el uso de campos compensadores con cuñas, planificación usando segmentos y la técnica de intensidad modulada IMRT.	Muy Baja	Condicional a favor	8	6	8	8	9	7.8

27. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿es efectiva y segura la irradiación parcial en comparación con la irradiación total?

Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadio clínico I y II se sugiere la irradiación parcial de la mama en aquellos con enfermedad temprana de bajo riesgo en sus diferentes modalidades como Radioterapia Intraoperatoria, Radioterapia Externa, Braquiterapia Intersticial entre otras. Considerese a las mujeres en estado postmenopáusico, mayores de 50 años, con tumores <3cm, ganglios negativos, margenes libres, con receptores hormonales positivos, sin sobreexpresión HER2 y en terapia adyuvante con hormona. (Ver **Tabla 04**)	Baja	Condicional a favor	8	6	8	9	9	8

Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadio clínico I y II que no cumplan con criterios para irradiación parcial de la mama se sugiere el tratamiento con irradiación total de la mama con un boost sobre el lecho quirúrgico. Colocar clips de marcaje en el lecho tumoral para la delimitación del boost.	Muy Baja	Condicional a favor	8	6	8	9	9	8
28. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿es efectiva y segura la radioterapia en los ganglios mamarios internos en comparación con no aplicarla?								
Para pacientes con cáncer de mama invasivo estadios I y II no considere ofrecer radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna. Podrían existir casos especiales que deberán discutirse en comité multidisciplinario.	Alta	Fuerte a favor	8	7	8	9	9	8.2
RADIOTERAPIA DESPUÉS DE LA MASTECTOMÍA								
29. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia postmastectomía?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II se sugiere radioterapia adyuvante post mastectomía bajo las siguientes condiciones: Presencia de ganglios positivos (>= 1) con dos o más de los siguientes factores de riesgo: 1) presencia de 4 o más ganglios, 2) extensión extracapsular, 3) bordes cercanos, 4) invasión linfovascular, 5) edad < 40 años, 6) receptor de estrógenos negativo y 7) grado 3 de diferenciación. Los casos especiales deben discutirse en comité multidisciplinario.	Muy Baja	Condicional a favor	8	6	8	9	8	7.8

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II que tienen un riesgo bajo de recurrencia local no ofrecer radioterapia después de la mastectomía. (Ver Tabla 04)	PBP	7	7	8	9	8	7.8	
Fraccionamiento de dosis								
30. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II a quien se le aplica radioterapia ¿Es segura y efectivo el hipofraccionamiento en comparación con el fraccionamiento convencional?								
Para mujeres con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II post-mastectomia con indicación de radioterapia adyuvante se recomienda el hipofraccionamiento moderado en el esquema de 4005cGy en 15 fracciones como alternativa al fraccionamiento convencional (5000cGy en 25 fracciones).	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	9	8.6
31. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II sometidas a una cirugia conservadora ¿Es efectivo y seguro el uso del boost al lecho tumoral?								
Para mujeres cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II sometidas a cirugías de conservación se recomienda adicionarse un boost sobre el lecho tumoral. El boost al lecho tumoral está recomendado en pacientes con características de alto riesgo (edad < 50 años, enfermedad de alto grado o pacientes con márgenes focalmente positivos) para reducir el riesgo de recurrencia local a una dosis de 10-16 GY en 4-8 fracciones.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	9	8.6

Radioterapia de áreas ganglionares								
32. Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia adyuvante según la presencia de enfermedad ganglionar?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II sin presencia de enfermedad ganglionar regional se sugiere no ofrecer radioterapia adyuvante a este nivel.	PBP		7	7	8	9	8	7.4
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II invasivo con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares comprometidos se recomienda ofrecer irradiación de la región supra e infraclavicular si presenta algún factor de riesgo: 1) grado histológico 3, 2) invasión linfovascular, 3) macrometástasis y 4) extensión extracapsular.	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	9	8.6
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II con tumores de más de 5cm y/o con 4 o más gánglios linfáticos axilares comprometidos se recomienda ofrecer irradiación de la región supra e infraclavicular.	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	9	8.6
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II considere ofrecer radioterapia a nivel axilar a quienes se sometan a disección radical de axila y presenten algunos de los siguientes factores de riesgo: 1) edad menor de 50 años, 2) más de 4 ganglios comprometidos, 3) macrometástasis, 4) extensión extranodal y 5) disección insuficiente de menos de 10	PBP		7	7	8	8	8	7.6

ganglios. Los casos especiales se discutirán en comité multidisciplinario.							

IV. SEGUIMIENTO

33. En pacientes con cáncer de mama, ¿Cuál es el papel de las modalidades de diagnóstico por imágenes mamarias en el seguimiento?

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II considere realizar el seguimiento con la finalidad de reducir el riesgo de recurrencia y detectar segundos primarios, evaluar la esfera psicosocial y promover estilos de vida saludables a largo plazo.	PBP	7	7	8	8	8	7.6

34. ¿Cuál es el papel del seguimiento en pacientes que han sido tratados para el cáncer de mama?

Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se recomienda:								
Realizar anamnesis y examen físico cada 3 - 6 meses en los primeros 2 años, luego cada 6 meses del año 3 al 5 y luego anualmente. El intervalo de evaluación también dependerá de la condición clínica de cada paciente y según el criterio médico.	Muy bajo	Fuerte a favor	8	8	8	8	8	8

En quienes desarrollan linfedema se debe considerar evaluación y tratamiento por rehabilitación física.	Alto	Fuerte a favor	8	9	8	9	9	8.6
Evaluación periódica si hay cambios en la historia familiar y evaluación genética según los criterios considerados en el **Tabla 01**.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	4	8	7.4
en quienes recibieron terapia con antraciclinas, evaluación por Cardiología principalmente dentro del primer año de tratamiento.	Moderada	Fuerte a favor	8	8	8	3	9	7.2
En quienes se mantienen asintomáticos, no realizar exámenes de laboratorio o imágenes de rutina	Alto	Fuerte en contra	8	5	8	7	8	7.2
En sintomáticos, solicitar pruebas laboratoriales y/o imagenológicas según la condición de cada paciente y criterio médico.	Muy bajo	Fuerte a favor	8	8	8	8	8	8
Realizar mamografía 1 vez al año y/o mamografía contralateral.	Moderado	Fuerte a favor	8	8	8	8	8	8
En quienes presenten hallazgos anormales al examen físico y/o pruebas de imagen, el intervalo de tiempo entre las mamografías podría reducirse.	Moderado	Fuerte a favor	8	8	8	9	8	8.2
En casos seleccionados (pacientes jóvenes, pacientes con "mama densa" o con predisposición familiar y/o genética), se puede considerar ecografía con o sin resonancia magnética de mamas.	Moderado	Fuerte a favor	8	8	8	9	8	8.2
No indicar estudios de imagen de la mama reconstruida	PBP			6	8	9	8	7.75

En quienes reciben tamoxifeno y tienen útero, realizar ecografía transvaginal y/o evaluación por ginecología 1 vez al año.	Muy Baja	Condicional a favor	8	8	8	8	8	8
En quienes reciben inhibidores de aromatasa o con supresión de la función ovárica, se debe monitorizar la densidad ósea de manera periódica.	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4
Realizar una evaluación basal de la densidad mineral ósea previa al tratamiento con Inhibidores de aromatasa.	PBP		8	9	8	9	9	8.6
En pacientes premenopaúsicas o perimenopausicas, que despues del tratamiento presentan amenorrea y que inician terapia endocrina, realizar monitoreo periódico, cada 3 a 6 meses, del perfil hormonal (estradiol, FSH y LH).	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4
En pacientes postmenopaúsicas (natural o inducida) quienes reciben inhibidores de aromatasa, el uso de bifosfonatos (orales o endovenosos) o denosumab es aceptable para mejorar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas. La duración óptima de esta terapia aún no está establecida.	Moderada	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4
Actividad física, dieta saludable, limitar la ingesta de alcohol, y mantener un peso adecuado (IMC 20-25).	Moderada	Fuerte a favor	8	8	8	9	9	8.4
La decisión sobre embarazo se debería considerar luego de 18 meses de finalizada la terapia endocrina.	PBP		7	7	8	9	8	7.8

Para anticoncepción preferir los métodos de barrera, dispositivos intrauterinos u otros.	PBP		8	9	8	8	8	8.2
No usar métodos anticonceptivos hormonales.	PBP		8	8	8	8	8	8
No ofrecer TRH. Sin embargo, considere ofrecer tratamiento sintomático	PBP		8	9	8	8	8	8.2
V. REHABILITACIÓN								
Complicaciones después del tratamiento								
35. En pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadios clínico I y II, ¿que consideraciones hay que tener despues del tratamiento para tratar o evitar complicaciones?								
Para pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II es importante brindar consejería durante todo su proceso de atención	PBP		8	9	8	9	9	8.6
Para pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se recomienda detener la terapia de reemplazo hormonal sistémico (TRH).	Alta	Fuerte a favor	8	9	8	9	8	8.4
Para mujeres con síntomas de la menopausia y antecedentes de cáncer de mama no se recomienda ofrecer TRH (incluida la combinación de estrógenos y progestágenos) de forma rutinaria. En circunstancias excepcionales, ofrezca HRT a mujeres con síntomas menopáusicos intolerables y con	Alta	Fuerte en contra	8	8	8	8	8	8

las que se hayan discutido los riesgos asociados.								
Para pacientes que son diagnósticadas con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II se sugiere administrar antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para aliviar los síntomas de la menopausia, particularmente sofocos, excepto para aquellas que toman tamoxifeno.	Moderada	Condicional a favor	7	8	7	7	6	7

Nota: El consenso para la validación se alcanzó con un puntaje mayor a 6. Se tomaron en cuenta las observaciones realizadas para modificar las recomendaciones según el consenso del Grupo Elaborador de la Guía.

ANEXO 13. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

INSTRUMENTO AGREE II

Guía #1: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

Guía #2: Breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline 2019

Guía #3: Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico de Cancer de Mama

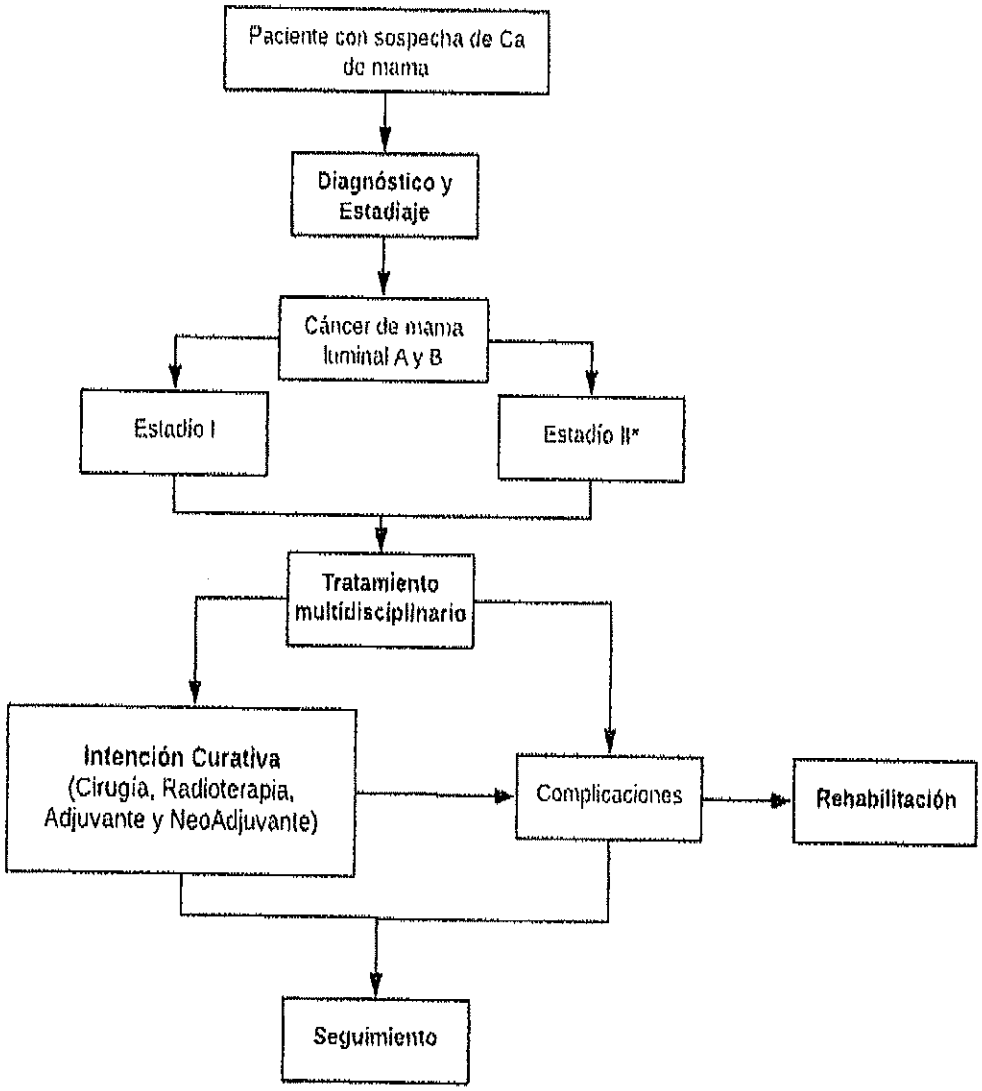
N° de evaluadores: 2

SECCIÓN	Guía #1		Guía #2		Guía #3	
	PUNTAJE FINAL	%	PUNTAJE FINAL	%	PUNTAJE FINAL	%
I. Alcance y Objetivo						
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	11	92%	14	97%	11	78%
2. La(s) pregunta(s) de salud cubierta(s) por la guía está(n) específicamente descrita(s).	14		14		13	
3. La población (pacientes, público, etc.) a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.	14		13		10	
Puntaje	39		41		34	
II. Participación de los implicados						
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	12	83%	14	94%	10	56%
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	12		14		8	
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	12		12		8	
Puntaje	36		40		26	
III. Rigor en la elaboración						
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	14	92%	12	84%	7	64%
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	13		13		7	
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	13		11		10	
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	14		14		9	

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	13		14		13	
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	14		13		13	
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	10		11		11	
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	13		9		7	
Puntaje	104		97		77	
IV. Claridad de presentación						
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	14		14		12	
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	11	92%	14	100%	9	67%
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	14		14		9	
Puntaje	39		42		30	
V. Aplicabilidad						
18. La guía describe los facilitadores y las barreras para su aplicación.	10		13		7	
19. La guía proporciona consejos y / o herramientas sobre cómo las recomendaciones se pueden poner en práctica.	11		11		10	
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	14	81%	12	81%	10	54%
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	12		11		7	
Puntaje	47		47		34	
VI. Independencia editorial						
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	8		12		9	
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	14	75%	14	92%	9	58%
Puntaje	22		26		18	

GUÍA	#1	#2	#3
1. Puntúe la calidad global de la guía entre 1 (La calidad más baja posible) a 7 (La calidad más alta posible).	6	7	6
2. ¿Recomendaría esta guía para su uso en la práctica?			
Si	X	X	X
Si, con modificaciones			
No			

ANEXO 14. FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA



**Incluyendo a T1N1, T2N0, T2N1, T3N0, T3N1 (G1 o G2)*

ANEXO 15. INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

Tipo	Fase	Denominación del indicador	Definición/Objetivo	Operacionalización	Fuente de verificación	Meta programada	Responsable
Estructura	Planificación	Conformación del equipo de implementación	Medir la conformación del equipo de implementación de acuerdo a las recomendaciones del presente documento	(N° Equipos de implementación conformados x 100) / N° de GPCs a implementar	Acta de conformación	100%	Responsable de la implementación
		Elaboración del plan de implementación específico para la GPC de CaP	Medir la elaboración del plan de implementación para la GPC de de CaP	(N° Equipos de planes de implementación aprobados x 100) / N° de GPCs a implementar	Plan de implementación aprobado	100%	Responsable de la implementación
Proceso	Difusión	Presentación de la GPC de CaP en versión de divulgación externa	Medir la difusión externa de la GPC de CaP mediante su publicación en una revista científica	(N° Artículos basados en la GPC publicada x 100) / N° de GPCs a implementar	Revista académica o científica donde se publique la GPC	100%	Equipo de implementación
	Diseminación	Elaboración de la versión ultracorta de la GPC de CaP	Medir la elaboración de la versión ultracorta de la GPC de CaP para su diseminación	(N° versiones ultracortas elaboradas x 100) / N° de GPCs a implementar	Resolución de aprobación de la versión ultracorta	100%	Equipo de implementación
		Formación y capacitación	Medir las actividades de formación y capacitación dirigidas al grupo de profesionales en la salud usuarios de la GPC de CaP	(N° de jornadas de formación y capacitación realizadas para la diseminación de la GPC x 100) / N° de jornadas de formación y capacitación programadas	Informes de Actividades	50%	Coordinador asistencial
	Cumplimiento	Elaboración del instrumento de adherencia	Medir la elaboración del instrumento de adherencia	(N° instrumentos de adherencia según etapa clínica de las GPC a implementar elaboradas x 100) / N° de instrumentos de adherencia según etapa clínica de la GPC programadas	Plan de implementación específico de la GPC	50%	Coordinador metodológico
		Diseminación del instrumento de adherencia	Medir las actividades de diseminación del instrumento de adherencia hacia el grupo de profesionales en la salud usuarios de la GPC de CaP	(N° de actividades de diseminación del instrumento de adherencia x 100) / N° de actividades de diseminación programadas	Informe de actividades	50%	Coordinador asistencial
Resultado	Evaluación	Autoevaluación	Evaluación del porcentaje de cumplimiento del instrumento de adherencia por los departamentos/servicios involucrados	N° de recomendaciones cumplidas del instrumento de adherencia (check list) de la GPC x 100 / N° total de recomendaciones del instrumento de adherencia (check list) de la GPC del INEN	Historias clínicas	50%	Coordinador asistencial
		Evaluación por médicos auditores	Evaluación del porcentaje de cumplimiento del instrumento de adherencia por los médicos auditores	N° de recomendaciones cumplidas del instrumento de adherencia (check list) de la GPC x 100 / N° total de recomendaciones del instrumento de adherencia (check list) de la GPC del INEN	Historias clínicas	80%	Médicos auditores
		Replanificación de estrategias de intervención	Evalua la identificación de nuevas estrategias de intervención para la mejora del plan de implementación de la GPC	(N° informes de evaluación de las GPC a implementar elaboradas x 100) / N° de planes de implementación de GPC programadas	Informe de actividades	100%	Equipo de implementación

Nota: Se elaborarán indicadores específicos mediante un plan específico de evaluación e implementación de la presente GPC siguiendo este marco de elaboración de indicadores de estructura, proceso y resultados. Todos los indicadores se elaborarán desde la presente GPC.

ANEXO 16: RESULTADOS DE LA REVISIÓN EXTERNA METODOLÓGICA CON EL INSTRUMENTO AGREE II.

Total # of Appraisers	Appraiser		
2	Dr. Wilfor Aguirre Quispe	Dr. Victor Velásquez-Rimachi	
Nombre de la GPC:			
Domain 1 - Scope and Purpose			
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7	5	12
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	7	7	14
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	5	12
	21	19	40
			94%
Domain 2 - Stakeholder Involvement			
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	6	4	10
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	6	6	12
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	7	7	14
	19	17	36
			83%
Domain 3 - Rigour of Development			
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	7	7	14
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	7	6	13
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	6	5	11
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	7	7	14
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	6	6	12

Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	6	6	12
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	7	5	12
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	4	4	8
	50	46	**96**
			83%
Domain 4 - Clarity of Presentation			
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	7	7	14
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	6	12
Q17 - Key recommendations are easily identifiable	7	6	13
	20	19	**39**
			92%
Domain 5 - Applicability			
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	5	5	10
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	5	4	9
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	6	4	10
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	7	5	12
	23	18	**41**
			69%
Domain 6 - Editorial Independence			
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7	5	12
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7	14

	14	12	26
			92%
Overall Guideline Assessment			
1. Rate the overall quality of this guideline. *Scoring: 1(Least Quality) - 7(Highest Quality)*	6	6	
2. I would recommend this guideline for use. *Scoring: "Yes", "Yes, with modifications", "No"*	SI	SI	

X. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 01. Criterios para test de genes de susceptibilidad de alta penetrancia para cáncer de mama y/u ovario (incluye BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53, entre otros)

Se indica test genético en los siguientes escenarios:

1. Individuos con un familiar de sangre que tiene un gen de susceptibilidad de variante patogénica conocida.
2. Individuos que cumplen los criterios (mencionados abajo) pero con tests limitados previos negativos
3. Historia personal de cáncer:
   - Cáncer de mama con al menos uno de los siguientes:
     - Diagnosticado a la edad ≤ 45 años y, o
     - Diagnosticado a la edad entre 46-50 años con:
       - Una historia familiar limitada o desconocida, o
       - Un cáncer de mama secundario diagnosticado a cualquier edad, o
       - ≥ 1 familiar de sangre cercano con cáncer de mama, ovario, páncreas o cáncer de próstata a cualquier edad
     - Diagnosticado a la edad ≤ 60 años y con cáncer de mama triple negativo
     - Diagnosticado a cualquier edad con:
       - Ancestria judío Ashkenazi, o
       - 1 familiar de sangre cercano con cáncer de mama a la edad ≤ 50 años y/o ovario, páncreas, cáncer de próstata a cualquier edad (histología intraductal, cribiforme, o grupo de riesgo alto/muy alto), o
       - ≥ 3 diagnósticos de cáncer de mama en el paciente y/o familiares cercanos
     - Diagnóstico de cáncer de mama en varón a cualquier edad
   - Cáncer de ovario exocrino a cualquier dad
   - Cáncer de próstata a cualquier edad con:
     - Metastásico, con histología intraductal/cribiforme, o de grupo de riesgo alto/muy alto
   - Una mutación identificada en un test genético, si además ha sido identificado en línea germinal
   - Un individuo con criterios para test de síndrome Li-Fraumeni (LFS) o con criterios para test de síndrome de Cowden
   - Para ayudar a decisiones de terapia sistémica, como los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo.
4. Historia familiar de cáncer:
   - Un individuo afectado o no con un familiar de sangre de primer o segundo grado que cumple los siguientes criterios mencionados abajo (excepto aquellos individuos que cumplen el criterio solo para decisión de tratamiento)
     - Si el familiar afectado tiene cáncer de páncreas o próstata (metastásico, intraductal/cribiforme, o grupo de riesgo alto/muy alto), sólo se debe ofrecer test a los familiares de primer grado excepto si está indicado a otros familiares basado en historia familiar adicional.
   - Un individuo afectado o no quien no cumple los criterios mencionados arriba, pero que tienen una probabilidad > 5% de tener una variante patogénica BRCA1/2 basados en modelos de probabilidad (Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)

Fuente: NCCN Guidelines. Genetic/Familial Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2021 November 20, 2020. (244)

Tabla 02. Puntuación de Allred*

Células positivas, %	Proporción del Score	Intensidad	Intensidad del Score
0	0	Ninguna	0
<1	1	Débil	1
1-10	2	Intermedia	2
11-33	3	Fuerte	3
34-66	4		
>/=67	5		

*La puntuación de Allred combina el porcentaje de células positivas y la intensidad de la reacción en la muestra. Ambos puntajes se suman para generar un puntaje final con 8 valores posibles: 0 y 2 son negativas, 3-8 son positivas.

Fuente: Qureshi A, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and it's impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. J Pak Med Assoc. 2010 May;60(5):350–3.

Tabla 03. Estadio anatómico*

CUANDO T ES...	Y N ES...	Y M ES...	LUEGO EL GRUPO DE ESTADIAJE ES...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

*Se basa solamente en la extensión anatómica del cáncer definido a través de las categorías T, N y M. Se considera, cuando no se cuenta con biomarcadores.

Fuente: Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. AJCC Cancer Staging Manual. Cham: Springer International Publishing. 2017:589-636.

Tabla 04. Factores clinicopatológicos para la estratificación del riesgo en cáncer de mama

ÍTEM	BAJO	ALTO RIESGO
Tamaño tumoral	T1, T2 *	Mayor o igual a T3
Estatus nodal	N0, Nmic	N+,
Extensión extracapsular	NO	SI
Invasión Linfovascular	NO	SI
Edad	Mayor a 45 años	Menor a 45 años
Estatus hormonal	Post menopáusica	Pre menopáusica
Grado de diferenciación	I	II Y III
Estatus HerN2	Negativo	Positivo
Márgenes quirúrgicos	Libres	Comprometidos
Terapia hormonal adyuvante	Si	No
In situ asocindo	NO	SI
Componente ductal extensive	Ausente	Presente

*Considérese T2 en el grupo de bajo riesgo en pacientes sometidas a mastectomía mientras que si son sometidas a cirugía de conservación pueden ir al grupo de alto riesgo según su tamaño.

Fuente:

Franco P. et al. De-escalation of breast radiotherapy after conserving surgery in low-risk early breast cancer patients. Medical Oncology. 2018;35:62.

Reinert Tomás, de Souza Alessandra Borba Anton, Parisotto Sartori Guilherme, Obst Fernando Mariano, Barrios Carlos Henrique. Highlights of the 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021: customising local and systemic therapies. *Ecancer*, 2021

Tabla 05. Opciones de terapia endocrina (TE) utilizadas en cáncer de mama receptores hormonales (+) /HER2 (-) no metastásico

Agente (terapia endocrina)	Mecanismo de acción	Toxicidades comunes (> 10%)	Toxicidades infrecuentes (≤ 10%)
Tamoxifeno	• Modulador selectivo de receptor de estrógeno. • Inhibición competitiva de la unión del estrógeno al receptor de estrógeno.	• Bochornos (42.9% - 64%) • Descarga vaginal (30%) • Amenorrea (16%) • Cambios en el ciclo menstrual (13%)	• Cáncer de endometrio (< 1%) (incremento de riesgo de 0% - 2.7%, comparado con el grupo control, el riesgo se incrementa con la edad) • Enfermedad tromboembólica (incremento de 2.5% comparado con el grupo control de letrozol) • Oligoamenorrea (9%) • Dolor óseo (6%) • Fatiga (4%) • Edema (4%) • Dolor musculoesquelético (3%)
Inhibidores de aromatasa (letrozol, anastrozol, exemestano)	• Inhiben la conversión de andrógenos a estrógenos	• Bochornos (12% - 37.7%) • Vasodilatación (25% - 36%) • Artralgias o mialgias (comúnmente rigidez/malestar articular) (34.7%, grado ≥ 3: 3.3%) • Fatiga (19%) • Alteraciones del estado de ánimo (19%) • Depresión (13%)	• Fractura patológica relacionada a osteoporosis (10%) (incremento de riesgo de 2.7% comparado con grupo control tamoxifeno, el riesgo se incrementa con la edad) • Dolor de espalda (10%) • Cefalea (10%) • Insomnio (10%) • Xerostomía (6%) • Alteraciones del perfil hepático (hepatitis, incremento de fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubinas, GGTP)
Análogos de GnRH (goserelina, triptorelina, leuprorelina)	• Supresión de niveles séricos de LH y FSH	• Flushing (46% - 96%) • Vaginitis (5% - 75%) • Bochornos (62%) • Disminución de libido (47-61%) • Cambios de humor (60%) • Depresión (54%) • Sudoración (16% - 45%) • Cefalea (32% - 75%)	• Náuseas (9%) • Letargia (8%) • Rash (6%) • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5%) • Insuficiencia cardiaca congestiva (5%) • Enfermedad cerebro vascular (1% - 5%) • Reacción de hipersensibilidad (> 1%)

Fuentes: Waks A, Winer EP. Breast cancer treatment. A review. JAMA, 2019;321(3): 288-300
FDA label. Food and Drug Administration

Tabla 06. Regímenes de terapia neo/adyuvante en cáncer de mama HER2(-)

Regímenes preferidos	Jerarquización de la evidencia de las GPC
AC a dosis densa (ddAC) seguido de paclitaxel cada 2 semanas • A: 60 mg/m² EV día 1 + C: 600 mg/m² EV día 1 cada 14 días por 4 ciclos [a]; seguido de: • Paclitaxel 175 mg/m² EV día 1, cada 14 días por 4 ciclos [a]	2A, NCCN 1A, ESMO
AC a dosis densa (ddAC) seguido de paclitaxel semanal [a] • A: 60 mg/m² EV día 1 + C: 600 mg/m² EV día 1, cada 14 días por 4 ciclos [a]; seguido de: • Paclitaxel 80 mg/m² EV semanal por 12 semanas	2A, NCCN 1A, ESMO
TC (docetaxel/ciclofosfamida) [a] • Docetaxel (T): 75 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida (C): 600 mg/m² EV día 1 Ciclo cada 21 días por 4 ciclos [a]	2A, NCCN 1A, ESMO
Olaparib (si mutaciones germinales BRCA 1/2) • Olaparib: 300 mg BID VO diario	2A, NCCN
Otros regímenes recomendados	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
AC seguido de docetaxel cada 3 semanas • A: 60 mg/m² EV día 1 + C 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos; seguido de: • Docetaxel 75 - 100 mg/m² EV día 1, ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	2A, NCCN 1A, ESMO
EC (epirubicina/ciclofosfamida) • Epirubicina 100 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida 830 mg/m² EV día 1, ciclo cada 21 días por 8 ciclos.	2A, NCCN 1A, ESMO
TAC (docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida) • Docetaxel 75 mg/m² EV día 1 • Doxorubicina 50 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida 500 mg/m² EV día 1 Ciclo cada 21 días por 6 ciclos [a]	2A, NCCN
Útiles en ciertas circunstancias	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
AC a dosis densa (ddAC) • A: 60 mg/m² EV día 1 • C 600 mg/m² EV día 1 Ciclo de cada 14 días por 4 ciclos [a]	2A, NCCN 1A, ESMO
AC (cada 3 semanas) • A: 60 mg/m² EV día 1 • C 600 mg/m² EV día 1, ciclo cada 21 días por 4 ciclos	2B, NCCN 1A, ESMO
CMF (ciclofosfamida/metrotexato/fluorouracilo) • Ciclofosfamida 100 mg/m² VO días 1 - 14 • Metrotexato 40 mg/m² EV día 1 y 8 • 5-fluorouracilo 600 mg/m² días 1 y 8, ciclo cada 28 días por 6 ciclos	2A, NCCN IIB, ESMO
AC seguido de paclitaxel semanal • A: 60 mg/m² EV día 1 + C: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos; seguido de: • Paclitaxel 80 mg/m² EV semanal por 12 semanas	2A, NCCN 1A, ESMO

Carboplatino + paclitaxel semanal • Paclitaxel 80 mg/m² EV días 1, 8 y 15 • Carboplatino 6AUC EV día 1 Ciclo cada 21 días por 4 ciclos	2A, NCCN IC, ESMO
Carboplatino + docetaxel • Docetaxel 75 mg/m² EV día 1 • Carboplatino 6AUC EV día 1 Ciclo cada 21 días por 4 - 6 ciclos [a]	2A, NCCN IC, ESMO

Notas:

- Todos los ciclos de estos regímenes deben ser acompañados con factor estimulante de colonias (G-CSF).

***Abreviaturas:** **A**: doxorrubicina; **BID**: dos veces al día, **C**: ciclofosfamida; **T**: docetaxel; **E**: epirubicina; **EV**: endovenoso, **M**: metrotexato; **F**: fluorouracilo, **VO**: vía oral

Fuentes:

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2022 - December 20, 2021

F. Cardoso, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Special Article. Annals of Oncology, 2019, 30: 1194-1220

Tabla 07. Herramientas PREDIT y NPI

HERRAMIENTA PREDICT

1. **¿Solo CDIS o LCIS?** Si/No
2. **Edad en el momento del diagnóstico:**
3. **¿Posmenopáusica?** Si/No/ Desconocido
4. **Estado de RE:** Positivo/Negativo
5. **Estado de HER2:** Positivo/Negativo/Desconocido
6. **Estado de KI-67:** Positivo/Negativo/Desconocido
7. **Tamaño tumoral invasivo (mm)**
8. **Grado tumoral:** 1/2/3
9. **Detectado por:** Tamizaje/Síntomas/Desconocido
10. **Nodos positivos**
11. **Sólo micrometástatasis** (habilitado cuando los nodos positivos son 1.): Si/No/Desconocido

HERRAMIENTA NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX (NPI)

El índice se calcula utilizando la fórmula:

$$NPI = |0{,}2 \times S| + N + G$$

Dónde:

1. S es el tamaño de la lesión índice en centímetros
2. N es el estado del nodo: 0 nodos = 1, 1-3 nodos = 2, >3 nodos = 3
3. G es el grado del tumor: Grado I =1, Grado II =2, Grado III =3

Fuente:

- **PREDICT:** https://breast.predict.nhs.uk/tool
- **NPI:** https://www.evidencio.com/models/show/633

Tabla 08. Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI) score

Patología, status de biomarcadores	RFS		BCSS	
	HR	Puntaje	HR	Puntaje
Tamaño tumoral patológico				
T1/2	-	0	-	0
T3/4	2.8	3	4.4	3
Status nodal				
Negativo	-	0	-	0
Positivo	3,2	3	3.9	3
Niveles de ki67				
0-2.7%	-	0	-	0
> 2.7-7.3%	1.3	1	1.4	1
> 7.3-19.7%	1.7	1	2.0	2
> 19.7-53.1%	2.2	2	2.7	3
> 53.1%	2.9	3	3.6	3
Status RE				
Negativo	2.8	3	7.0	3
Positivo	0	0	-	0

- El score PEPI luego de 4-6 meses de terapia endocrina (TE) neoadyuvante con inhibidores de aromatasa (IA) y otras terapias endocrinas provee una estrategia para identificar tumores endocrinos sensibles vs. resistentes en el escenario temprano.
- El score PEPI de 0 (pT1-T2, N0, tumores con ki67 ≤ 2.7%, RE positivo) identifica pacientes con un muy bajo riesgo de recaída con TE adyuvante sola en los estudios P024 e IMPACT. Estos pacientes tienen un bajo riesgo de recurrencia y la quimioterapia puede ser evitada.
- Un análisis combinado de los estudios P024 y POL mostró que no se observaron recaídas luego de una mediana de seguimiento de 5 años en pacientes con PEPI 0 luego de TE neoadyuvante.

Abreviaturas: BCSS: sobrevida específica por cáncer de mama; HR: hazard ratio; RE: receptor de estrógeno; RFS: sobrevida libre de recurrencia

Fuente: Ellis MJ, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2008