INSTITUTO REGIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
DEL NORTE

Resolución Directoral N° 241-2021-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 27 de Agosto de 2021

VISTO:

El Expediente Administrativo N° 00004768-21 que contiene el Informe N° 228-2021-GR-LL-GGR-GRS-IREN NORTE-DG-DAME, de 18 de Agosto de 2021, procedente de la Jefe del Departamento de Medicina Oncológica de la Dirección de Atención Medica Especializada del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, respecto a la Aprobación para el Uso a Nivel Institucional del Documento Técnico elaborado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN: Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de Mama Metastásico 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° 166-2021-J/INEN, se dispuso aprobar el Documento Técnico: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER DE MAMA METATASICO.

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley N° 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, solicitó la aprobación para el uso institucional del documento técnico descrito en el tercer considerando;

Que, bajo los argumentos expuesto mediante Informe N° 228-2021-GR-LL-GGR-GRS-IREN NORTE-DG-DAME, la Jefe del Departamento de Atención Médica Especializada, eleva propuesta de Documento Técnico del INEN Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de Mama Metastásico, para aprobar el uso en nuestra entidad;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley N° 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional N° 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 N° 2692-2019-GR-LL-PRE, 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: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO.- DISPONER 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
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

Dr. Marco Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR GENERAL
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN-NORTE

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° Dirección de Control del Cáncer GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° DIRECCIÓN DE ATENCIÓN MEDICA ESPECIALIZADA GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

Distribución:

Interesado	(01)
Informática	(01)
Archivo	(01)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS N°.....166 –.....2021 – J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 28 de MAYO del 2021

VISTO:

El Informe N° 000186-2021-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N°000482-2021-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 000041-2021-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Memorando N° 001203-2021-DOM/INEN, de la Dirección del Departamento de Oncología Médica, el Informe N° 000068-2021-UFETS/INEN, de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, el Informe N° 000265-2021-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 000629-2021-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 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 inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, 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 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° 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" tiene como finalidad es 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 cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER DE MAMA METASTÁSICO" ha sido elaborado por el departamento de Oncología Médica, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y Funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 000482-2021-OGPP/INEN de fecha 25 de marzo de 2021, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 000041-2021-OO-OGPP/INEN de fecha 24 de marzo de 2021, mediante el cual la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARO DEL CANCER DE MAMA METASTÁSICO";

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 "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER DE MAMA METASTÁSICO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER DE MAMA METASTÁSICO", este tiene por finalidad, contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC), mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN);

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 y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Dirección de Control del Cáncer, de la Dirección de Medicina, de la Dirección de Cirugía, de la Dirección de Radioterapia, de la 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 el "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER DE MAMA METASTÁSICO", el mismo 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, PUBLIQUESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DIRECCIÓN DE CIRUGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE MAMAS Y TEJIDOS BLANDOS

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE RADIODIAGNÓSTICO

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR
DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA

Lima – Perú
2021

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Francisco Berrospi Espinoza
Director General
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Luis Mas López
Director General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Juan Marquina Díaz
Director General
Dirección de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Fernando Barreda Bolaños
Director Ejecutivo
Departamento de Especialidades Médicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. José Cotrina Concha
Director Ejecutivo
Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Henry Guerra Miller
Director Ejecutivo
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. José Rodríguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Patricia Saavedra Sobrados
Director Ejecutivo
Departamento de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Adela Heredia Zelaya
Director Ejecutivo
Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Iris Villalobos Morante
Coordinadora del Equipo Funcional
Equipo Funcional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Elaborado por:

- **Departamento de Oncología Médica**
  - Dr. Henry Gómez Moreno
  - Dra. Silvia Neciosup Delgado
  - M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
  - M.C. Carlos Castañeda Altamirano
  - M.C. Natalia Valdiviezo Lama
  - M.C. Carlos Munive Huari
  - M.C. Hugo Fuentes Rivera
  - M.C. Bruno Muñante Luna
  - M.C. Zaida Morante Cruz
  - M.C. Guillermo Valencia Mesías
  - M.C. Patricia Rioja Viera
  - M.C. Jorge Laboriano Sánchez
- **Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos**
  - M.C. José Cotrina Concha
  - M.C. Jorge Abugattás Saba
  - M.C. Jorge Dunstan Yataco
  - M.C. José Galarreta Zegarra

- M.C. Miguel de la Cruz Sacasqui
- M.C. Marco Velarde Méndez
- M.C. Martín Falla Jiménez
- M.C. Gabriela Calderón Valencia
- M.C. Sheila Vllchez Santillán
- M.C. Zulma Mendoza Velásquez
- M.C. Miguel Pinillos Portella

➢ **Departamento de Patología**

- M.C. Henry Guerra Miller

➢ **Departamento de Radiodiagnóstico**

- M.C. José Rodríguez Lira

➢ **Departamento de Medicina Nuclear**

- M.C. Patricia Saavedra Sobrados
- Dra. Rossana Morales Guzmán Barrón
- Dr. Luis Araujo Cachay
- M.C. Richard Ledesma Vásquez
- M.C. Tessy Tairo Cerrón
- M.C. Abel Montesinos Meza

➢ **Departamento de Radioterapia**

- M.C. Adela Heredia Zelaya
- M.C. Paola Fuentes Rivera Carmelo
- M.C. Karen Dávila López

➢ **Equipo Funcional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor**

- M.C. Iris Villalobos Morante

Revisión y Validación:

➢ **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**

- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano

➢ **Oficina de Organización**

- Lic. Adm. Angel Ríquez Quispe
- Mg. Christian Pino Melliz

➢ **Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

- M.C. Karina Aliaga Llerena

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
II. FINALIDAD 2
III. OBJETIVOS 2
3.1 OBJETIVO GENERAL 2
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS 2
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
V. BASE LEGAL 2
VI. CONTENIDO 4
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 4
6.2 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR 15
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10 15
6.4 METODOLOGÍA 15
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 20
6.5.1 CRITERIOS GENERALES 20
6.5.2 DEFINICIÓN 21
6.5.3 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA 21
6.5.4 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA 2
6.5.5 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (MBC) 2
6.5.6 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO (ABC) 22
6.5.7 PLAN DE TRABAJO EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (MBC) 23
6.5.8 CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS EN MBC 27
6.5.9 CONSIDERACIONES GENERALES PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO EN MBC 2
6.5.10 CONSIDERACIONES GENERALES PARA QUIMIOTERAPIA EN MBC 29
6.5.11 TRATAMIENTO MÉDICO EN ABC LUMINAL [RH (+) /HER2 (-)] 32
6.5.12 TRATAMIENTO MÉDICO EN ABC HER2 (+) 38
6.5.13 TRATAMIENTO MÉDICO EN ABC TRIPLE NEGATIVO 4
6.5.14 TRATAMIENTO MÉDICO DE ABC HEREDITARIO
6.5.15 MEDICINA DE PRECISIÓN EN ABC
6.5.16 EVALUACIÓN Y MANEJO DE SITIOS METASTÁSICOS EN ABC 48
6.5.17 ABC EN VARONES 53
6.5.18 CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO (LABC) E INFLAMATORIO (IBC) 5
6.5.19 CUIDADOS PALIATIVOS Y DE SOPORTE 5
6.5.20 MANEJO DE TOXICIDADES FARMACOLÓGICAS 58
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 61
6.6.1 DETERMINACIÓN DE INMUNOFENOTIPO EN BIOPSIAS Y DISCORDANCIA ENTRE TUMOR PRIMARIO Y METASTÁSICO 61

6.6.2	TERAPIA LOCAL (CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA) PRIMARIA PARA MBC O RECURRENTE	62
6.6.3	TERAPIA PARA METÁSTASIS ÓSEA	63
6.6.4	CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO LUMINAL [MBC RH (+) /HER2 (-)]	64
6.6.5	CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 (+) [MBC HER2 (+)]	84
6.6.6	CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO (mTNBC)	96
6.6.7	QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN ABC O RECURRENTE	102
6.6.8	TERAPIA SISTÉMICA EN MBC O RECURRENTE CON MUTACIONES GERMINALES BRCA 1/2	111
6.6.9	OTRAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN PACIENTES CON MBC O RECURRENTE	114
6.6.10	CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (CNS)	116
6.6.11	RADIOTERAPIA (RT) EN MBC O RECURRENTE	119
6.6.12	TRATAMIENTO DE ABC EN VARONES	120
6.6.13	CÁNCER DE MAMA OCULTO	120
6.6.14	MEDICINA PERSONALIZADA EN ABC	121
6.6.15	MONITOREO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO	123
6.6.16	NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM)	123
6.6.17	NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES, EVENTOS ADVERSOS, EVENTOS CENTINELAS	123
VII.	RESPONSABILIDADES	123
VIII.	ANEXOS	124
	ANEXO N° 1	
	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS	125
	ANEXO N° 2	
	CLASIFICACIÓN DE TUMORES EPITELIALES DE MAMA – WHO 5TA EDICION 2019	129
	ANEXO N° 3	
	ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN	13
	ANEXO N° 4	
	REGÍMENES DE AGENTES MODIFICADORES ÓSEOS (BMAs) EN CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE	141
	ANEXO N° 5	
	REGÍMENES DE TERAPIA SISTÉMICA PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE RH (+)	142
	ANEXO N° 6	
	REGÍMENES DE TERAPIA SISTÉMICA PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE HER2 (+)	144
	ANEXO N° 7	
	REGÍMENES DE TERAPIA SISTÉMICA PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE HER2 (-)	

ANEXO N° 8

REGÍMENES DE TERAPIA DIRIGIDA ADICIONALES Y ASOCIADOS A TEST DE BIOMARCADORES PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE 151

ANEXO N° 9

MONITOREO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA EN CÁNCER DE MAMA 154

ANEXO N° 10

FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO 157

ANEXO N° 11

FICHA DE REGISTRO DE INCIDENTES Y EVENTOS ADVERSOS 15[illegible]

IX. BIBLIOGRAFÍA 1[illegible]

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (BC) es la neoplasia maligna de mayor incidencia en mujeres en los Estados Unidos, y ocupa el segundo lugar en mortalidad (sólo superada por el cáncer de pulmón). La Sociedad Americana de Oncología calcula que aprox. 279 100 mujeres americanas serán diagnosticadas de BC y 42 690 morirán por la enfermedad en los Estados Unidos el 2020 (1). GLOBOCAN 2018 estimó tasas de incidencia y mortalidad por BC de 46.3 por 100 000 habitantes y 13.0 por 100 000 habitantes, respectivamente, a nivel global (ambos sexos); con una prevalencia, incidencia y mortalidad de 6 875 099 casos, 2 088 849 nuevos casos y 626 679 muertes, respectivamente. Para el año 2040 se ha estimado una incidencia de 3 059 829 nuevos casos y 991 904 muertes, respectivamente (2). En Perú, el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana estimó una incidencia de 6 030 nuevos casos en el periodo 2010 - 2012 y 21 casos en varones, con una tasa de incidencia de 40.9 por 100 000 y una tasa de mortalidad de 10.7 por 100 000 mujeres, representando el 18.3% de todas las neoplasias malignas en mujeres y siendo considerada la primera causa de muerte por cáncer en mujeres (3). Según el Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - INEN, entre los años 2000 - 2017 se han reportado un total de 21 279 casos nuevos de BC (ambos sexos), ocupando el segundo lugar en incidencia (siendo solo superado por el cáncer de cérvix).

En los países occidentales, la mortalidad se ha reducido en los últimos años, debido a la mejoría del tratamiento y detección temprana. Sin embargo, el BC es la segunda neoplasia con mayor mortalidad relacionada con el cáncer alrededor del mundo (4). En el Perú, se ha realizado el Documento Técnico: "Plan Nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú (2017 - 2021)", donde se manifiesta lo siguiente: "el BC representa la segunda neoplasia más frecuente en nuestro país, afecta a la edad adulta y es una causa importante de carga de enfermedad. En los últimos años, se implementaron políticas de prevención y control de cáncer que contribuyeron a mejorar la atención desde el aspecto financiero; sin embargo, el tratamiento de los casos confirmados no se ha descentralizado. A pesar de haber incrementado el equipamiento de mamógrafos a nivel nacional, la cobertura y calidad de tamizaje en mujeres de 50 a 64 años es baja y por lo tanto los casos de BC se diagnostican en etapas avanzadas con pobre sobrevida. Esto genera un mayor impacto económico en los pacientes". Las mayores tasas de mortalidad por BC para el año 2012 se registraron en las regiones de Tumbes, Piura, Lima, Lambayeque, La Libertad y Callao (5).

Esta enfermedad se puede dividir en tres subtipos mayores principales, basado en la presencia o ausencia de marcadores moleculares para receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PgR) y el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2): BC 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 BC. Estos 2 últimos subtipos (HER2 y triple negativo) son considerados de alto riesgo por su naturaleza agresiva y mayor riesgo de recurrencia local y a distancia (6).

Respecto al cáncer de mama metastásico (MBC), es considerada una enfermedad incurable, donde los objetivos principales son prolongar la sobrevida y la paliación de síntomas [mejorar la calidad de vida (QoL)]. La mediana de sobrevida global del cáncer de mama triple negativo metastásico (mTNBC) es aproximadamente 1 año vs. aproximadamente 5 años para los otros 2 subtipos (7).

La elección del tratamiento óptimo en MBC depende de múltiples variables, como el subtipo, condición clínica (performance status), las terapias previas, las preferencias del paciente y disponibilidad de medicamentos. En este escenario, la terapia estándar es el tratamiento sistémico, siendo la cirugía y radioterapia utilizadas en casos seleccionados (básicamente paliación de síntomas). Durante los últimos 20 años, el tratamiento médico oncológico en MBC ha evolucionado notablemente con el desarrollo de terapias especializadas a todos los subtipos específicos, permitiendo el incremento de la sobrevida global (OS) y calidad de vida (QoL) de estos pacientes (7).

El presente Documento Técnico revisa la mejor evidencia científica actualizada disponible para el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico (MBC).

II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC), mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico (MBC)

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Establecer las directrices para el plan de trabajo inicial del cáncer de mama metastásico (MBC).

3.2.2 Instaurar las pautas para el uso de tratamiento médico oncológico especializado (terapia endocrina, terapia dirigida, inmunoterapia, terapia citotóxica, entre otras) en el cáncer de mama metastásico (MBC).

3.2.3 Fortalecer los componentes para la detección de los eventos adversos producidos por el tratamiento médico del paciente con cáncer de mama metastásico (MBC).

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico normativo son de cumplimiento necesario para el personal asistencial que labora en el Departamento de Oncología Médica, Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos, Departamento de Patología, Departamento de Radiodiagnóstico, Departamento de Radioterapia, Departamento de Medicina Nuclear y el Equipo Funcional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.

BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Ley N° 30024, Ley que crea el Registro Nacional de Historias Clínicas Electrónicas y su modificatoria.
- Decreto Legislativo N° 1412, Ley de Gobierno Digital y su modificatoria.

- Decreto Legislativo N° 1490, Decreto Legislativo que fortalece los alcances de Telesalud.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y sus modificatorias.
- Decreto de Urgencia N° 017-2019, que establece medidas para la Cobertura Universal de Salud.
- Resolución Ministerial N° 552-2007/MINSA, que aprueba la NTS N° 057-MINSA/DIGEMID V.01: Norma Técnica de Salud: Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitaria para los Establecimientos del Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 546-2011/MINSA, que aprueba la NTS N° 021-MINSA/DGSP-V.03, Norma Técnica de Salud "Categorías de Establecimientos del Sector Salud", y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 539-2016/MINSA, que aprueba la NTS N° 123-MINSA/DIGEMID V.01 Norma Técnica de Salud que regula las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED", y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA, que aprueba la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica".
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud y sus modificatorias.
- Resolución Ministerial N° 262-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Manejo de pacientes oncológicos en la pandemia por COVID-19.
- Resolución Ministerial N° 351-2020-MINSA, que aprueba la Directiva Sanitaria N° 105-MINSA/2020/DIGEMID: Directiva Sanitaria que dicta Disposiciones y Medidas para la Atención Oportuna y Segura con Medicamentos, otros productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios durante la emergencia sanitaria declarada ante la existencia del COVID-19.
- Resolución Ministerial N° 1003-2020/MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Plan Nacional de Cuidados Integrales del Cáncer (2020-2024).

- Resolución Directoral N° 144-2016-DIGEMID-DG-MINSA, que aprueba los formatos de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los profesionales de la salud.
- Resolución Jefatural N° 230-2012-J/INEN, que aprueba el Manual de Procedimientos para la Preparación y Administración de Quimioterapia y Terapia Biológica en Adultos, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Resolución Jefatural N° 631-2016/IGSS, que aprueba la Directiva Sanitaria N° 005-IGSS/V.1 "Sistema de Registro y Notificación de Incidentes, Eventos Adversos y Eventos Centinelas".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-I/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".
- Resolución Jefatural N° 020-2020-J/INEN, crean la "Unidad Funcional de Tecnologías Sanitarias" en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, dependiente temporalmente de la Jefatura Institucional.
- Resolución Jefatural N° 079-2020-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2020-INEN/DIMED "Lineamientos para el uso de medicamentos antineoplásicos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

5-FU	5-fluorouracilo
^{18}F-FDG	Flúor 18-fluoro-2-deoxyglucosa
^{18}F-NaF	Flúor 18-fluoruro de sodio
ABC	Advanced Breast Cancer (cáncer de mama avanzado, siglas en inglés)
ABEMA	Abemaciclib
AC	Adriamicina/Ciclofosfamida
ADC	Conjugado anticuerpo-fármaco
AEs	Eventos adversos
AI	Inhibidores de aromatasa
AJCC	American Joint Commission of Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Área bajo la curva
BBB	Barrera hematoencefálica (siglas en inglés)
BC	Breast Cancer (cáncer de mama, siglas en inglés)

BCS	Cirugía conservadora de la mama (siglas en inglés)
BID	Dos veces al día
BM	Brain Metastases (metástasis cerebral, siglas en inglés)
BMAs	Agentes modificadores óseos (Bone-modifying agents, siglas en inglés)
CAP	College of American Pathologists
CAR	Chimeric antigen receptor
CBR	Tasa de beneficio clínico
CDK 4/6	Quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6
CDKi 4/6	Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CIPN	Neuropatía periférica inducida por quimioterapia
ChT	Quimioterapia
CM	Ciclofosfamida-Metrotexato
CMF	Ciclofosfamida-Metrotexato-Fluorouracilo
CNS	Central nervous system (sistema nervioso central, siglas en inglés)
CPS	Combined positive score
CR	Respuesta completa
CSF	Líquido cefalorraquídeo
CT	Tomografía computarizada
CTC	Células circulantes del tumor
ctDNA	DNA circulante del tumor
DFI	Intervalo libre de enfermedad
DOR	Duración de respuesta
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
dMMR	Reparación deficiente del emparejamiento del DNA (Deficient Mismatch Repair, siglas en inglés)
DT	Documento Técnico

EC	Epirubicina/Ciclofosfamida
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ER	Receptor de estrógeno
ER low positive	Receptor de estrógeno débilmente positivo
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESMO-MBCS score	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
ET	Terapia endocrina
EV	Endovenoso
FA	Fosfatasa alcalina
FDA	United States Food and Drug Administration
FISH	Hibridación fluorescente in situ
FSH	Hormona foliculoestimulante
gBRCAm	Mutación BCRA de línea germinal
G-CSF	Factor estimulante de colonias granulocito
GPA	Graded Prognostic Assessment
GPC	Guía de Práctica Clínica
GT	Gemcitabina/Paclitaxel
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HFS	Síndrome mano-pie
HR	Hazard Ratio
IBC	Cáncer de mama inflamatorio
ICIs	Inhibidores de punto de control
IHC	Inmunohistoquímica

ILD	Intersticial lung disease (enfermedad pulmonar intersticial, siglas en inglés)
IM	Intramuscular
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
ISH	Hibridación in situ
ITT	Intención a tratar
IVPac	Paclitaxel endovenoso
JCO	Journal of Clinical Oncology
Ki67	Antigen ki67 (nuclear protein)
KPS	Karnofsky Performance Status
LABC	Cáncer de mama localmente avanzado (siglas en inglés)
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Hormona liberadora de hormona luteinizante
LMD	Metástasis leptomenIngea
MASC	Carcinoma secretor análogo mamario de la glándula salival
MBC	Metastatic Breast Cancer (cáncer de mama metastásico, siglas en inglés)
MRI	Imagen de resonancia magnética (siglas en inglés)
MSI-H	Microsatellite Instability High (alta inestabilidad de microsatélites, siglas en inglés)
mTNBC	Cáncer de mama triple negativo metastásico
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
n/a	No aplicable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-generation sequencing
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIP	Neumonitis no infecciosa
NSAI	Inhibidor de aromatasa no esteroideo
NTRK	Neurotrophic tyrosine kinase

OFA	Ablación de la función ovárica (siglas en inglés)
OFS	Supresión de la función ovárica (siglas en inglés)
ONJ	Osteonecrosis mandibular
oPac	Paclitaxel oral
OR	Odds ratio
ORR	Tasa de respuesta objetiva
OS	Sobrevida global
PALBO	Palbociclib
PARP	Poly adenosine diphosphate ribose polymerase
PARPis	Inhibidores PARP
PBO	Placebo
pCR	Respuesta patológica completa
PD	Progresión de enfermedad
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
Pembro	Pembrolizumab
PET/CT	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada
PgR	Receptor de progesterona
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PFS	Sobrevida libre de progresión
PFS2	Sobrevida libre de progresión 2
PR	Respuesta parcial
PS	Performance status
Q3W/Q4W/ Q12W	Cada 3 semanas/cada 4 semanas/cada 12 semanas
qPCR	Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa
QID	Cuatro veces al día
QoL	Calidad de vida

RAM	Reacción adversa a medicamento
RB	Proteína del retinoblastoma
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RH	Receptores hormonales
RIB	Ribociclib
RT	Radioterapia
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SAI	Inhibidor de aromatasa esteroideo
SBUs	Centros/unidades/servicios de mama especializados
SC	Subcutáneo
SD	Enfermedad estable
SERDs	Downergulators selectivos de receptor de estrógeno
SERMs	Moduladores selectivos de receptor de estrógeno
SBRT	Radioterapia estereotáctica corporal
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SLNB	Biopsia de ganglio centinela
SoC	Estándar de cuidado (standard of care, siglas en inglés)
SREs	Eventos esqueléticos relacionados
SRS	Radiocirugía estereotáctica
SRT	Radioterapia estereotáctica fraccionada
T-DM1	Ado-Trastuzumab emtansina
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TGO	Transaminasa glutámico-oxalacética
TGP	Transaminasa glutámico-pirúvica
TKIs	Inhibidores de tirosinkinasa
TMB	Tumor mutational burden
TMB-H	Tumor mutational burden-high

TNBC	Cáncer de mama triple negativo
TNM	Tumor, Node, Metastases
TPC	Tratamiento a elección del investigador (treatment of physician's choice, siglas en inglés)
TRK	Tropomyosin receptor kinase
TRKi	Inhibidor TRK
TTP	Tiempo a la progresión
ULN	Límite superior normal (upper limit normal, siglas en inglés)
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VO	Vía oral
WBRT	Radioterapia holocraneal
WHO	Organización mundial de la salud (siglas en inglés)

6.1.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
ABC (cáncer de mama avanzado) (1)	Comprende los términos cáncer de mama localmente avanzado (LABC) y cáncer de mama metastásico (MBC).
Amplificación del HER2 (2)	Validado por una prueba de ISH: • Grupo 1: Ratio HER2/CEP17 ratio ≥2.0 y número de copias promedio HER2 ≥4.0 signals/cell. • Grupo 2: Ratio HER2/CEP17 ratio ≥2.0 y número de copias promedio HER2 <4.0 signals/cell y IHC 3+. • Grupo 3: Ratio HER2/CEP17 ratio <2.0 y número de copias promedio HER2 ≥6.0 signals/cell y IHC 2+ o 3+. • Grupo 4: Ratio HER2/CEP17 ratio <2.0 y número de copias promedio HER2 ≥4.0 y <6 signals/cell y IHC 3+.
Antiestrógenos (terapia endocrina que afecta al receptor de estrógeno) (1)	Existen 3 tipos de antiestrógenos: 1. Moduladores selectivos de receptor de estrógeno (SERMs): tamoxifeno. 2. Degradadores (downregulators) selectivos de receptor de estrógeno (SERDs): fulvestrant. 3. Inhibidores de aromatasa (AI): letrozol, anastrozol, exemestano.
Calidad de vida (QoL) (4)	El disfrute general de la vida. Los ensayos clínicos miden aspectos de la sensación de bienestar y la capacidad del individuo para realizar actividades de la vida diaria.

Cáncer de mama inflamatorio (IBC) [5]	Síndrome clínico en pacientes con BC invasivo que se caracteriza por eritema y edema (piel de naranja) de 1/3 o más de la piel de la mama. El diagnóstico diferencial incluye celulitis de mama o mastitis. Desde el punto de vista patológico, el tumor suele estar presente en los linfáticos dérmicos de la piel, pero la afectación linfática dérmica no es necesaria ni suficiente por sí sola para el diagnóstico de IBC. De acuerdo con AJCC 7ma edición, IBC puede ser clasificado como EC IIIB, IIC o IV, dependiendo del grado de compromiso ganglionar o metástasis. El tumor primario (T) en IBC es clasificado como T4d. A pesar que IBC es una subcategoría de LABC, es una entidad clínico-patológica distinta y muy agresiva. Tiene una alta probabilidad de diseminación metastásica y pronóstico desfavorable. El tratamiento de pacientes con IBC no metastásico incluye la combinación de terapia sistémica preoperatoria, seguido de cirugía y radioterapia. Los pacientes con IBC EC IV o recurrente son tratados de acuerdo a los principios de ABC.
Crisis visceral [1]	Una disfunción orgánica severa, evaluada por signos y síntomas, exámenes de laboratorio, y rápida progresión de la enfermedad. La crisis visceral no es la sola presencia de metástasis viscerales, pero implica un importante compromiso orgánico que lleva a una indicación clínica para una terapia más rápida y eficaz. Se estima que esta situación ocurrirá solo en el 10 - 15% de los casos de ABC en primera línea y requiere el uso de la terapia más rápida y eficaz, que no es necesariamente quimioterapia (ChT) en todos los casos. Ejemplos: • Crisis visceral hepática: incremento rápido de bilirrubinas > 1.5 x ULN en ausencia de síndrome de Gilbert u obstrucción del tracto biliar. • Crisis visceral pulmonar: incremento rápido de disnea al reposo, que no se alivia con drenaje de derrame pleural. Una situación más subjetiva y difícil de definir es la "crisis visceral inminente" donde los criterios para crisis visceral aún no se cumplen; sin embargo, sin medidas rápidas y eficaces, es previsto que suceda. Un ejemplo es cuando más del 70% del hígado está ocupado por metástasis, las enzimas hepáticas se alteran, pero las bilirrubinas siguen en valores normales. En este tipo de situación, también se recomienda el uso de una terapia más rápida y eficaz.
Enfermedad oligometastásica [1]	Bajo volumen de enfermedad metastásica con un número y tamaño limitado de lesiones metastásicas (hasta 5 y no necesariamente en el mismo órgano), potencialmente abordable para tratamiento local, con el objetivo de alcanzar un status de remisión completa.

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 [8,9]	Herramienta dinámica para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer. Su importancia radica en facilitar una mejor toma de decisiones sobre el valor de los medicamentos, promoviendo la accesibilidad y reduciendo la inequidad del acceso a tratamientos oncológicos de alto costo. El score de manera general se divide en: • Intención curativa: A, B, C. • Intención no curativa: 1, 2, 3, 4, 5 (donde los grados 4 y 5 representan un nivel alto de beneficio clínico comprobado).
Eventos esqueléticos relacionados (SREs) [5]	Definidos como fracturas patológicas, compresión de médula espinal, hipercalcemia maligna o la necesidad de radioterapia o cirugía al hueso.
Intervalo libre de enfermedad (DFI)	Intervalo de tiempo desde la finalización de quimioterapia hasta el diagnóstico de recurrencia.
LABC (cáncer de mama localmente avanzado) [1]	Término que comprende al BC inoperable u operable sólo con mastectomía a la presentación inicial. Incluye: • Tumores T 3-4 con cualquier N (desde EC IIB T3N0 a EC III) o • Cualquier T con N2-N3 El término LABC incluye al cáncer de mama inflamatorio (IBC) y a los pacientes que son técnicamente operables, pero tienen un tumor primario > 5 cm. Clásicamente se definía a LABC como EC IIIB, IIIC (IBC se define como T4d) Las GPC NCCN describen como LABC a los pacientes T3 N1-N3M0, y LABC operables a los T3N1M0.
Menopausia [5]	Los ensayos clínicos han utilizado varias definiciones de menopausia. Se define como el cese permanente de menstruación, y el término utilizado en BC incluye un descenso en la síntesis de estrógeno por el ovario. Los criterios para determinar menopausia incluyen algunos de los siguientes: • Ooforectomía bilateral previa • Edad ≥ 60 años • Edad < 60 años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno, o supresión ovárica y FSH y estradiol en rangos postmenopáusicos. • Si toma tamoxifeno o toremifeno, edad < 60 años, y FSH y estradiol en rangos postmenopáusicos. No es posible asignar un status menopáusico en pacientes que reciben agonistas o antagonistas LHRH. En pacientes premenopáusicas que se encuentran en ChT adyuvante, la amenorrea no es un indicador confiable de status menopáusico, ya que la función ovárica puede estar intacta o reanudarse a pesar de anovulación/amenorrea luego de ChT. Para pacientes con amenorrea inducida por fármacos

	ooforectomía, se recomienda una evaluación seriada de FSH y/o estradiol para asegurar el status postmenopáusico.
Pacientes con múltiples condiciones crónicas [1]	Pacientes con comorbilidades adicionales (ejemplo: enfermedad cardiovascular, disfunción renal o hepática, enfermedades autoinmunes) que dificultan las posibles extrapolaciones para elaborar recomendaciones.
Receptor de estrógeno (ER) positivo [6]	Muestra tumoral con tinción positiva para receptor de estrógeno ≥1% (1% - 100%) en los núcleos celulares.
Receptor de estrógeno débilmente positivo (ER low positive) [6]	Muestra tumoral con tinción positiva para receptor de estrógeno de 1 – 10% en núcleos celulares. Según CAP 2020, se sugiere reportar con un comentario o recomendación: "Existe data limitada en el beneficio global de la terapia endocrina para pacientes con ER low positive. La data sugiere que los cánceres con este resultado son heterogéneos en biología y comportamiento y generalmente tienen perfiles de expresión génica más similares a cánceres con ER negativo".
Receptor de estrógeno (ER) negativo [6]	Muestra tumoral con tinción positiva para receptor de estrógeno < 1% o 0% en núcleos celulares.
Receptor de progesterona (PgR) positivo [6]	Muestra tumoral con tinción positiva para receptor de progesterona ≥ 1% (1% - 100%) en núcleos celulares. Es usado como factor pronóstico en el escenario de un BC ER (+).
Resistencia endocrina primaria [1]	Recaída durante los 2 primeros años de terapia endocrina (ET) adyuvante, o progresión de enfermedad (PD) dentro de los 6 primeros meses de ET de primera línea para ABC mientras está en ET.
Resistencia endocrina secundaria [1]	Recaída mientras está en ET adyuvante pero después de los primeros 2 años, o recaída dentro de los 12 meses de completar ET adyuvante, o PD ≥ 6 meses después de iniciar ET para ABC, mientras está en ET.
Sobreexpresión del HER2 [2]	Resultado de inmunohistoquímica (IHC) 3+. Si el resultado es 2+ (equívoco), se debe realizar recuento con ISH (hibridación in situ) según el test HER2/neu.
Sobrevida global (OS) [4]	Periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
Sobrevida libre de progresión (PFS) [4]	Periodo de tiempo desde la randomización (o administración de primer fármaco) hasta uno de los siguientes eventos: • Progresión radiológica confirmada (ejm: fecha de imagen) de la enfermedad avanzada.

	• Muerte por cualquier causa (menos preferible de evaluar).
Sobrevida libre de progresión 2 (PFS2) [7]	Periodo de tiempo desde la randomización hasta la primera progresión de enfermedad documentada cuando el paciente se encuentra recibiendo terapia de segunda línea, o muerte por cualquier causa (cualquiera ocurra primera).
Supresión de la función ovárica (OFS) adecuada en el contexto de cáncer de mama avanzado (ABC) [1,5]	Se puede obtener una OFS adecuada en pacientes premenopáusicas con ABC con receptor estrógeno (RE) positivo a través de ooforectomía bilateral, uso continuo de agonistas LHRH o ablación de la función ovárica (OFA) a través de radioterapia pélvica (este último no es siempre efectivo y por lo tanto es la opción menos preferida). • Si se usa un agonista LHRH, debe ser usado en un intervalo de cada 4 semanas (Q4W) para garantizar una OFS óptima. • La eficacia de la OFS debe ser confirmada inicialmente con evaluaciones seriadas de estradiol sérico (+/- LH y FSH), incluso en presencia de amenorrea, y especialmente si se administra un inhibidor de aromatasa (AI). • Como todas las intervenciones endocrinas para pacientes premenopáusicas con ABC requieren una OFS indefinida, la elección de un método sobre otro requiere un balance entre el deseo de fertilidad del paciente, y la comodidad ante el uso de inyecciones frecuentes durante un largo periodo de tiempo, el riesgo de una inadecuada supresión de niveles estrogénicos, y el costo.
Tasa de beneficio clínico (CBR) [3]	La suma de la tasa de respuesta objetiva (ORR) [respuesta completa (CR) + parcial (PR) + enfermedad estable (SD) con duración ≥ 6 meses (24 semanas) a partir de una determinada terapia] en el contexto de enfermedad avanzada.
Tasa de respuesta objetiva (ORR) [4]	Porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después de un tratamiento. Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento. Es la suma de respuesta completa (CR) y respuesta parcial (PR).
Terapia de mantenimiento (en el contexto de ABC) [1]	Se refiere a la continuación de terapia anti-HER2 y/o ET luego de la discontinuación de quimioterapia (ChT).

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)†. 2020
2. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. 2018

3. Turner NC, Ro J, André F, et at. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Engl J Med 2015; 373:209-219.
4. NCI Dictionary of Cancer Terms from NIH (National Cancer Institute). 2021
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Breast Cancer. V1.2021 - January 15, 2021
6. Allison K, Hammond ME, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. 2020.
7. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-316
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Annals of Oncology, 2015.
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Annals of Oncology, 2017.

6.2 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico (MBC).

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10

CÁNCER DE MAMA	
CÓDIGO CIE-10	**NOMBRES DE NEOPLASIAS**
C50	Neoplasias malignas de mama
C50.0	Neoplasia maligna de pezón y areola
C50.1	Neoplasia maligna de porción central de mama
C50.2	Neoplasia maligna de cuadrante superior interno de mama
C50.3	Neoplasia maligna de cuadrante inferior interno de mama
C50.4	Neoplasia maligna de cuadrante superior externo de mama
C50.5	Neoplasia maligna de cuadrante inferior externo de mama
C50.6	Neoplasia maligna de cola axilar de mama
C50.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de mama
C50.9	Neoplasia maligna de localización no especificada de mama

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 DE LA ELABORACIÓN

a) Las directrices del tratamiento médico oncológico especializado citotóxico se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales y locales: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (8), European Society for Medical Oncology (ESMO) (9), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (10), American Society of Clinical

Oncology (ASCO) (11), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (12) y Guía de Práctica Clínica (GPC) cáncer de mama - INEN (2013) (13).

b) La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada **(Anexo N° 1).**

c) La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros **(Tabla N° 1)**. Se cuenta con la última versión 6.2020 (setiembre 2020) hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN)**, según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

d) European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos **(Tabla N° 2)**. Se ha publicado el consenso ABC 5 (setiembre 2020) con recomendaciones de manejo sobre cáncer de mama avanzado. Además, se ha publicado una GPC "Bone health in cancer" (diciembre 2020) donde se hace mención a la terapia con agentes modificadores óseos (BMAs). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(IA, ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO.

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.

V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancia, fuertemente recomendado.
B	Fuerte o moderada evidencia de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado.
E	Fuerte evidencia en contra de la eficacia o de resultados adversos, no recomendado.

e) National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones según el año de publicación de esta manera: **(2020, NICE)**, según corresponda.

f) American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha elaborado varias GPC para BC. Se incluyen aquellas sobre manejo en el escenario metastásico. Se realizará una descripción narrativa de las recomendaciones, mencionando la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación, de la siguiente manera: **(Alta/Fuerte, ASCO)**, según corresponda.

Tabla N° 3: Jerarquización de la evidencia de ASCO

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de los beneficios y daños) y que es muy poco probable que una mayor investigación cambie la magnitud o dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza intermedia de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o dirección de este efecto neto.
Insuficiente	La evidencia es insuficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
Fuerte	Existe una gran confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en: a) pruebas sólidas de un verdadero efecto neto (por ejemplo: los beneficios superan a los daños); b) resultados consistentes, con excepciones menores o nulas; c) preocupaciones menores o ninguna sobre la calidad del estudio; y/o d) el alcance del acuerdo entre los panelistas. Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión de la literatura de la guía y análisis) también pueden garantizar una recomendación fuerte.
Moderada	Existe una confianza moderada en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en a) buena evidencia de un verdadero efecto neto (por ejemplo: los beneficios superan los daños); b) resultados consistentes, con menores y/o pocas excepciones; c) preocupaciones menores y/o pocas sobre la calidad del estudio; y/o d) el alcance del acuerdo entre los panelistas. Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión de la literatura de la guía y análisis) también pueden garantizar una recomendación moderada.
Débil	Existe cierta confianza en que la recomendación ofrece la mejor orientación actual para las prácticas. Esto se basa en: a) evidencia limitada de un verdadero efecto neto (por ejemplo: los beneficios superan los daños); b) resultados consistentes, pero con importantes excepciones; c) preocupaciones sobre la calidad del estudio; y/o d) el alcance del acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones (discutidas en la revisión de la literatura de la guía y análisis) también puede justificar una recomendación débil.

g) La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha elaborado 1 GPC para ABC. Para asignar un nivel de certeza y grado de recomendación a los diferentes enunciados descritos, se utilizó como referencia la metodología de the United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Se mencionará la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación, de la siguiente manera: **(Alta/A, SEOM)**, según corresponda.

Tabla N° 4: Jerarquización de la evidencia de SEOM

NIVELES DE CERTEZA	DEFINICIÓN
Alta	La evidencia disponible generalmente incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados. Estos estudios evalúan los efectos del servicio preventivo en los resultados de salud. Por lo tanto, esta conclusión es poco probable que se vea fuertemente afectada por los resultados de estudios futuros.

Moderada	La evidencia disponible es suficiente para determinar los efectos del servicio preventivo en los resultados en salud, pero la confianza en la estimación está limitada por factores como el número, el tamaño o la calidad de los estudios individuales, inconsistencia de los hallazgos en estudios individuales, generalización limitada de los hallazgos a la práctica habitual de atención primaria, falta de coherencia en la cadena de evidencia. A medida que se disponga de más información, la magnitud o dirección del efecto observado podría cambiar, y este cambio puede ser lo suficientemente grande como para alterar la conclusión.
Baja	La evidencia disponible es insuficiente para evaluar los efectos sobre los resultados en salud. La evidencia es insuficiente debido a: el número limitado o tamaño de los estudios, defectos importantes en el diseño o los métodos del estudio, inconsistencia de los hallazgos en los estudios individuales, brechas en la cadena de evidencia, hallazgos no generalizables a la práctica habitual de atención primaria, falta de información sobre resultados de salud importantes. Más información puede permitir estimar los efectos sobre los resultados de salud.
FUERZA DE RECOMENDACIÓN (GRADO)	**DEFINICIÓN**
A	La USPSTF recomienda el servicio. Existe una alta certeza de que el beneficio neto es sustancial.
B	La USPSTF recomienda el servicio. Existe una alta certeza de que el beneficio neto es moderado o existe una certeza moderada de que el beneficio neto es de moderado a sustancial.
C	La USPSTF recomienda ofrecer o proporcionar este servicio de forma selectiva a pacientes individuales según el criterio profesional y preferencias del paciente. Existe al menos una certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño.
D	La USPSTF no recomienda el servicio. Existe una certeza moderada o alta de que el servicio no tiene beneficio neto o que los daños superan los beneficios.
I	La USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de beneficios y daños del servicio. Existe una falta de evidencia, es de mala calidad o está en conflicto, y no se puede determinar el equilibrio de beneficios y daños.

h) A nivel local, el INEN cuenta con una GPC de cáncer de mama (2013), se mencionará la GPC y el año de publicación, de la siguiente manera: **2013, INEN**; según corresponda.

i) Con respecto a las directrices del tratamiento médico (terapia endocrina, terapia citotóxica, terapia biológica, entre otras):

- El presente "Documento Técnico: Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico", considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias

regulatorias internacionales de alta vigilancia (como FDA y/o EMA, por ejemplo).

- La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
- La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.4.2 DE LA IMPLEMENTACIÓN

a) El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).

b) Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera).

c) Se puede considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según normativa vigente.

d) Se priorizará la aprobación de drogas oncológicas que cuenten con registro sanitario por DIGEMID.

6.4.3 DE LA ACTUALIZACIÓN

a) La actualización del Documento Técnico se realizará con una frecuencia de cada 3 años.

b) La actualización se realizará en un periodo menor cuando existan:

- Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- Indicaciones consideradas en el presente Documento Técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

6.5.1 CRITERIOS GENERALES

a) La decisión del tratamiento médico está basada en el juicio clínico del médico oncólogo. Este Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.

b) La elección del tratamiento médico oncológico especializado (terapia endocrina, terapia dirigida, inmunoterapia, terapia citotóxica, entre otras) se realizará valorando el estadio clínico, diagnóstico histológico, inmunofenotipo y condición clínica del paciente.

c) El diagnóstico histológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con el estudio histopatológico de otra institución, se procederá a su revisión correspondiente. De no contar con material histológico suficiente, se solicitará nueva biopsia core.

d) Las histologías que conforman el cáncer de mama están basadas en la clasificación internacional de tumores de mama de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (14).

e) El diagnóstico de amplificación de HER2 será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptará estudios de instituciones pertenecientes al MINSA.

6.5.2 DEFINICIÓN

El cáncer de mama comprende un grupo heterogéneo de neoplasias que se inician en la unidad ductolobular de la mama. Las células del cáncer de mama pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adherirse a los tejidos, formando metástasis (14).

6.5.3 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA

6.5.3.1 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA CÁNCER DE MAMA:

Histopatológicamente, el cáncer de mama se subclasifica en los siguientes grupos basados en la clasificación de la WHO 5ta edición (2019) (14) **(Anexo Nº 2):**

A. De tipo no especial (no específico o NST, sin otra especificación o NOS), representan la mayoría (> 70%).

B. De tipo especial o específico:

- Carcinoma lobulillar
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma con hallazgos medulares
- Carcinoma con diferenciación apocrina
- Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello
- Carcinoma micropapilar
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma con hallazgos neuroendocrinos
- Carcinoma secretor
- Carcinoma papilar

6.5.3.2 SUBTIPOS DEL CÁNCER DE MAMA:

Los subtipos del cáncer de mama son: luminal A, luminal B, HER2 (+) y triple negativo (15).

6.5.4 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA

La agrupación por estadios se realiza basados en la clasificación propuesta por la AJCC versión 8 (16) **(Anexo Nº 3).**

6.5.5 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (MBC)

El cáncer de mama avanzado (ABC) /metastásico (MBC) se considera una enfermedad incurable, con una mediana estimada de sobrevida global (OS) de aprox. 3 años y una sobrevida a los 5 años de alrededor del 25%, incluso en países sin mayores problemas de accesibilidad (17,18). La sobrevida es fuertemente relacionada al subtipo, con mayores avances en el subtipo HER2 (+) [en el congreso San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2019 se han presentado importantes estudios, particularmente con nuevas terapias anti-HER2 (19,20). El ABC es una enfermedad tratable, con una variedad de terapias disponibles y algunas otras en desarrollo. Los 2 objetivos principales para el tratamiento de ABC son mejorar la OS y la QoL. No obstante, el impacto en

sobrevida y calidad de vida (QoL) de los pacientes con ABC ha sido lento y es diferente para pacientes con enfermedad de novo vs. recurrente, siendo este último mucho más difícil de tratar en los últimos años (21). Los resultados están fuertemente relacionados con el acceso a una mejor atención de salud disponible, que incluye no sólo los medicamentos más eficaces, sino también un equipo multidisciplinario, implementación de guías, atención especializada, estudios de imágenes, patología de alta calidad y radioterapia (RT). La falta de alguno de estos factores resulta en peores resultados. Si bien las tasas de mortalidad han disminuido en la mayoría de los países desarrollados, la mayoría de muertes se registran en las sociedades menos desarrolladas, y los problemas de acceso explican la mayoría de estas desigualdades (8). Existen factores pronósticos que pueden afectar la sobrevida como, por ejemplo: presencia de metástasis visceral, metástasis del sistema nervioso central (CNS), múltiples sitios metastásicos; mientras que un buen performance status (PS), sólo metástasis óseas, y un mayor intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico inicial y el desarrollo de metástasis confieren un mejor pronóstico. Las preferencias del paciente son el mayor componente de la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en donde las tasas de sobrevida son equivalentes entre las opciones disponibles (22).

Los tratamientos preferidos son aquellos que tienen menor toxicidad. Por ejemplo, el uso de regímenes de terapia endocrina (ET) menos tóxicos son preferidos a terapia citotóxica siempre que sea razonable en MBC luminal (8). Las GPC NCCN estratifican al paciente con ABC o recurrente de reciente diagnóstico de acuerdo a la presencia o no de metástasis ósea. Luego estos 2 grupos (con o sin metástasis ósea) son estratificados de acuerdo con el status de RH o HER2.

Diversos estudios se encuentran en marcha para entender la heterogeneidad del ABC, así como mecanismos de resistencia y posibles biomarcadores predictivos de respuesta a las diferentes opciones terapéuticas. No obstante, a la fecha no se cuenta con un biomarcador estandarizado y no están listos aún para ser implementados en la práctica clínica (8,9).

6.5.6 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO (ABC)

Tabla N° 5. Recomendaciones de principios generales de tratamiento en ABC

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	El manejo de ABC es complejo; los pacientes deben ser tratados en SBUs (centros/unidades/servicios de mama especializados) por un equipo multidisciplinario (incluye: oncólogo, cirujano oncólogo, patólogo, radiooncólogo, radiodiagnóstico, trabajadores sociales, psicooncólogos, especialistas en cuidados paliativos, entre otros) el cual podría tener un impacto en sobrevida global (OS), incluyendo intervenciones relacionadas con los síntomas (23).	IA, ESMO Alta/A, SEOM
2	Al confirmar el diagnóstico de ABC; se debe discutir los objetivos primarios del tratamiento. Se debe informar a los pacientes que el ABC es incurable pero tratable, y que algunos pacientes	2A, NCCN IA, ESMO 2013, INEN

	pueden vivir por largos periodos de tiempo (varios años, en algunas circunstancias). Esta información debe realizarse en un idioma accesible, respetando la privacidad del paciente, y siempre que sea posible, se debe registrar por escrito (consentimiento informado) (8,9,13).	
3	El tratamiento primario para pacientes con MBC con tumor primario intacto es la terapia sistémica, considerando la cirugía luego de tratamiento sistémico inicial en aquellos que requieren paliación de síntomas o con complicaciones (como ulceración de piel, sangrado o dolor) (8,24).	**2A, NCCN**
4	Desde el momento de diagnóstico de ABC, se debe considerar agregar cuidados paliativos como parte rutinaria de su atención. El enfoque debe ser personalizado para satisfacer las necesidades de cada paciente (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
5	La inclusión de pacientes en ensayos clínicos (si están disponibles) debe ser una prioridad en este escenario y ofrecido a todos los pacientes, siempre que tales ensayos estén disponibles y el paciente esté dispuesto a participar (con consentimiento informado) (8,9,12).	**2A, NCCN IA, ESMO Alta/A, SEOM**
6	La comunidad médica es consciente del costo del tratamiento de ABC. Se deben tomar decisiones respecto al tratamiento teniendo en consideración el bienestar y preferencia de los pacientes, así como su expectativa de vida (8).	**IA, ESMO**
7	Se recomienda el uso de biosimilares tanto para el tratamiento de ABC (por ejm: Trastuzumab) y para tratamiento de soporte [por ejm: factor estimulante de colonias (G-CSF)]. El biosimilar debe ser aprobado previamente por una agencia de alta vigilancia sanitaria (por ejm: FDA o EMA u otros) (9,25).	**IA, ESMO**
8	El uso de Telemedicina es útil para el manejo de pacientes con ABC que viven en lugares lejanos (se considera una opción importante cuando se tiene barreras geográficas) (9).	**VB, ESMO**

6.5.7 PLAN DE TRABAJO EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (MBC)

Tabla N° 6. Recomendaciones para el plan de trabajo en MBC

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Antecedentes y examen físico, incluyendo evaluación de performance status (PS), la discusión sobre los objetivos del tratamiento en este escenario, el registro de la toma de decisiones compartida con el paciente y documentar el curso de la atención (8,9,12).	**2A, NCCN IIA, ESMO Moderada/B, SEOM**

2	Exámenes de laboratorio, incluyendo: hematología (incluye hemograma), bioquímica (incluye test de función hepática, fosfatasa alcalina) (8,9,12).	**2A, NCCN IIA, ESMO Moderada/B, SEOM**
3	Imágenes: tomografía computarizada (CT) de tórax con contraste, CT abdomen-pelvis con contraste o imagen de resonancia magnética (MRI) de abdomen-pelvis con contraste y gammagrafía ósea (8-10,12).	**2A, NCCN IIA, ESMO 2020, NICE Moderada/B, SEOM**
4	Imagen cerebral (CT o MRI) con contraste en sospecha de metástasis del sistema nervioso central (CNS) (8). **Nota:** Imagen de columna vertebral (CT o MRI) con contraste en casos de sospecha de compresión medular.	**2A, NCCN**
5	Las imágenes cerebrales no deben realizarse de manera rutinaria en pacientes asintomáticos. Este enfoque es aplicable a todos los pacientes con ABC [incluyendo aquellos HER2 (+) y TNBC] (9,12).	**IID, ESMO Moderada/B, SEOM**
6	Una imagen de la mama debe ser realizada cuando se tiene sospecha de progresión o recurrencia locorregional (9).	**IA, ESMO**
7	La gammagrafía ósea está recomendada en el ABC (10,12) En el ABC, el uso de PET/CT con ^{18}F-FDG puede ser utilizado al mismo tiempo que la tomografía diagnóstica de estadiaje y puede ser útil en situaciones donde los estudios convencionales concluyen hallazgos sospechosos o equívocos (8,10,12). **Notas:** • La gammagrafía ósea es un procedimiento costo-efectivo. En pacientes con ABC, puede confirmar la sospecha clínica del estadío, definir la carga de la enfermedad, y sitios probables de fracturas patológicas (26, 27). • PET/CT puede ser útil para identificar para identificar enfermedad ganglionar y/o metástasis a distancia cuando se usa adicionalmente a los estudios clásicos de imágenes (8). • Las GPC NCCN recomiendan el uso de gammagrafía ósea o PET/CT con ^{18}F-NaF para detectar metástasis óseas. Si el PET/CT con ^{18}F-NaF indica claramente metástasis óseas tanto en el componente PET como en el componente CT, la gammagrafía ósea y PET/CT con ^{18}F-NaF pueden ser omitidos **(2B, NCCN).** - El PET/CT con ^{18}F-NaF puede ser realizado cuando la gammagrafía ósea es equívoca y hay una alta sospecha clínica de metástasis óseas.	**2A, NCCN IIA, ESMO 2020, NICE Baja/B, SEOM**

	- El PET/CT con ^{18}F-FDG es útil para detección de lesiones líticas óseas y enfermedad de tejidos blandos. • En una revisión, se encontró que, a pesar de la variabilidad en las técnicas de estadiaje de BC, el PET/CT con ^{18}F-FDG reduce a la mitad el riesgo de lesiones falsamente positivas y disminuye los hallazgos incidentales posibles en los estudios de estadiaje convencionales, lo que permite un inicio más temprano del tratamiento. Además, el PET/CT con ^{18}F-FDG permite ahorrar gastos, siendo una herramienta rentable y costo-efectiva (213). • Las GPC NICE recomiendan PET/CT para hacer un nuevo diagnóstico de metástasis en pacientes con BC cuyas imágenes son sospechosas, pero no diagnósticas de enfermedad metastásica. PET/CT no se recomienda para monitoreo de ABC (9).	
8	Radiografía de hueso en pacientes sintomáticos y anormalidades en huesos largos que soportan peso detectados en la gammagrafía ósea (8)	**2A, NCCN**
9	El valor clínico de los marcadores tumorales no está bien establecido para el diagnóstico o seguimiento luego de terapia adyuvante, pero es razonable su uso (si están elevados) para evaluar respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica no medible (9,11,12). **Notas:** • Un cambio solo en los marcadores tumorales no debería ser usado para iniciar un cambio en el tratamiento **(Intermedio/Moderado, ASCO) (Moderada/A, SEOM)** (11,12). • Una vez es documentada la recurrencia o MBC, se puede solicitar marcadores tumorales basales (CEA, CA 15-3 y/o CA 27-4). Si están elevados, pueden ayudar a monitorizar la respuesta al tratamiento, especialmente en presencia de enfermedad no medible **(Baja/C, SEOM)** (12).	**IIC, ESMO Alta/Fuerte, ASCO Baja/C, SEOM**
10	Se recomienda realizar una biopsia (histopatología) de una lesión metastásica o de la recurrencia (si es accesible) para confirmar el diagnóstico, especialmente cuando la metástasis es diagnosticada por primera vez, antes de planear cualquier estrategia terapéutica (8-10,12). **Nota:** La biopsia de partes blandas es preferida sobre las biopsias óseas. Dependiendo del sitio de lesión metastásica (por ejm: tejido óseo) se debe discutir previamente con el patólogo (8,9).	**2A, NCCN IB, ESMO 2020, NICE Alta/A, SEOM**
11	Determinación de inmunofenotipo: el status del receptor hormonal (RH) (receptor estrógeno, receptor de progesterona) y status HER2 deben	**2A, NCCN IB, ESMO 2020, NICE**

	ser evaluados al menos una vez en el escenario metastásico, si es factible (8-13). **Notas:** • Las GPC NCCN y NICE mencionan que, en caso de recurrencia, se debe considerar reevaluar el status de RE y HER2 si es que un cambio del estado del receptor conducirá a un cambio en el tratamiento y diferenciar la recurrencia del nuevo primario (8,10). • En caso de discordancia entre los resultados del tumor primario y metastásico, se prefiere usar el status ER, PgR y HER2 de la metástasis para dirigir la terapia **(Insuficiente/Moderado, ASCO)** (11). • Las GPC SEOM mencionan que, tanto en la recurrencia locoregional y en MBC se debe realizar el análisis histopatológico, si es posible. En las recurrencias, servirá para confirmar la misma y para volver a comprobar el subtipo histológico, así como los cambios en los RH y HER2 entre el tumor primario y las recurrencias (12).	**Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM 2013, INEN**
12	En la interpretación del status HER2 con IHQ (sobreexpresión), se debe valorar el resultado 3+ como HER2 (+), el resultado 1+ como HER2 (-), y el resultado 2+ como equívoco. En caso de resultado equivoco, se realizará una prueba de FISH (8-11).	**2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta/Fuerte, ASCO**
13	Si los resultados patológicos en la lesión metastásica difieren del tumor primario, se desconoce actualmente qué resultado debe usarse para la decisión de tratamiento (9). **Nota:** Se recomienda el uso de terapia dirigida (ET y/o terapia anti-HER2) cuando los receptores son positivos en al menos una biopsia, independientemente del momento **(ESMO)**.	**VB, ESMO**
14	Se recomienda el test genético en MBC, ya que tiene implicancias terapéuticas. Las mutaciones germinales en BRCA 1/2 pueden tener utilidad clínica e impacto terapéutico (8,9). **Notas:** • La detección de mutaciones germinales BRCA 1/2 deben ser realizadas en todos los pacientes con BC recurrente o metastásico para identificar candidatos para terapia con inhibidores PARP (PARPis). • Se puede realizar estudio de mutaciones somáticas y germinales para identificar pacientes candidatos a terapias dirigidas adicionales (8).	**1, NCCN IA, ESMO**
15	Se recomienda evaluación genética si el paciente tiene alto riesgo de BC hereditario (8).	**2A, NCCN**

6.5.8 CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS EN MBC

Tabla N° 7. Recomendaciones sobre consideraciones quirúrgicas en MBC

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	A la fecha, la extirpación quirúrgica del tumor primario en pacientes con MBC de novo no se ha asociado con un incremento en sobrevida, con la posible excepción en el caso de pacientes con sólo metástasis ósea. Sin embargo, se puede considerar la cirugía en pacientes seleccionados, para control local del tumor primario, y particularmente para mejorar la calidad de vida (QoL), y siempre teniendo en cuenta las preferencias del paciente (8,9,12).	**2A, NCCN IC, ESMO Moderada/B, SEOM**
2	Algunos pacientes seleccionados (ABC con enfermedad oligometastásica o de bajo volumen que es altamente sensible a la terapia sistémica), pueden alcanzar remisión completa y mayor sobrevida. Se recomienda en estos casos un enfoque multimodal, que incluye tratamientos locorregionales con intención curativa (8,9,12).	**2A, NCCN VB, ESMO Baja/C, SEOM**
3	Los pacientes con recurrencia locoregional pueden ser divididos en 3 grupos (8): • Aquellos que han sido tratados inicialmente con mastectomía sola. • Aquellos que han sido tratados inicialmente con mastectomía + radioterapia (RT). • Aquellos que han sido tratados inicialmente con cirugía conservadora de la mama + RT.	**2A, NCCN**
4	En los pacientes con recurrencia locoregional tratados inicialmente con mastectomía sola (sin radioterapia): Deben someterse a resección quirúrgica de la recurrencia local (si es posible) + RT a parrilla costal y área supraclavicular (si no fue previamente tratado, o si radiación adicional puede ser administrada de forma segura) (8,12).	**2A, NCCN Baja/B, SEOM**
5	En los pacientes con recurrencia locoregional tratados inicialmente con mastectomía + disección axilar niveles I/II + RT previa: realizar resección quirúrgica, si es posible (8). **Nota:** Existe data limitada respecto a la reirradiación adicional **(Baja/C, SEOM)** (12).	**2A, NCCN Baja/B, SEOM**
6	En los pacientes con recurrencia locoregional tratados inicialmente con cirugía conservadora de la mama + RT: Tratar la recurrencia con mastectomía total + estadificación de ganglios linfáticos si la disección axilar a niveles I/II no fue realizada previamente (28, 29). **Notas:** • Se tiene data limitada que sugiere repetir la biopsia de ganglio centinela (SLNB) en	**2A, NCCN Moderada/B, SEOM**

	aquellos pacientes sometidos previamente a cirugía conservadora de la mama y biopsia SLN **(Baja/C, SEOM)** (12). • No se conoce el beneficio de repetir SLNB en pacientes luego de mastectomía previa y no se recomienda su uso. • Para recurrencias aisladas ipsilaterales, la cirugía conservadora de la mama + irradiación parcial de la mama es una opción de tratamiento **(Moderada/B, SEOM)** (12).	
7	La recurrencia locoregional aislada debe ser manejada como un nuevo primario con intención curativa. Si tuvo cirugía de conservación se recomienda la mastectomía (13). • Sí estaría indicada la biopsia de ganglio centinela (SLNB) (216-219), en especial post neoadyuvancia y teniendo en cuenta las imágenes de linfoscintigrafía, por las nuevas vías de drenaje que se pueden visualizar. Se propone que se realice este procedimiento en cualquier caso seleccionado que lo requiera, con junta médica, que incluya a las especialidades clínicas, quirúrgicas y de imágenes.	**2013, INEN**
8	En aquellos pacientes que tienen sólo recurrencia axilar: Realizar resección quirúrgica si es posible + RT si es posible (8,12)	**2A, NCCN Moderada/B, SEOM**
9	En pacientes con recurrencia ganglionar supraclavicular: Realizar RT si es posible (8,12).	**2A, NCCN Moderada/B, SEOM**
10	En pacientes con recurrencia ganglionar en cadena mamaria interna: Realizar RT si es posible (8,12).	**2A, NCCN Moderada/B, SEOM**
11	En los pacientes con recurrencia de enfermedad no candidata a tratamiento local radical: Deben ser tratados con terapia sistémica (ChT, ET, anti-HER2, entre otras) como inducción, y luego recibir RT paliativa, si el paciente no recibió RT previa (12).	**Baja/B, SEOM**

6.5.9 CONSIDERACIONES GENERALES PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO EN MBC

Tabla N° 8. Recomendaciones sobre consideraciones generales para tratamiento sistémico en MBC

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Para la elección del tratamiento sistémico se debe tener en cuenta al menos estos factores: el status RH, status HER2, status BRCA de línea germinal (gBRCAm), PIK3CA en RH (+) y PD-L1 en TNBC, si las terapias dirigidas son accesibles.	**2A, NCCN VA, ESMO 2013, INEN**

	Además, se debe tener en consideración otros factores como (8,9,13): • Factores relacionados a la enfermedad: - El intervalo libre de enfermedad (DFI). - Las terapias previas y sus toxicidades. - Carga tumoral (definida como número y sitio de metástasis). - Necesidad de control rápido de enfermedad. • Factores relacionados a los pacientes - Preferencias del paciente. - Edad biológica. - Performance status (PS) y comorbilidades (incluyendo disfunciones orgánicas). - Status menopáusico (para el uso de ET) - Factores psicológicos y socioeconómicos. - Disponibilidad de las terapias disponibles en el país (13).	
2	La edad del paciente no deber ser la única razón para considerar el retiro de una terapia efectiva (en pacientes con edad avanzada) ni sobretratar (en pacientes jóvenes). La edad sola no debe determinar la intensidad del tratamiento (9).	IE, ESMO
3	Si el paciente con MBC o recurrente presenta metástasis ósea, se recomienda añadir denosumab o bifosfonatos (ácido zoledrónico o pamidronato) (todos con suplemento de calcio y vitamina D) en adición a la terapia citotóxica o endocrina, cuando se espera una sobrevida ≥ 3 meses y con una función renal adecuada (8,9). **Nota:** Los pacientes deberían tener una evaluación dental previo al inicio de esta terapia. El intervalo óptimo para ácido zoledrónico es cada 12 semanas (Q12W).	1, NCCN IA, ESMO

6.5.10 CONSIDERACIONES GENERALES PARA QUIMIOTERAPIA EN MBC

Tabla N° 9. Recomendaciones sobre consideraciones generales para quimioterapia en MBC

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Tanto la quimioterapia (ChT) en combinación como monoterapia secuencial son opciones válidas. De acuerdo con la data disponible, se recomienda la monoterapia secuencial como la opción de elección para ABC. La ChT en combinación es útil en ciertas circunstancias: Debe reservarse para pacientes con progresión clínica rápida, metástasis viscerales potencialmente mortales o la necesidad de un	2A, NCCN IA, ESMO 2020, NICE Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM

	rápido control de síntomas y/o enfermedad (8-12).	
2	Los regímenes basados en antraciclinas o taxanos (de preferencia como agentes únicos, y en ausencia de contraindicaciones) se consideran como ChT de primera línea para ABC HER2 (-) principalmente en aquellos pacientes que no recibieron estos regímenes como tratamiento (neo)adyuvante (8-12). Otras opciones disponibles y eficaces son capecitabina y vinorelbina (particularmente si la prioridad del paciente es evitar la alopecia) (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO 2020, NICE Alta/Fuerte Alta/A, SEOM**
3	En pacientes con ABC no expuestos a taxanos y resistentes a antraciclinas, o con dosis acumulativa máxima de antraciclinas o toxicidad (cardiaca) quienes son considerados para más ChT, se prefiere una terapia basada en taxanos (preferiblemente como agente único) (8-10,12). Otras opciones disponibles y efectivas son capecitabina y vinorelbina (particularmente si la prioridad del paciente es evitar la alopecia) (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO 2020, NICE Alta/A, SEOM**
4	En pacientes pretratados (en el escenario adyuvante y/o metastásico) con una antraciclina y un taxano, y que no necesitan ChT de combinación, el uso de agentes únicos: capecitabina, vinorelbina o eribulina **(Alta/A, SEOM) (ESMO-MCBS v1.1 score: 2)** son las opciones preferidas (8-10,12). Otras opciones incluyen: Gemcitabina, platinos, otros taxanos [estándar: preferiblemente paclitaxel semanal o docetaxel Q3W **(Alta/A, SEOM)** o nab-paclitaxel] y antraciclina liposomal. **Notas:** • La decisión debe ser individualizada teniendo en consideración los diferentes perfiles de toxicidad, terapia previa, disponibilidad del fármaco y preferencias del paciente (8-10). • Capecitabina es la opción preferida en pacientes con ABC tratados con antraciclinas y taxanos, mientras que eribulina puede ser administrada luego de progresión a capecitabina **(Alta/A, SEOM)** (12).	**2A, NCCN IA, ESMO 2020, NICE Moderada/B, SEOM**
5	En general, cada régimen de ChT (excepto antraciclinas) debe ser administrado hasta progresión de enfermedad (PD) o toxicidad inaceptable, debido a que otorgan una mejoría significativa de la PFS y una mejoría modesta de OS; pero esto debe equilibrarse con la toxicidad y QoL (9,11). **Notas:** • La evaluación de la respuesta a ChT debe realizarse luego de 2 - 4 ciclos, dependiendo de la dinámica de la enfermedad, la localización y extensión de enfermedad	**IB, ESMO Alta/Fuerte, ASCO**

	metastásica, y el tipo de tratamiento **(Moderada/B, SEOM)** (12). • En caso de sospecha clínica de PD se debe realizar pruebas (laboratorio, imágenes como gammagrafía ósea y PET/CT) independientemente de los exámenes regulares, si es necesario **(2013, INEN)** (13). • Se puede ofrecer periodos cortos de descanso, flexibilidad en la programación de ChT o un cambio a ET [en pacientes con ABC RH (+)] (11).	
6	Un taxano puede ser reusado como terapia de primera línea (si fue usado en el escenario adyuvante), si ha habido al menos 1 año de intervalo libre de enfermedad (DFI) (9,10,12).	**IB, ESMO 2020, NICE Moderada/B, SEOM**
7	Las antraciclinas pueden ser reusadas en ABC (si fueron usadas en el escenario adyuvante, siempre y cuando no se haya alcanzado la dosis acumulativa máxima y que no se tenga contraindicaciones cardiacas), particularmente si ha habido al menos 1 año de DFI. Se puede utilizar formulación liposomal (doxorubicina liposomal) (9,12).	**IB, ESMO Baja/C, SEOM**
8	Los regímenes de ChT metronómico son una opción de tratamiento para pacientes que no requieren una rápida respuesta tumoral. El régimen mejor evaluado es CM (ciclofosfamida a bajas dosis y metrotexato), capecitabina o vinorelbina oral (9). **Nota:** Se necesitan ensayos randomizados que comparen ChT metronómico vs. regímenes a dosis estándar.	**IB, ESMO**
9	La duración de cada régimen de ChT y el número de líneas de tratamiento debe individualizarse y adaptarse a cada paciente. Las terapias de segunda línea o subsecuentes pueden otorgar un beneficio clínico y deben ofrecerse teniendo en cuenta: Los tratamientos previos, la toxicidad, condiciones médicas coexistentes y las preferencias del paciente. Al igual que con el tratamiento de primera línea, no existe evidencia clara de la superioridad de un fármaco sobre otro. Los agentes incluyen aquellos utilizados en el tratamiento de primera línea (8,9,11,12).	**2A, NCCN VA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM**
10	Bevacizumab combinado con ChT (taxanos o capecitabina) como terapia de primera línea para ABC otorga un beneficio modesto en PFS y ORR, sin beneficio en OS **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2)**. La ausencia de factores predictivos de eficacia de bevacizumab dificulta su recomendación. Por lo tanto, bevacizumab sólo puede considerarse como una opción en casos seleccionados (por ejm: enfermedad inflamatoria cutánea extensa, debido a su potencial efecto	**2A, NCCN IC, ESMO Alta/Moderada, ASCO Moderada/C SEOM**

	antiangiogénico, pacientes con enfermedad sintomática o agresiva) y solo en la primera línea (en el caso de bevacizumab + taxano) **(Moderada/B, SEOM)** (8,9,11,12). **Nota:** El tiempo a la progresión (TTP) puede variar entre los agentes de ChT y parece ser mayor con la combinación de bevacizumab/paclitaxel semanal.	

6.5.11 TRATAMIENTO MÉDICO EN ABC LUMINAL [RH (+) /HER2 (-)]

Tabla N° 10. Recomendaciones de tratamiento médico en ABC RH (+) /HER2 (-)

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La terapia endocrina (ET) es la opción preferida para enfermedad RH (+) en mujeres pre y perimenopáusicas con OFS/OFA, varones (preferiblemente con un agonista LHRH) y mujeres postmenopáusicas; incluso en la presencia de enfermedad visceral, a menos que haya una crisis visceral (8-13). **Notas:** • Los luminales con hormonoresistencia, crisis visceral, periodos cortos libres de enfermedad deben ser manejados con ChT. • La ET puede ser considerada en pacientes con enfermedad no visceral o enfermedad visceral asintomática, especialmente en pacientes con características clínicas predictivas de tumores RH (+) (por ejemplo: un largo DFI, sitios limitados de recurrencia, enfermedad indolente, edad avanzada, entre otros) (8).	**2A, NCCN IA, ESMO 2020, NICE Intermedia/ Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM 2013, INEN**
2	Algunos ensayos en ABC ER (+) no incluyeron mujeres premenopáusicas. A pesar de ello, se recomienda que las mujeres jóvenes con ABC ER (+) deben tener una adecuada OFS/OFA y ser tratadas de la misma manera que las mujeres postmenopáusicas con terapia endocrina (ET) +/- terapia dirigida (8,9,11).	**2A, NCCN VA, ESMO Intermedia/ Moderada, ASCO**
3	Se recomienda el uso de terapia dirigida y/o ET cuando los receptores hormonales (RH) son positivos al menos en una biopsia, independientemente del tiempo (8,9).	**2A, NCCN VB, ESMO**
4	En mujeres premenopáusicas en quienes se decidió ET, se recomienda la combinación de ET + OFS/OFA (8,9,11,13).	**2A, NCCN IA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO 2013, INEN**
5	Se puede obtener una adecuada OFA en pacientes con ABC premenopáusicas mediante ooforectomía bilateral laparoscópica (asegura la	**VC, ESMO Alta/A, SEOM 2013, INEN**

	supresión definitiva de estrógenos, anticoncepción y evita un potencial "flare" inicial con los agonistas LHRH), uso continuo de agonistas LHRH u OFA a través de RT pélvica (esta última opción no es siempre efectiva, y por lo tanto es la opción menos preferida) (9,12,13). Las pacientes deben ser informadas de las opciones de OFS/OFA.	
6	Tamoxifeno como agente único es única opción disponible de ET para mujeres premenopáusicas que no aceptan OFS/OFA (se considera una opción menos efectiva) (8,9,12).	**2A, NCCN ID, ESMO Alta/B, SEOM**
7	La secuencia óptima de terapia endocrina no está definida. Esto depende de: 1. Los agentes usados previamente [en los escenarios (neo)adyuvantes o avanzados] vs. ABC de novo, 2. Intervalo libre de enfermedad (DFI), 3. Respuesta a ET previa, 4. La carga de la enfermedad y/o síntomas, 5. Status menopáusico, 6. Comorbilidades, 7. Preferencias del paciente y 8. Costos y disponibilidad de los fármacos. Las opciones de ET disponibles en primera y segunda línea [para mujeres pre y perimenopáusicas con OFS/OFA, varones (de preferencia con agonistas LHRH) y mujeres postmenopáusicas] incluyen (8-10,13): • CDKi (palbociclib o ribociclib o abemaciclib) + AI/fulvestrant • Everolimus + AI **(2016, NICE)** /tamoxifeno/fulvestrant • Alpelisib + fulvestrant (para tumores con mutación PIK3CA) • Inhibidores de aromatasa (AI) **(2A, NCCN) (Alta/Fuerte, ASCO)** • Tamoxifeno **(2A, NCCN)** • Fulvestrant **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2) (2018, NICE)** **Notas:** • En líneas posteriores de enfermedad, se puede repetir agentes usados previamente (excepto para CDKi 4/6 y everolimus). • El tratamiento debe ser administrado hasta evidencia inequivoca de progresión de enfermedad (PD) documentada al examen físico y/o síntomas relacionados a la enfermedad y/o por imágenes **(2016, NICE) (Alta/Fuerte, ASCO)** o toxicidad inaceptable **(Alta/A, SEOM)**.	**1, NCCN IA, ESMO 2020, NICE 2013, INEN**
8	Las recomendaciones de tratamiento dependen del tipo y la duración del ET adyuvante previa, el intervalo libre de enfermedad (DFI), así como la extensión de la enfermedad al momento de la recurrencia (8,9,11):	**2A, NCCN IA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO**

	• Regímenes preferidos: puede ser un CDKi 4/6 + AI, fulvestrant +/- CDKi 4/6, o fulvestrant +/- AI **(1, NCCN).** • Otras opciones incluyen: inhibidor de aromatasa no esteroideo (NSAI): anastrozol, letrozol), inhibidor de aromatasa esteroideo (SAI): exemestano, o SERMs: tamoxifeno, toremifeno. **Notas:** • Para mujeres pre y perimenopáusicas, la primera línea de ET incluye OFS/OFA y la terapia endocrina señalada previamente para mujeres postmenopáusicas o con un SERM solo. • Las GPC ASCO mencionan que un agente hormonal puede ser usado otra vez si la recurrencia ocurre > 12 meses desde el último tratamiento.	
9	La combinación de CDKi 4/6 con ET es el estándar de cuidado (SoC) para pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-), debido a que otorgan una mejoría significativa en PFS, OS y QoL (mejoría o mantenimiento de QoL), así como un buen perfil de seguridad (8,9,12). **Notas:** • Los CDKi 4/6 pueden ser combinados con un AI o fulvestrant en ABC de novo o recurrente, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento y en casos de resistencia primaria o secundaria. • Esta recomendación aplica para mujeres postmenopáusicas, pre menopáusicas en combinación con agonistas LHRH y varones preferiblemente en combinación con una agonista LHRH.	**1, NCCN IA, ESMO Alta/A, SEOM**
10	El uso de CDKi 4/6 combinado con ET para pacientes con ABC varía de acuerdo con el fármaco y el escenario. A la fecha, se tienen las siguientes combinaciones (8,9,12): • Palbociclib + AI en primera línea (mejoría de PFS, no mejoría de OS ni de QoL) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3) (2017, NICE)** (50,51). • Ribociclib + AI en primera línea en postmenopáusicas (mejoría de PFS, no mejoría de QoL) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3) (2017, NICE)** (52,53). • Ribociclib + ET en primera línea en premenopáusicas (mejoría de PFS, OS y QoL) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 5)** (54,55). • Abemaciclib + AI en primera línea (mejoría de PFS, no se reportó QoL) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3) (2019, NICE)** (56). • Palbociclib + fulvestrant en segunda línea (mejoría de PFS, OS y QoL) **(ESMO-MCBS**	**1, NCCN IA, ESMO Alta/A, SEOM**

	v1.1 score: 4) (2020, NICE) (Moderada/Intermedia, ASCO) (70,71). • Ribociclib + fulvestrant en primera y segunda línea (mejoría de PFS y OS, no mejoría de QoL) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 4) (2019, NICE)** (72,73). • Abemaciclib + fulvestrant en segunda línea (mejoría de PFS y OS, no beneficio en QoL) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 4) (2019, NICE)** (74,75). **Notas:** • Los tres CDKi 4/6 no han sido comparados entre ellos (head-to-head) dentro de un ensayo clínico. • Para pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) endocrino-resistentes, la combinación de CDKi 4/6 + fulvestrant es la opción preferida **(Alta/A, SEOM).**	
11	No queda claro si los CDKi 4/6 deben ser administrados preferiblemente en la primera o segunda línea de tratamiento (8,9). **Nota:** Se prefiere administrar un CDKi 4/6 en primera línea en la mayoría de estos pacientes **(ESMO).**	**2A, NCCN V/n/a, ESMO**
12	No existe data que soporte el uso de la combinación de hormonoterapia (CDKi 4/6 y/o ET) como terapia de mantenimiento luego de ChT. Sin embargo, la continuación es razonable. La terapia de mantenimiento en esta situación debería ser con ET sola.	**n/a/D, ESMO 2013, INEN**
13	La adición de Everolimus a un AI es una opción válida para algunos pacientes [mujeres pre y perimenopáusicas con OFS/OFA, varones (de preferencia con agonistas LHRH) y mujeres postmenopáusicas] previamente expuestos o sin exposición previa (en caso que los CDKi 4/6 no estén disponibles) a ET, debido a que prolonga la PFS de manera significativa, aunque sin evidencia de beneficio en OS **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2)** (82,83). **Notas:** • En la decisión de este tratamiento se debe tener en consideración las toxicidades asociadas con esta combinación, la falta de beneficio en OS, costos y disponibilidad de fármacos. • Si se tiene progresión de enfermedad con un régimen basado en everolimus, no se tiene data que soporte alguna terapia adicional con otro régimen que contiene everolimus (8)	**2A, NCCN IB, ESMO 2016, NICE Alta/Fuerte, ASCO Alta/B, SEOM 2013, INEN**
14	Tamoxifeno o Fulvestrant también pueden ser combinados con Everolimus (8,9).	**2A, NCCN IIB, ESMO**

15	Everolimus y CDKi 4/6 no deben usarse luego de progresión (PD) a estos agentes (es decir, más allá de la progresión), fuera de un ensayo clínico (8,9).	**2A, NCCN n/a/E, ESMO**
16	Se requiere una adecuada prevención, seguimiento cercano y tratamiento proactivo de eventos adversos (por ejm: mucositis, neumonitis) debido a la toxicidad de la combinación de everolimus y exemestano, y particularmente en más jóvenes tratadas con everolimus debido a un aumento de incidencia de muertes durante el tratamiento e informado en el estudio BOLERO-2 (9,12).	**IB, ESMO Alta/B, SEOM**
17	Se recomienda alpelisib + fulvestrant como una opción en segunda línea de tratamiento en mujeres con ABC RH (+) /HER2 (-) y con mutación PIK3CA (en exones 9 y 20), previamente expuestas a un AI, debido a que otorga un beneficio en PFS **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3)** (79,80). **Notas:** • En la decisión de administrar alpelisib debe tenerse en consideración los criterios de inclusión/exclusión en el estudio SOLAR-1 (por ejm: diabetes preexistente y nivel de HbA1c basal) así como el perfil de toxicidad de alpelisib. • La eficacia de esta combinación luego de exposición a CDKi 4/6 es desconocida, debido a que el 6% de pacientes en el estudio SOLAR-1 habían sido tratados previamente con estos agentes.	**1, NCCN IB, ESMO**
18	Los pacientes que reciben alpelisib en combinación con ET para ABC con mutación PIK3CA deben ser advertidos de tomar antihistamínicos no sedantes para prevenir erupciones cutáneas al inicio del tratamiento. Los antihistamínicos pueden ser interrumpidos después de 4 semanas ya que el riesgo de erupción cutánea es principalmente en las primeras 2 semanas de tratamiento (9).	**IB, ESMO**
19	Alpelisib debe ser sólo usado en casos de tumores con mutación PIK3CA (8,9).	**1, NCCN IIA, ESMO**
20	Las opciones de tratamiento para ABC RH (+) más allá de segunda línea incluyen agentes únicos no utilizados anteriormente [NSAI, SAI **(2020, NICE)**, tamoxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, estrógeno en bajas dosis] (8,9,12). Abemaciclib como agente único también es una potencial opción (87). **Nota:** NSAI y SAI son superiores a tamoxifeno. No hay diferencias en eficacia entre los NSAI y SAI **(Alta/A, SEOM)**.	**2A, NCCN IIB, ESMO Moderada/B, SEOM**
21	A la fecha, no se tienen biomarcadores predictivos validados más que el status de RH	**IE, ESMO**

	para identificar pacientes que se beneficiarán o no de la adición de CDKi 4/6 o de un inhibidor mTOR a la ET. Asimismo, ninguno de los biomarcadores evaluados está listo para ser usado en la práctica clínica (9,11).	**Baja/Moderada, ASCO**
22	La combinación de un AI no esteroideo y fulvestrant como terapia de primera línea para mujeres postmenopáusicas resultó en una mejoría significativa en PFS y OS comparado con AI solo según el resultado de un estudio fase III, y no mostró ningún beneficio en otro estudio de similar diseño **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2)** Un análisis sugirió que el beneficio se limitaba a pacientes sin exposición previa a ET (tamoxifeno) adyuvante. Basado en estos datos, esta combinación puede ser ofrecida a algunos pacientes con ABC sin exposición previa a ET adyuvante en casos cuando un CDKi 4/6 no puede ser administrado. No se dispone de datos comparativos entre esta combinación y un CDKi 4/6 con ET (8,9,11).	**2A, NCCN IID, ESMO Intermedia/ Moderada, ASCO**
23	Se encuentran en marcha ensayos que comparan diferentes combinaciones de ET + terapias dirigidas con ChT como agente único. **Nota:** Los resultados iniciales de ensayos fase II/III no muestran diferencias significativas en términos de eficacia (9).	**VB, ESMO**
24	ChT concomitante con ET no ha demostrado un beneficio en OS y no deber ser utilizado (fuera del contexto de un ensayo clínico) (9,11-13).	**IID, ESMO Alta/Fuerte, ASCO Baja/D, SEOM 2013, INEN**
25	La terapia endocrina (ET) después de quimioterapia (ChT) ("ET de mantenimiento") para mantener el beneficio es una opción razonable, aunque no ha sido evaluado en ensayos clínicos (9-13). **Nota:** Las GPC NICE mencionan que, en pacientes con ABC ER (+) que han sido tratados con ChT como primera línea de tratamiento se puede ofrecer ET luego de completar ChT (10).	**IIIB, ESMO 2020, NICE Baja/B, SEOM 2013, INEN**
26	Se recomienda el uso de terapia anti-HER2 + ET en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (+), cuando esté indicado (8,9,11,13). La adición de la terapia anti-HER2 a los AI en primera línea ha demostrado mejoría en PFS, sin una mejoría significativa en OS. La terapia anti-HER2 combinada con ChT resultó en una mejoría en OS y es la opción preferida de primera línea en la mayoría de casos.	**2A, NCCN VB, ESMO Alta/Fuerte, ASCO 2013, INEN**
27	En pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) en progresión de enfermedad (PD), se puede ofrecer ChT sistémica en las que se ha decidido	**2020, NICE**

	tratamiento con ChT, o en aquellos refractarios a ET (10).	
28	Se recomienda una evaluación basal de la densidad mineral ósea para pacientes que reciben AI quienes tienen riesgo de osteoporosis (por ejemplo: edad > 65 años, historia familiar, uso crónico de corticoides, etc.) (8).	**2A, NCCN**

6.5.12 TRATAMIENTO MÉDICO EN ABC HER2 (+)

Tabla N° 11. Recomendaciones de tratamiento médico en ABC HER2 (+)

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La terapia anti-HER2 debe ser ofrecida tempranamente (como primera línea) a todos los pacientes con MBC HER2 (+), excepto en contraindicaciones para el uso de dicha terapia (8-12). **Nota:** Se puede sustituir la terapia anti-HER2 por vía subcutánea (SC) a la terapia endovenosa (EV) (si está disponible).	**2A, NCCN IA, ESMO 2020, NICE Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM**
2	A los pacientes que progresan a una terapia anti-HER2 combinada con ChT o ET se les debe ofrecer una terapia anti-HER2 subsecuente, excepto en presencia de contraindicaciones, ya que se ha demostrado beneficio en continuar el bloqueo de la vía HER2 (8,9,11). **Notas:** • En pacientes que progresan a una segunda terapia anti-HER2 o línea subsecuente, se recomienda continuar con una terapia basada en bloqueo anti-HER2 **(Intermedia/Moderada, ASCO)** (11). • La elección del agente anti-HER2 dependerá de la disponibilidad de los fármacos, de la terapia anti-HER2 previamente administrada y del intervalo libre de recaída. • La secuencia óptima de las terapias anti-HER2 no está actualmente definida. • La duración óptima de terapia anti-HER2 para ABC (por ejm: cuándo detener el tratamiento) no está definido.	**2A, NCCN IA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO**
3	En pacientes que alcanzan respuesta completa (CR), la duración óptima de mantenimiento con terapia anti-HER2 es desconocida, y se debe valorar la toxicidad y el costo (9). **Nota:** Se puede considerar suspender la terapia anti-HER2 en algunos pacientes luego de alcanzar respuesta completa (CR) sostenida, particularmente si es factible el "rechallenge" en casos de progresión.	**VC, ESMO**
4	Los pacientes que han recibido cualquier tipo de terapia (neo)adyuvante anti-HER2 no deberían	**IB, ESMO**

	ser excluidos de los ensayos clínicos para ABC HER2 (+). Estos pacientes permanecen como candidatos para terapias anti-HER2 (9).	
5	En primera línea de tratamiento, en pacientes con ABC HER2 (+) previamente tratadas (en el escenario adyuvante con un DFI > 12 meses) o no tratados con trastuzumab, las combinaciones de ChT + Trastuzumab son superiores a las combinaciones de ChT + lapatinib en términos de PFS y OS (9).	**IA, ESMO**
6	Si un paciente recibió terapia basada en trastuzumab adyuvante ≤ 12 meses antes de la recurrencia, se recomienda regímenes de terapia subsecuente anti-HER2 (11).	**Intermedio/ Moderado, ASCO**
7	Si un paciente finalizó terapia basada en trastuzumab > 12 meses antes de la recurrencia, se recomienda regímenes terapia anti-HER2 de primera línea (11).	**Alta/Fuerte, ASCO**
8	La terapia estándar de primera línea en pacientes con ABC HER2 (+) sin tratamiento previo, es la combinación de pertuzumab + trastuzumab + ChT, debido a que ha demostrado ser superior a ChT + trastuzumab en términos de OS en esta población (8,9). **Nota:** Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel **(ESMO-MCBS v1.1 score: 4)**.	**1, NCCN IA, ESMO**
9	Para pacientes previamente tratados [en el escenario (neo)adyuvante] con terapia anti-HER2, la combinación de pertuzumab + trastuzumab + ChT es una opción importante de terapia de primera línea (8,9). **Nota:** Una población de estos pacientes (n = 88) fue tratada en el ensayo CLEOPATRA y tuvieron un intervalo libre de trastuzumab > 12 meses (9).	**1, NCCN IA, ESMO**
10	Los agentes de ChT a combinar con el bloqueo dual anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) son (8-10): • Docetaxel **(1, NCCN) (2018, NICE) (Alta/Fuerte, ASCO) (Alta/A, SEOM)** (94-96). • Paclitaxel **(IB, ESMO) (2020, NICE) (Alta/Fuerte, ASCO)**. • Vinorelbina **(IIA, ESMO) (Baja/C, SEOM)** • Capecitabina. • Nab-paclitaxel **(IIB, ESMO)**. • ChT metronómica para pacientes mayores **(IIB, ESMO)**. **Nota:** Si el paciente recibe terapia anti-HER2 combinado con ChT, la ChT debe ser administrada aproximadamente 4 a 6 meses (o más) y/o hasta máxima respuesta/tolerancia, dependiendo de la toxicidad y ausencia de progresión. Si la ChT es suspendida, se recomienda continuar con la terapia anti-HER2	**2A, NCCN IA, ESMO**

	hasta el momento de progresión o toxicidad inaceptable **(Intermedia/Moderada, ASCO) (Moderada/B, SEOM)** (11,12).	
11	A la fecha, no hay data disponible que avale el uso de bloqueo dual anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) + ChT más allá de la progresión. Por lo tanto, no se recomienda continuar con esta terapia a la progresión (fuera de un ensayo clínico) (9).	**IE, ESMO**
12	En pacientes con ABC HER2 (+), previamente no tratados con la combinación de pertuzumab + trastuzumab + ChT, es una opción aceptable usar este régimen luego de primera línea (9,12). **Nota:** En pacientes con ABC HER2 (+) que han progresado durante o luego de segunda línea o líneas subsecuentes de terapia anti-HER2, pero no ha recibido pertuzumab, se puede considerar el uso de pertuzumab **(Insuficiente/Débil, ASCO)** (11).	**IIB, ESMO Moderada/B, SEOM**
13	Luego de la primera línea de terapia basada en trastuzumab, T-DM1 otorga eficacia superior a otras terapias anti-HER2 en segunda línea **(ESMO-MCBS v1.1 score: 4)** (comparado con lapatinib + capecitabina) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3)** y líneas subsecuentes [comparado con TPC (tratamiento a elección del investigador)] (8-12). T-DM1 debe ser preferido en pacientes quienes han progresado al menos a 1 línea de terapia basada en trastuzumab y un taxano, debido a que otorga un beneficio en OS. Los pacientes deben haber recibido terapia previa para enfermedad localmente avanzada o metastásica o desarrollar una recurrencia de enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante (99-102).	**2A, NCCN IA, ESMO 2017, NICE Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM**
14	Si un paciente con ABC HER2 (+) ha progresado durante o luego de una segunda línea o subsecuente anti-HER2, y si ya ha recibido pertuzumab y/o T-DM1, se recomienda una tercera línea de terapia anti-HER2. Las opciones incluyen: T-DM1, lapatinib + capecitabina (98,99), así como otras combinaciones de ChT + trastuzumab, lapatinib + trastuzumab, o ET [en pacientes con RH (+)]. Se tiene insuficiente evidencia para recomendar un régimen sobre otro (11,12). **Notas:** • T-DM1 ha demostrado superioridad sobre otros regímenes de tratamiento en tercera línea y subsecuentes (basado en los resultados del estudio TH3RESA) **(Alta/A, SEOM)** (12).	**Insuficiente/ Débil, ASCO Moderada/B, SEOM**

	• A pesar de la actividad demostrada de lapatinib + capecitabina en segunda línea, esta combinación fue inferior a T-DM1 en el estudio EMILIA, por lo que es preferible usarla como línea subsecuente **(Moderada/B, SEOM)** (12). • Trastuzumab + diferentes ChT (vinorelbina, gemcitabina, capecitabina) pueden ser opciones de tratamiento si no fueron previamente usadas **(Baja/C, SEOM)** (12).	
15	En caso de progresión a terapia basada en trastuzumab, la combinación de trastuzumab + lapatinib como tercera línea una opción razonable de tratamiento en algunos pacientes **(ESMO-MCBS v1.1 score: 4)**. No obstante, no se tiene data del uso de esta combinación luego de progresión a pertuzumab o T-DM1 (8-10,12) **Nota:** No suspender trastuzumab si la progresión de enfermedad se produce únicamente dentro del sistema nervioso central (CNS).	**2A, NCCN IB, ESMO 2020, NICE Moderada/B, SEOM**
16	En pacientes con RH (+) /HER2 (+), se recomienda (8): • Terapia anti-HER2 + ChT **(Alta/Fuerte, ASCO) (Alta/A, SEOM)**. • ET + trastuzumab (112,113) o lapatinib (114) o pertuzumab/trastuzumab (115) o lapatinib/trastuzumab (116) en casos seleccionados **(Alta/Moderada, ASCO) (Moderada/B, SEOM)**. • ET sola en casos seleccionados **(Intermedia/Débil, ASCO)** (11). **Notas:** • Si el paciente inició con una terapia anti-HER2 + ChT, se puede añadir ET cuando la ChT finaliza o cuando hay progresión **(Insuficiente/Débil, ASCO)** (11). • En casos seleccionados como por ejemplo: baja carga de enfermedad, comorbilidades (como falla cardiaca que contraindica terapia anti-HER2) y/o la presencia de un DFI largo, se puede ofrecer ET como primera línea **(Intermedia/Débil, ASCO)** (11).	**2A, NCCN**
17	En pacientes altamente seleccionados con ABC RH (+) /HER2 (+), para quienes la terapia anti-HER2 fue elegida en primera línea, es razonable usar la terapia endocrina (ET) + terapia anti-HER2 como terapia de mantenimiento luego de suspender la ChT, a pesar que esta estrategia no ha sido estudiada en ensayos clínicos (9). La duración de terapia de mantenimiento sebe ser hasta progresión (PD), toxicidad inaceptable o de acuerdo con la decisión del paciente; y necesita ser evaluada en ensayos clínicos.	**n/a/B, ESMO**

	Nota: No hay datos para decidir entre terapia anti-HER2 como agente único o bloqueo dual anti-HER2 para combinar con ET de mantenimiento después de suspender la ChT en ABC RH (+) /HER2 (+).	
18	El bloqueo dual con tucatinib + trastuzumab + capecitabina mostró un pequeño beneficio en la mediana de PFS (2 meses) y mediana de OS (4 meses) sobre trastuzumab + capecitabina en pacientes previamente con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, incluidos pacientes con metástasis, a expensas de una mayor toxicidad (diarrea) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3)** (103,104).	**1, NCCN IIB, ESMO**
19	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ha demostrado una importante actividad antitumoral en un estudio fase II en pacientes previamente muy tratadas con ABC HER2 (+) (mediana de líneas de tratamiento: 6) y es una opción de tratamiento en este escenario. La toxicidad pulmonar [neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial (ILD)] puede ser fatal y requiere vigilancia activa y un manejo adecuado **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2)** (105,106).	**2A, NCCN IIB, ESMO**
20	La combinación de neratinib + capecitabina fue comparada con lapatinib + capecitabina como tercera línea o posterior en pacientes con ABC HER2 (+), mostrando un beneficio marginal en PFS, sin una diferencia significativa en OS (objetivo co-primario). No se tuvo un grupo comparador con trastuzumab + capecitabina, el cual previamente demostró ser superior a lapatinib + capecitabina en términos de OS **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2)** (110,111). **Nota:** La combinación de neratinib + capecitabina no se recomienda en la práctica clínica de rutina. Se necesitan estudios adicionales para establecer claramente el rol potencial de esta combinación en el tratamiento de metástasis cerebral (BM), así como el rol de neratinib en ABC **(ESMO)** (9).	**2A, NCCN ID, ESMO**
21	Si pertuzumab no fue administrado, los regímenes de primera línea para ABC HER2 (+) pueden incluir trastuzumab combinado con vinorelbina o un taxano. Se debe considerar las diferencias en toxicidad entre estos regímenes (otros agentes de ChT no han sido bien evaluados y no son preferidos) (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
22	Para líneas posteriores de ChT, trastuzumab puede ser administrado con diversos agentes de ChT, incluyendo: vinorelbina (si no fue administrada en primera línea), taxanos (si no fueron administrados en primera línea), capecitabina, eribulina, antraciclina liposomal, platinos, gemcitabina o CM metronómico. La	**2A, NCCN IIA, ESMO Moderada/B, SEOM**

	decisión debe ser tomada teniendo en consideración los diferentes perfiles de toxicidad, terapia previa, preferencias del paciente y disponibilidad de las terapias (8,9,12).	
23	Margetuximab + ChT ha demostrado un pequeño beneficio en PFS (1 mes) cuando se comparó con trastuzumab + ChT para pacientes previamente con pertuzumab y T-DM1. Ha recibido aprobación por FDA para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido 2 o más regímenes anti-HER2 previos, al menos 1 para enfermedad metastásica **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2)** (117). **Nota:** CD16A como predictor de la eficacia de anti-HER2 y la selección del agente anti-HER2 debe explorarse más a fondo (9).	**2A, NCCN ID, ESMO**

6.5.13 TRATAMIENTO MÉDICO EN ABC TRIPLE NEGATIVO

Tabla N° 12. Recomendaciones de tratamiento médico en ABC triple negativo

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con ABC triple negativo no asociados a BRCA, la ChT es el tratamiento estándar. No hay datos que respalden recomendaciones diferentes o específicas de ChT, además de platino. Por lo tanto, todas las recomendaciones de ChT para enfermedad HER2 (-) también se aplican para ABC triple negativo (8,9,12). **Notas:** • En general, la ChT monodroga secuencial es preferida, limitando la ChT de combinación para pacientes con enfermedad agresiva, sintomática o que compromete la vida. • La duración óptima de la ChT no está establecido, generalmente un régimen es usado hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable **(Moderada/B, SEOM)**.	**2A, NCCN IA, ESMO Alta/A, SEOM**
2	En primera línea, en pacientes sin ChT previa, las antraciclinas y taxanos (solos o en combinación) son las opciones preferidas de tratamiento. Esta recomendación es también válida para pacientes con recurrencia tardía (> 1 año) luego de completar ChT (neo) adyuvante con antraciclinas y/o taxanos (12).	**Alta/A, SEOM**
3	En pacientes con ABC triple negativo (independientemente del status BRCA) previamente tratados con antraciclinas con o	**2A, NCCN IA, ESMO**

	sin taxanos en el escenario (neo) adyuvante, carboplatino demostró eficacia comparable y un perfil de toxicidad aceptable comparado con docetaxel. Por lo tanto, es una opción importante de tratamiento (173). **Nota:** La combinación de carboplatino/ gemcitabina ha mostrado actividad (PFS de aprox. 5 meses y una media de 1 año como terapia de primera línea). Esta combinación es una opción aceptable en pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos, y también es una opción aceptable en pacientes jóvenes con enfermedad agresiva y sintomática.	**Moderada/B, SEOM**
4	Atezolizumab + nab-paclitaxel es una opción en primera línea de tratamiento para pacientes con ABC triple negativo y PD-L1 (+), ya sea de novo o al menos 12 meses desde ChT (neo) adyuvante **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3)** (119-122).	**2A, NCCN IB, ESMO 2020, NICE**
5	Sacituzumab govitecan (un tipo de ADC: conjugado fármaco-anticuerpo) ha recibido aprobación acelerada por FDA para el tratamiento de pacientes con ABC triple negativo refractario previamente muy tratados que han recibido al menos 2 terapias previas para enfermedad metastásica **(ESMO-MCBS v1.1 score: 2)** (124,125).	**2A, NCCN**
6	Otros inhibidores de punto de control (ICIs) asociados a ChT se están evaluando en primera línea de mTNBC PD-L1 (+) CPS > 10 (pembrolizumab + ChT) **(ESMO-MCBS v1.1 score: 3)** (9,128).	**n/a, ESMO**
7	Varios ensayos en curso están evaluando el papel de la inmunoterapia en otros subtipos de ABC (no TNBC) (9).	**n/a/E, ESMO**
8	No se debe utilizar inmunoterapia con un inhibidor de punto de control (ICI) para cualquier subtipo biológico de ABC en la práctica clínica habitual fuera de los ensayos clínicos. Varios ensayos clínicos en curso están evaluando el papel de este tipo de tratamiento en todos los subtipos de ABC (9).	**IIID, ESMO**
9	En segunda línea y líneas subsecuentes, no se tiene un número límite de ChT en pacientes con mTNBC, si se mantiene la QoL. En pacientes pretratados con una antraciclina y un taxano, y que no necesitan ChT de combinación, los agentes únicos como capecitabina, vinorelbina (VO o EV) y eribulina son las opciones preferidas. Otras opciones incluyen: Taxanos (estándar o nab-paclitaxel), rechallenge con antraciclinas (formulación liposomal), gemcitabina, o platinos.	**Moderada/B, SEOM**

6.5.14 TRATAMIENTO MÉDICO DE ABC HEREDITARIO

Tabla N° 13. Recomendaciones de tratamiento médico en ABC hereditario

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En ABC, los resultados de los test genéticos de línea germinal pueden tener implicancias terapéuticas y deben ser realizados lo más tempranamente posible. Se debe proporcionar una evaluación adecuada a los pacientes y sus familiares si se detecta una mutación de línea germinal patogénica (8,9).	**1, NCCN IA, ESMO**
2	A la fecha, sólo las mutaciones en BRCA 1/2 han demostrado utilidad clínica e impacto terapéutico (8,9). **Nota:** Se recomienda la detección de mutaciones germinales BRCA (gBRCAm) 1/2 deben ser realizadas en todos los pacientes con BC recurrente o metastásico para identificar candidatos para terapia con inhibidores PARP (PARPis) (8,9).	**1, NCCN IA, ESMO**
3	Se puede considerar test de otros genes adicionales de alta/moderada penetrancia (si se considera apropiado en la evaluación genética), porque puede tener implicancias para los otros miembros de la familia. No obstante, a la fecha una mutación en otro gen de alta/moderada no tiene implicancia clínica directa para los pacientes con ABC (9,11).	**VC, ESMO Insuficiente/ Moderada, ASCO**
4	Las implicancias terapéuticas de las mutaciones somáticas BRCA 1/2 en BC necesita mayores estudios dentro de un entorno de investigación y no deben utilizarse para la toma de decisiones en la práctica clínica de rutina (9).	**n/a/E, ESMO**
5	En pacientes con ABC endocrino resistente o ABC con mutaciones BRCA de línea germinal (gBRCAm) previamente tratadas con una antraciclina con o sin un taxano (en el escenario adyuvante y/o metastásico), un régimen de platino es la opción de ChT preferida, si no fue previamente administrado (173). Todas las otras recomendaciones de ChT son similares a las del ABC esporádico (8,9,11).	**2A, NCCN IA, ESMO Intermedia/ Moderada, ASCO**
6	Los inhibidores PARP (PARPis) (olaparib o talazoparib) son opciones preferidas de tratamiento para pacientes con ABC triple negativo **(ESMO-MCBS v1.1 score: 4)** (169-172). **Notas:**	**1, NCCN IA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM**

	• En ABC RH (+) asociado a gBRCAm, la secuencia óptima entre un PARPi y ET con o sin un CDKi 4/6 es desconocida. Debido al beneficio observado en OS con los CDKi 4/6, se recomienda su uso antes de un PARPi (9) **(VB, ESMO)**. • Los PARPis (olaparib o talazoparib) están asociados con un beneficio en PFS, mejoría de QoL, y un perfil de toxicidad favorable. Son una alternativa de tratamiento frente a ChT en las primeras líneas de tratamiento (9).	
7	Carboplatino como primera línea de tratamiento para pacientes con TNBC y/o gBRCA 1/2 fue efectivo en el estudio TNT. Por lo tanto, puede ser considerado como una opción de tratamiento en pacientes no seleccionados **(Moderado/B, SEOM)** y para ABC gBRCA (12).	**Alta/A, SEOM**
8	No hay datos que comparen directamente la eficacia de los PARPis (olaparib o talazoparib) con los agentes de platino en este escenario, así como el uso óptimo con platino (combinado o secuencial) y su eficacia en tumores que progresan luego de platino (8,9,11).	**2A, NCCN V/n/a, ESMO Alta/Fuerte, ASCO**
9	El estudio BROCADE3 fue el primer ensayo fase III que evaluó un PARPi (veliparib) en MBC gBRCAm que incluyó un platino. Los resultados iniciales mostraron un beneficio pequeño en PFS (1.9 meses). Sin embargo, se ha observado una PFS duradera a los 3 años en una minoría (uno de cada cuatro pacientes) durante el mantenimiento con veliparib, lo que podría corresponder a una opción de tratamiento de mantenimiento para retrasar la ChT (174). **Nota:** Se espera la data madura de OS antes de poder recomendar este régimen en la práctica clínica diaria (ESMO) (9).	**ID, ESMO**

6.5.15 MEDICINA DE PRECISIÓN EN ABC

Tabla N° 14. Recomendaciones sobre Medicina de Precisión en ABC hereditario

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Los paneles multigenes [como aquellos obtenidos mediante next-generation sequencing (NGS) u otra tecnología en DNA tumoral] no han demostrado beneficio comprobado en ensayos clínicos para ABC. Su impacto permanece no definido y no deben ser usado en la práctica clínica de manera rutinaria.	**ID, ESMO**

	En los pacientes candidatos para participar en ensayos clínicos de nuevas terapias, las pruebas de NGS pueden ser utilizados en ese contexto (9).	
2	La evaluación de DNA circulante del tumor (ctDNA) no está recomendada para demostrar progresión de enfermedad (PD) (9).	**ID, ESMO**
3	La evaluación de ctDNA es una opción para la detección de mutaciones PIK3CA en la selección de pacientes elegibles para alpelisib (8,9).	**1, NCCN IIA, ESMO**
4	Si se dispone de tratamiento con inhibidores PI3K, los pacientes deben evaluarse con test de detección de mutación PIK3CA (en exón 9 y 20) en tejido (tumor primario o metástasis) y/o en ctDNA en sangre (8,9).	**1, NCCN IB, ESMO**
5	La evaluación del status de la mutación ESR1 no está lista para su uso en la práctica clínica rutinaria y no se recomienda, ya sea para demostrar progresión de enfermedad o la selección de ET (como un cambio de un AI a fulvestrant) (9).	**ID, ESMO**
6	El status de la mutación PD-L1 debe evaluarse en los pacientes con ABC triple negativo en primera línea, si el tratamiento con inhibidores de punto de control (ICIs) está disponible (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
7	El status de la mutación PD-L1 debe evaluarse utilizando IHC con el anticuerpo SP 142 (Ventana), con un punto de corte de 1% de tinción positiva en la células inmunes infiltrantes del tumor (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
8	Los pacientes con ABC y baja expresión hormonal 1% - 10% RH (+) / HER2 (-) no deberían ser considerados exclusivamente para ET. Estos pacientes pueden considerarse como pacientes con ABC triple negativo en los ensayos clínicos (8,9,11).	**2A, NCCN IIIB, ESMO Alta/Fuerte, ASCO**
9	En pacientes con ABC con un tumor que tiene una fusión NTRK, se puede considerar un tratamiento con un inhibidor TRK (TRKi) (175-177).	**2A, NCCN IB, ESMO**
10	En pacientes con ABC con tumores con MSI-H/dMMR o TMB-H, se puede considerar un tratamiento con un agente anti-PD-1 (178,180).	**2A, NCCN VC, ESMO**

6.5.16 EVALUACIÓN Y MANEJO DE SITIOS METASTÁSICOS EN ABC

Tabla N° 15. Recomendaciones de evaluación y manejo de metástasis óseas en ABC

METÁSTASIS OSEAS		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Se requiere evaluaciones radiológicas en pacientes con dolor persistente y localizado debido a metástasis óseas para determinar si hay fracturas patológicas inminentes o actuales. Si una fractura de un hueso largo o vértebra es probable o ha ocurrido, se requiere una evaluación ortopédica ya que el tratamiento de elección puede ser quirúrgico (estabilización), que generalmente es seguido por radioterapia (RT). En ausencia de un claro riesgo de fractura, la RT es el tratamiento de elección (9,12,13). **Nota:** La radioterapia (RT) en MBC juega un rol en paliación de síntomas (por ejemplo: dolor no controlado, compresión medular o fracturas, metástasis cerebrales o metástasis a partes blandas dolorosas) (12).	**IA, ESMO Alta/A, SEOM 2013, INEN**
2	Los signos y síntomas neurológicos que sugieren la posibilidad de una compresión de médula espinal deben ser evaluados como una emergencia oncológica. Se requiere una evaluación radiológica completa del área afectada, así como áreas adyacentes a la médula espinal. La MRI es el método de elección. Una opinión quirúrgica de urgencia (Neurocirugía u Ortopedia) puede ser requerida para una descompresión quirúrgica (8). Si no es factible la descompresión y/o estabilización, la RT de emergencia es el tratamiento de elección, y la vertebroplastía también es una opción (9)	**IB, ESMO**
3	Se recomienda el uso de agentes modificadores óseos (BMAs): Bifosfonatos (zoledronato, pamidronato) (38-40) o denosumab (42) de manera rutinaria en todos los pacientes con ABC y metástasis ósea, ya sea si son sintomáticos o no. **Notas:** • Los BMAs deben iniciarse en el momento del diagnóstico de metástasis ósea, y considerado durante el curso de la enfermedad **(IIIA, ESMO)** (9) • El efecto analgésico de los BMAs es modesto, y los BMAs no deben ser usados	**1, NCCN IA, ESMO 2020, NICE Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM 2013, INEN**

	solos para el dolor óseo **(Baja/Débil, ASCO)** (11). • No se recomienda un BMA sobre otro. • No se conoce la duración óptima de terapia con un BMA (41).	
4	El uso de ácido zoledrónico (bifosfonato) cada 12 semanas (Q12W) parece ser no inferior al régimen de cada 3 (Q3W) a 4 semanas (Q4W) (8,9,11,12).	**1, NCCN IB, ESMO Alta/Fuerte, ASCO Alta/A, SEOM**
5	El uso de suplementos de calcio y vitamina D es obligatorio, a menos que exista contraindicaciones para este tratamiento (8,9).	**1, NCCN IA, ESMO**

Tabla N° 16. Recomendaciones de evaluación y manejo de metástasis cerebrales (BM) en ABC

METÁSTASIS CEREBRALES (BM)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Los pacientes con una metástasis cerebral (BM) única o un número pequeño de metástasis (1 - 3) potencialmente resecables, o con enfermedad sistémica controlada, o BM asintomáticas y que no responden a otras terapias, o con un índice de GPA alto, deben ser tratados con cirugía o radiocirugía. La radiocirugía también es una opción para algunas BM irresecables (9,10,12). **Notas:** • El índice GPA (Graded Prognostic Assessment) es una escala que utiliza 4 variables y otorga una puntuación (del 0 al 2) Los parámetros son: subtipo de BC, edad < 65 años, índice Karnofsky ≥ 70%, presencia de lesión metastásica única o múltiples. Mediante estos parámetros se puede predecir la sobrevida de los pacientes en 2.6 meses, 3.8 meses, 6.9 meses y 11 meses dependiendo de la clase a la que pertenecen (1, 2, 3 y 4, respectivamente). • La radioterapia (RT) estereotáctica (usa altas dosis de RT 15 - 25 Gy en una o varias sesiones) está indicada en casos seleccionados de enfermedad oligometastásica (≤ 3 metástasis) y puede ser considerada una alternativa a la cirugía **(Moderada/B, SEOM)** (12).	**IB, ESMO 2020, NICE Moderada/B, SEOM**
2	La radioterapia holocraneal (WBRT) (administración de 30 cGy en 10 fracciones al cerebro), a pesar de ser paliativa, está indicado	**IB, ESMO 2020, NICE**

	en BM sintomática, y ha demostrado un incremento de OS vs. cuidados de soporte. WBRT está recomendada cuando se tiene múltiples lesiones (≥ 3 metástasis) y cuando las lesiones son ≥ 3 cm o tienen un volumen ≥ 25 cm^3 (9,10,12). **Notas:** • Si se le realiza cirugía, el paciente continúa con radioterapia holocraneal (WBRT), radioterapia conformada con preservación del hipocampo o radiocirugía dependiendo del caso. • Si el paciente recibe radiocirugía ya no recibe radioterapia holocraneal (WBRT); el tratamiento con radiocirugía se da por terminado. Salvo en el tiempo desarrolle progresión de metástasis cerebral múltiple estaría indicado la radioterapia holocraneal (WBRT).	**Moderada/B, SEOM**
3	La radionecrosis luego de RT estereotáctica para BM es una complicación infrecuente que puede ocurrir especialmente en casos con mayor sobrevida y seguimiento, sobre todo en casos de reirradiación. El diagnóstico diferencial es progresión de enfermedad (PD) y resulta difícil diferenciarlos. El tratamiento con un curso de corticoides a altas dosis en pacientes sintomáticos es el primer tratamiento de elección. Si no hay respuesta, se puede usar Bevacizumab como una opción para disminuir el edema circundante, generalmente a una dosis de 7.5 mg/kg cada 2 semanas, por una mediana de 4 ciclos (9).	**IIIB, ESMO**
ABC HER2 (+) Y METÁSTASIS CEREBRAL (BM)		
1	Debido a que los pacientes con ABC HER2 (+) y BM pueden vivir por varios años, se debe considerar la toxicidad a largo plazo y las opciones de terapia local menos tóxicas. Por ejemplo: RT estereotáctica en lugar de WBRT, si es factible y apropiado (ejemplo: en el escenario de un número limitado de BM) (9).	**IA, ESMO**
2	En pacientes con ABC HER2 (+) quienes desarrollan BM con enfermedad extracraneal estable, no se debe cambiar la terapia sistémica (9-11). **Nota:** Se recomienda reiniciar la terapia anti-HER2 (trastuzumab) si esta fue interrumpida **(IB, ESMO)**.	**ID, ESMO 2020, NICE n/a, ASCO**
3	En pacientes con ABC HER2 (+) en quienes la BM es el único sitio de recurrencia, se desconoce si la adición de ChT a la terapia local puede alterar el curso de la enfermedad; por lo tanto, no se recomienda (9).	**ID, ESMO**

4	En los pacientes con ABC HER2 (+) con BM progresivas que causan alta carga de la enfermedad y sin más opciones de terapia local disponibles, se puede considerar un cambio de terapia sistémica como una opción razonable de acuerdo a los algoritmos de tratamiento de ABC HER2 (+) (y de preferencia en ensayos clínicos), así como terapia paliativa de soporte en casos donde el tratamiento de BM no es factible (9-11).	**IIIA, ESMO 2020, NICE n/a, ASCO**

Tabla N° 17. Recomendaciones de evaluación y manejo de metástasis leptomeníngea (LMD) en ABC

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEA (LMD)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	No se tiene una terapia de elección para metástasis leptomeníngea (LMD) en BC. La elección del tratamiento (RT, ChT intratecal, terapia sistémica, cuidados paliativos) debe ser discutida según el pronóstico y con un equipo multidisciplinario (9).	**VE, ESMO**
2	Se puede considerar RT focal para lesiones circunscritas, y sobre todo sintomáticas (9).	**VE, ESMO**
3	Se puede considerar RT holocraneal (WBRT) para LMD lineal nodular o extensa sintomática (9,11).	**VE, ESMO n/a, ASCO**
4	La adición de ChT intratecal a la terapia sistémica no tiene beneficio en OS ni QoL, así como no tiene un efecto significativo sobre la progresión del líquido cefalorraquídeo (CSF) (9).	**IID, ESMO**
5	Se puede considerar ChT intratecal si la enfermedad sistémica está estable y hay un flujo de CSF normal, cuando hay evidencia de células malignas en el CSF (LMD tipo I). Puede producirse una toxicidad significativa (9).	**VE, ESMO**

Tabla N° 18. Recomendaciones de evaluación y manejo de metástasis hepáticas en ABC

METÁSTASIS HEPÁTICAS		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	No se tiene data de estudios randomizados que soporte el efecto de la terapia local en sobrevida (sólo de reportes o series de casos en pacientes muy seleccionados). La terapia local puede ser propuesta en pacientes muy	**VC, ESMO**

	seleccionados (buen performance status, compromiso hepático limitado, no lesiones extrahepáticas) luego de que la terapia sistémica haya demostrado un control de la enfermedad. A la fecha, no existe data que seleccione la mejor técnica (cirugía, RT estereotáctica, ChT intrahepática, etc.) (9).	

Tabla N° 19. Recomendaciones de evaluación y manejo de efusiones pleurales malignas en ABC

EFUSIONES PLEURALES MALIGNAS		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Las efusiones pleurales malignas requieren terapia sistémica con/sin manejo local (9).	**IIIA, ESMO**
2	La toracocentesis diagnóstica debe realizarse si es que podría cambiar el manejo clínico. Los resultados falsos negativos son muy comunes (9).	**IIIB, ESMO**
3	El drenaje torácico es recomendado en pacientes con efusión pleural clínicamente sintomáticos (9).	**IIIA, ESMO**
4	El uso de un catéter intrapleural o la administración intrapleural de talco o drogas (por ejm: bleomicina) puede ser útil (9).	**IIIB, ESMO**

Tabla N° 20. Recomendaciones de evaluación y manejo de recurrencias en pared torácica y regionales (nodales) en ABC

RECURRENCIAS EN PARED TORÁCICA Y REGIONALES (NODALES)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Debido al alto riesgo de metástasis a distancia concomitante, los pacientes con recurrencia en pared torácica o regional (nodal) deben tener re-estadiaje completo (incluyendo evaluación de tórax, abdomen y huesos) (9).	**VA, ESMO**
2	Las recurrencias en pared torácica y regionales deben ser tratadas con escisión quirúrgica (si es factible) con riesgo limitado de morbilidad (9).	**IIA, ESMO**
3	La RT locorregional está indicada para pacientes previamente no irradiados (9,12).	**IIA, ESMO** **Baja/B, SEOM**
4	En pacientes con recurrencia previamente irradiados, la re-irradiación de toda o parte de la pared torácica puede ser considerado en casos seleccionados, previa evaluación por el equipo multidisciplinario (9).	**VC, ESMO**

5	Adicionalmente a la terapia local (cirugía y/o RT) y en ausencia de metástasis a distancia, se debe considerar el uso de terapia sistémica (ChT, ET y/o terapia anti-HER2, entre otras) (9,12).	**IB, ESMO Baja/B, SEOM**
6	La ChT después de la primera recurrencia local o regional mejora los resultados a largo plazo, principalmente en enfermedad RE (-). Por lo tanto, puede usarse (9).	**IB, ESMO**
7	La ET en este escenario mejora los resultados a largo plazo en enfermedad ER (+) y debe ser usada (9).	**IB, ESMO**
8	La elección de la terapia sistémica depende de la biología tumoral, tratamientos previos, la duración del DFI y factores relacionados al paciente (preferencias, comorbilidades, etc.) (9).	**VA, ESMO**
9	En pacientes con enfermedad no abordable para tratamiento local radical, la elección de terapia sistémica paliativa deber realizarse de acuerdo con los principios previamente definidos para ABC. Estos pacientes pueden ser considerados aún para terapias locales paliativas (9,12).	**VB, ESMO Alta/A, SEOM**

6.5.17 ABC EN VARONES

Tabla N° 21. Recomendaciones de manejo en ABC en varones

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Las recomendaciones de tratamiento médico para ABC en varones son extrapoladas de los estudios en mujeres; por lo tanto son similares para ambos grupos (8).	**2A, NCCN**
2	Se recomienda evaluación genética y test genético para mutaciones germinales en los pacientes varones con ABC (11).	**2A, NCCN Baja/Fuerte, ASCO**
3	En los pacientes varones con ABC ER (+) (quienes representan la mayoria de casos), la ET es la opción preferida, a menos que se tenga evidencia de crisis visceral o enfermedad rápidamente progresiva que necesita una respuesta rápida (8,9,11,12) Las opciones de tratamiento incluyen: tamoxifeno, AI con agonistas LHRH, fulvestrant, CDKi 4/6 (8,9,11,12).	**2A, NCCN IIIA, ESMO Baja/Fuerte, ASCO Moderada/A, SEOM**
4	La ET para pacientes varones con ABC RH (+) /HER2 (-) se puede secuenciar como en las mujeres (11).	**2A, NCCN Baja/Moderada, ASCO**
5	En pacientes varones con ABC ER (+), tamoxifeno es la opción preferida de tratamiento (8,9,12).	**2A, NCCN IVB, ESMO Moderada/A, SEOM**

6	En pacientes varones con ABC quienes reciben un AI, se debe utilizar agonistas LHRH de manera concurrente. Se puede considerar el uso de AI monoterapia, con un monitoreo cercano de la respuesta. Se necesitan ensayos clínicos en esta población de pacientes (8,9).	**2A, NCCN IVB, ESMO**
7	El manejo de la toxicidad por ET es similar al utilizado en las pacientes mujeres (11)	**Baja/Moderada, ASCO**
8	Las indicaciones y recomendaciones para varones con ABC respecto a ChT, terapias dirigidas contra RH (+) [como CDKi 4/6 en combinación con AI o fulvestrant, inhibidores mTOR, inhibidores PI3K, etc.] HER2 (terapias anti-HER2), PD-L1 (inmunoterapia), y gBRCAm (PARPis) son las mismas a las que se ofrecen en las mujeres (11).	**2A, NCCN Baja/Fuerte, ASCO**

6.5.18 CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO (LABC) E INFLAMATORIO (IBC)

Tabla N° 22. Recomendaciones de manejo en LABC e IBC

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Antes de iniciar cualquier terapia, se debe realizar una biopsia core con estudio de inmunofenotipo (ER, PgR, HER2, ki67) para guiar la decisión terapéutica (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
2	Debido a que los pacientes con LABC tienen un alto riesgo de enfermedad metastásica, en el plan de trabajo se recomienda incluir: anamnesis y examen físico, exámenes de laboratorio, imágenes de tórax con contraste y abdomen (de preferencia CT con contraste o MRI con contraste) y gammagrafía ósea, antes del inicio de la terapia sistémica. MRI de mamas es opcional (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
3	El PET/CT puede usarse como estadiaje en lugar de CT y gammagrafía ósea (no adicionalmente) (8,9). **Notas:** • PET/CT puede ser realizado al mismo tiempo que CT. Es útil en situaciones donde las imágenes estándar son equívocas o sospechosas. También es útil en identificar enfermedad ganglionar no sospechosa y/o metástasis a distancia cuando se usa adicionalmente a los estudios clásicos de imágenes (8). - En el LABC puede usarse PET/CT con ^{18}F-FDG y gammagrafía ósea; ambos examinan diversas lesiones por mecanismos distintos; incluso se debe iniciar con gammagrafía ósea y utilizar	**2A, NCCN IIB, ESMO**

	PET/CT para otras localizaciones. Solo no adicionar gammagrafía ósea si se sospechase metástasis óseas líticas exclusivamente (26,27). - En casos de IBC, un estudio demostró diferencias entre los hallazgos por CT convencional y PET/CT con ^{18}F-FDG para la estadificación inicial y cómo estas diferencias afectan potencialmente el manejo del paciente, concluyendo preliminarmente que PET/CT con ^{18}F-FDG puede ser la modalidad de elección para la estadificación inicial del IBC (214). Además, una revisión sistemática concluyó que, en comparación a la CT convencional, el PET/CT con ^{18}F-FDG tuvo un mejor rendimiento diagnóstico para la detección de metástasis loco regionales y a distancia, por lo que recomiendan utilizarla de forma estándar en la evaluación diagnóstica de pacientes con IBC (215). • Si el PET/CT es realizado e indica claramente metástasis ósea, la gammagrafía ósea no es necesaria (8).	
4	La terapia sistémica (no cirugía ni RT) debe ser el tratamiento inicial (8,9).	**2A, NCCN IIIA, ESMO**
5	Si el LABC permanece inoperable luego de terapia sistémica (o eventualmente RT), la mastectomía "paliativa" no debe ser realizada, a menos que la cirugía resulte en una mejoría de QoL (9).	**VD, ESMO**
6	Una modalidad combinada de tratamiento basada en un enfoque multidisciplinario (terapia sistémica, cirugía y RT) es fuertemente recomendada en la gran mayoría de casos (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
7	Las opciones de tratamiento para LABC RH (+) incluyen un régimen de ChT basado en una antraciclina y un taxano, o ET (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
8	La elección de ChT vs. ET como tratamiento inicial en un paciente con LABC RH (+), dependerá del tumor (grado, inmunofenotipo) y consideraciones del paciente [status menopáusico, performance status (PS), comorbilidades, preferencias del paciente, etc.] (9).	**VA, ESMO**
9	En pacientes con LABC subtipo triple negativo se recomienda como tratamiento inicial con ChT basada en una antraciclina y un taxano. Se puede combinar un platino con un taxano (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**

10	En pacientes con LABC HER2 (+), se recomienda terapia anti-HER2 concurrente con taxano debido a que incrementa la pCR (8,9). En pacientes con LABC HER2 (+), se puede incluir ChT basada en antraciclinas en el régimen de tratamiento. Cuando se indica la antraciclina, debe ser administrada de manera secuencial con la terapia anti-HER2 (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
11	En pacientes con LABC HER2 (+) (inflamatorio o no inflamatorio) sin metástasis a distancia, quienes se encuentran en remisión completa luego de terapia sistémica neoadyuvante y locorregional, y fueron tratados con intención curativa, la duración de la terapia anti-HER2 adyuvante es de un 1 año (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
12	Luego de terapia sistémica neoadyuvante efectiva (con o sin RT), la cirugía puede ser posible en estos pacientes, la cual consiste en mastectomía con disección axilar en la mayoría de casos. En pacientes seleccionados con una buena respuesta, se puede considerar cirugía conservadora de la mama (BCS) (8,9).	**2A, NCCN IIA, ESMO**
13	En pacientes con baja carga de enfermedad axilar al debut (previamente cN0 - cN1) con respuesta completa (RC) luego de terapia sistémica (ycN0), la biopsia de ganglio centinela (SLNB) puede ser una opción (9).	**IIIB, ESMO**
CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO (IBC) NO METASTÁSICO		
1	Para el IBC no metastásico, las recomendaciones generales de tratamiento son similares a aquellos con LABC no inflamatorio, siendo la terapia sistémica el tratamiento primario (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
2	Se recomienda mastectomía con disección axilar en casi todos los casos, incluso cuando se tiene buena respuesta a la terapia sistémica primaria (8,9)	**2A, NCCN IA, ESMO**
3	La reconstrucción inmediata generalmente no es recomendada en pacientes con IBC (8,9)	**2A, NCCN IVE, ESMO**
4	Se recomienda RT locorregional (pared torácica y ganglios), incluso cuando se alcanza pCR con terapia sistémica (8,9).	**2A, NCCN IA, ESMO**
5	Se recomienda un régimen preoperatorio basado en antraciclinas y taxanos (preferido) para IBC, y si el tumor es HER2 (+), se puede considerar un régimen que contenga pertuzumab (8)	**2A, NCCN**
CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO (IBC) METASTÁSICO		
1	Los pacientes con IBC EC IV o recurrente deben ser tratados de acuerdo a los principios de ABC (8).	**2A, NCCN**

6.5.19 CUIDADOS PALIATIVOS Y DE SOPORTE

Tabla N° 23. Recomendaciones generales de cuidados paliativos y de soporte en ABC

RECOMENDACIONES GENERALES DE CUIDADOS PALIATIVOS Y DE SOPORTE EN ABC		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Los cuidados paliativos que permiten una administración más segura y tolerable de los tratamientos deben ser siempre parte del plan de manejo (9).	**IA, ESMO**
2	La introducción temprana de cuidados paliativos, incluyendo control efectivo del dolor y otros síntomas, debe ser una prioridad en el manejo (9).	**IA, ESMO**
3	El acceso a un tratamiento efectivo contra el dolor es necesario para todos los pacientes que necesiten alivio de este (9).	**IA, ESMO**
4	Idealmente se debe discutir de manera temprana las preferencias del paciente durante el curso de la enfermedad metastásica. No obstante, cuando el tratamiento médico ya no es capaz de controlar la enfermedad, y la toxicidad de las opciones restantes supera los beneficios, el equipo multidisciplinario debe coordinar con el paciente (y su familia o cuidadores) la atención de cuidados paliativos para al paciente al final de la vida (9).	**VA, ESMO**

Tabla N° 24. Recomendaciones de manejo del dolor oncológico

MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Iniciar morfina oral de liberación sostenida como tratamiento de mantenimiento de primera línea para pacientes con enfermedad avanzada y progresiva (10).	**2016, NICE**
2	No iniciar habitualmente formulaciones de parches transdérmicos como tratamiento de primera línea a pacientes en los que son adecuados los opioides orales (10).	**2016, NICE**
3	Si el dolor no se controla adecuadamente a pesar de optimizar la primera línea de tratamiento, revisar la estrategia analgésica y considerar asesoramiento especializado en cuidados paliativos (10).	**2016, NICE**
4	Se puede considerar iniciar con opioides por vía subcutánea (si está disponible) para pacientes en los que los opioides orales no son	**2016, NICE**

	adecuados o sin un control óptimo del dolor, respaldados por la evaluación de un especialista en cuidados paliativos (10).	
5	Se puede considerar iniciar con parches transdérmicos (si está disponible) para pacientes en los que los opioides orales no son adecuados o sin un control óptimo del dolor, respaldado por la evaluación de un especialista en cuidados paliativos (10).	**2016, NICE**

Tabla N° 25. Recomendaciones de manejo de fatiga relacionada con el cáncer en ABC

MANEJO DE FATIGA RELACIONADA CON EL CÁNCER		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	La fatiga es experimentada con frecuencia por pacientes con ABC, ejerce un impacto deletéreo en la calidad de vida y limita el bienestar físico, funcional, psicológico y social. Su etiología es completa; por lo tanto, su manejo debe ser multidimensional (9).	**IA, ESMO**
2	Es importante evaluar la fatiga relacionada con el cáncer utilizando medidas de resultado informadas por el paciente, antes de implementar intervenciones no farmacológicas y, si es necesario, farmacológicas (9).	**IIB, ESMO**

Tabla N° 26. Recomendaciones de manejo de disnea en ABC

MANEJO DE DISNEA		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	• Deben descartarse causas tratables como derrame pleural, embolia pulmonar, insuficiencia cardiaca, anemia o toxicidad hematológica. • El oxígeno no es útil en personas no hipóxicas. • Los opioides son los fármacos de elección en el alivio de la disnea **(IIA, ESMO).** • Se pueden usar benzodiacepinas en pacientes que experimentan ansiedad **(IIIA, ESMO).** • Los corticoides pueden ser eficaces en la disnea provocada por linfangitis carcinomatosa, neumonitis inducida por Radioterapia (RT) o fármacos, síndrome de vena cava superior, obstrucción de las vías respiratorias o por un componente	**IA, ESMO**

	inflamatorio (inducido por cáncer) **(VB, ESMO).**	

Tabla N° 27. Recomendaciones de manejo de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN)

MANEJO DE NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	• La CIPN es frecuente y potencialmente limitante. • Deben identificarse factores de riesgo para neuropatía y neuropatía preexistente. • Actualmente no se puede recomendar ninguna prevención médica **(IIC, ESMO)**. • Los factores relacionados con el fármaco (dosis, tiempo, vía) pueden reducir el riesgo de CIPN. • El uso de guantes y calcetines ajustados durante la quimioterapia pueden reducir el riesgo de CIPN **(IC, ESMO)**. • El tratamiento farmacológico para CIPN se basa en antidepresivos triciclicos, anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) e inhibidores de la recaptación de serotonina – noradrenalina **(IIB, ESMO)**.	**n/a, ESMO**

6.5.20 MANEJO DE TOXICIDADES FARMACOLÓGICAS

Tabla N° 28. Recomendaciones de manejo de neutropenia inducida por CDKi 4/6 en ABC RH (+) /HER2 (-)

MANEJO DE NEUTROPENIA INDUCIDA POR CDKi 4/6		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	La neutropenia es la toxicidad más común asociada con el uso de CDKi 4/6 y no está generalmente asociada con neutropenia febril, a pesar que se ha reportado un incremento de infecciones. El tratamiento debe ser suspendido hasta el conteo de neutrófilos se haya recuperado al menos en 1000/ul. Se puede considerar también reducción de dosis (9,11).	**IIA, ESMO 2016, ASCO**

Tabla N° 29. Recomendaciones de manejo de neumonitis no infecciosa (NIP) en ABC

MANEJO DE NEUMONITIS NO INFECCIOSA (NIP)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	La neumonitis no infecciosa (NIP) es una complicación rara producida por inhibidores mTOR o CDKi 4/6. Se debe educar al paciente a reportar de manera temprana síntomas respiratorios. La interrupción del tratamiento y reducción de dosis es generalmente efectiva en pacientes con NIP grado 2 sintomáticos, además de uso de corticoides. Asimismo, se debe suspender el tratamiento en toxicidad grado ≥ 3 (9).	**IIA, ESMO**

Tabla N° 30. Recomendaciones de manejo de toxicidades por inhibidores mTOR o PIK3CA en ABC RH (+) /HER2 (-)

MANEJO DE TOXICIDADES POR INHBIDORES mTOR o PIK3CA		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	La hiperglicemia e hiperlipidemia son complicaciones comunes subagudas de la inhibición mTOR o PIK3CA. Es necesaria la evaluación de diabetes o historia de hiperglicemia previa. El control regular de glicemia y perfil lipídico es necesario para identificar estas toxicidades (9). • El manejo de hiperglicemia grado 1-2 incluye tratamiento con antidiabéticos orales e insulina basal (de acuerdo con las recomendaciones internacionales de tratamiento para diabetes mellitus). • Para hipercolesterolemia grado 2-3 está indicado el uso de estatinas, y los fibratos pueden ser incluidos si los niveles de triglicéridos son ≥ 500 mg/dL (con atención a la posible interacción entre everolimus y fibratos). • La interrupción del tratamiento y reducción de dosis es generalmente efectiva para las toxicidades grado 2-3. El tratamiento debe ser discontinuado cuando se tiene toxicidad grado 4.	**IIA, ESMO**
2	Para el manejo de la mucositis/estomatitis inducida por inhibidores mTOR, se recomienda usar un enjuague bucal con corticoides (dexametasona) para prevenir la estomatitis inducida por inhibidores mTOR [se sugiere: 0.5	**IB, ESMO** **Alta/B, SEOM**

	mg/5 ml de dexametasona, 10 ml a enjuagar por 2 minutos, luego escupir, cuatro veces al día (QID)] (9,12). • Se recomienda una intervención temprana **(VA, ESMO).** • Para estomatitis grado > 2, se recomienda diferir el tratamiento hasta que se resuelva la toxicidad y se recomienda la reducción de dosis de la terapia dirigida **(VB, ESMO).** • Se recomienda una pasta de dientes suave, así como una higiene suave para el tratamiento de estomatitis **(VB, ESMO).** • Considerar añadir pasta de dientes con corticoides para tratar las úlceras en desarrollo **(VB, ESMO).**	

Tabla N° 31. Recomendaciones de manejo de síndrome mano-pie (HFS) en ABC

MANEJO DE SÍNDROME MANO-PIE (HFS)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	El síndrome mano-pie (HFS) es descrito también como eritrodisestesia palmo-plantar. Las causas más frecuentes son: capecitabina, doxorubicina liposomal e inhibidores multikinasa (9). • Los pacientes deben ser educados para reconocer de manera temprana el HFS. • Los factores relacionados al tratamiento (dosis, tiempo, vía de administración) pueden reducir el riesgo de HFS. • Se recomienda el cuidado intensivo de la piel de las manos y pies con cremas en base a úrea **(IIA, ESMO).** • Se recomienda también el tratamiento de hiperqueratosis/infecciones fúngicas, un calzado cómodo y evitar fricción/calor.	**VA, ESMO**

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 DETERMINACIÓN DE INMUNOFENOTIPO EN BIOPSIAS Y DISCORDANCIA ENTRE TUMOR PRIMARIO Y METASTÁSICO

La determinación del status del receptor hormonal (RH: ER y PgR) y status HER2 debe ser repetido en todos los casos cuando se obtiene el diagnóstico histológico. La evaluación de ER y PgR puede resultar en falsos positivos y falsos negativos, y puede haber una discordancia entre el tumor primario y metastásico (30,31). Las razones de las discordancias pueden estar relacionadas a cambios en la biología de la enfermedad, el efecto del tratamiento previo en subconjuntos clonales, heterogeneidad tumoral, o la falta de exactitud y reproducibilidad de los estudios

La discordancia entre el status del receptor del tumor primario y la recurrencia de enfermedad ha sido reportada en varios estudios. Las tasas de discordancia están en un rango de 3.4% a 60% para ER (-) a ER (+); 7.2% a 31% para ER (+) a ER (-); y 0.7% a 1.1% para HER2 (+) (32,33).

Las GPC actuales recomiendan la reevaluación del status del receptor de la recurrencia de enfermedad, especialmente en casos donde el status del receptor es desconocido, originalmente negativo, o no sobreexpresado. En los pacientes con un curso clínico consistente con BC luminal (RH positivo), o con un resultado para RH (+) previo, se considera razonable el tratamiento con al menos un curso de terapia endocrina (ET), independientemente de si la prueba es repetida o del resultado del RH más reciente (8-12).

6.6.2 TERAPIA LOCAL (CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA) PRIMARIA PARA MBC O RECURRENTE

El tratamiento primario de MBC con el tumor primario intacto es la terapia sistémica, siendo la cirugía considerada luego de tratamiento sistémico para paliación de síntomas o complicaciones (como ulceración de piel, sangrado o dolor por tumoración). La cirugía podría ser indicada solo si se logra la remisión local del tumor primario y si otros sitios de metástasis no comprometen la vida. También la radioterapia puede ser considerada como una opción a la cirugía. Usualmente la cirugía requiere colaboración entre el cirujano de mamas y el cirujano plástico reconstructivo para optimizar el manejo y cierre de la herida.

Algunos análisis retrospectivos sugirieron un potencial beneficio en sobrevida de una escisión completa del tumor primario de mama en pacientes seleccionados con MBC. No obstante, estos estudios tuvieron sesgos de selección y sus resultados pueden confundir. Un estudio prospectivo evaluó el rol de la cirugía en el tumor primario en pacientes con MBC de reciente diagnóstico (n = 350) que alcanzaron respuesta completa (CR) o parcial (PR) a quimioterapia basada en antraciclinas, y randomizó a cirugía del tumor primario + radioterapia adyuvante vs. no tratamiento locorregional. No hubo diferencias en OS entre ambos grupos (19.2 vs. 20.5 meses, HR: 1.04, IC 95%, 0.81 – 1.34) (34). En otro estudio prospectivo que evaluó pacientes que respondieron a primera línea de tratamiento sistémico y fueron randomizados a manejo del tumor primario con cirugía o no, se demostró que no hubo diferencia significativa en OS entre ambos grupos (35).

Sin embargo, otro estudio (MF07-01) de mujeres con MBC de novo (n = 274) que fueron randomizados a manejo local [mastectomía, o cirugía conservadora de la mama (BCS) con radiación] seguido de terapia sistémica vs. terapia sistémica sola, demostró un beneficio con cirugía. Si bien a los 36 meses no hubo diferencias en sobrevida, a los 40 meses los pacientes tratados con manejo local tuvieron una mejoría en sobrevida (46.4% vs. 26.4%, HR: 0.66, IC 95%, 0.49 – 0.88) (33). Se observó que en este estudio hubo diferencias en el diseño comparado los estudios prospectivos en donde los pacientes fueron incluidos si sólo experimentaban una respuesta a la terapia sistémica. Además, no hubo una adecuada randomización. Los pacientes que recibieron cirugía tenían pocas tasas de enfermedad triple negativo (7% vs. 17%), metástasis visceral (29% vs. 45%), y varios tenían sólo metástasis óseas (33% vs. 20%). En el análisis de subgrupos, los pacientes que tuvieron mayor OS con manejo local incluyeron aquellos pacientes con RH (+) (HR: 0.63, IC 95%, 0.44 - 0.89, P = .008), enfermedad HER2 (-) (HR: 0.64, IC 95%, 0.45 – 0.91, P = .01), menores de 55 años (HR: 0.57, IC 95%, 0.38 – 0.86, P = .007) y aquellos sólo con enfermedad ósea (HR: 0.47, IC 95%, 0.23 – 0.98, P = 0.04) (36)

En el congreso ASCO 2020, se presentaron los resultados del estudio E2108, fase III, diseñado por el grupo ECOG-ACRIN Cancer Research Group. El objetivo del

estudio fue determinar si la cirugía y radioterapia (terapia local) tiene beneficio en sobrevida global (OS) en pacientes con MBC de reciente diagnóstico que recibieron tratamiento sistémico óptimo (n = 390) y los pacientes que respondieron al tratamiento, o alcanzaron enfermedad estable (n = 256) fueron randomizados a continuar con terapia sistémica o recibir terapia local. Como resultados, el grupo de pacientes con MBC de novo que recibieron cirugía y radiación (terapia local) al tumor primario no tuvo beneficio en OS comparado con el grupo que no recibió terapia local (la expectativa de sobrevida en ambos grupos fue idéntica: la mitad de ellos vivos después de 4.5 años). Tampoco hubo mejoría en calidad de vida (QoL) en ambos grupos (37).

Por lo tanto, la data disponible no recomienda terapia local primaria con cirugía y/o radioterapia en pacientes con MBC. Es razonable utilizar estas terapias en pacientes seleccionados que responden a terapia sistémica inicial (8).

6.6.3 TERAPIA PARA METÁSTASIS ÓSEA

Las complicaciones de las metástasis óseas incluyen: dolor, disminución de performance status (PS), disminución de QoL, y eventos esqueléticos relacionados (SREs). Las GPC recomiendan la adición de agentes modificadores óseos (BMAs): bifosfonatos (pamidronato o ácido zoledrónico) o denosumab a la ChT o ET si está presente la metástasis ósea, si se tiene una expectativa de vida ≥ 3 meses. Se recomienda además una evaluación dental previo al inicio de estas terapias. Los BMAs deben ser continuados indefinidamente; no obstante, el tratamiento podría ser interrumpido en pacientes con características de buen pronóstico como: enfermedad oligometastásica, un bajo riesgo percibido de complicaciones óseas, y una respuesta duradera al tratamiento sistémico.

Ambos agentes (bifosfonatos, denosumab) están asociados con un riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular (ONJ). Se ha descrito algunos factores de riesgo para ONJ como, por ejemplo: pobre higiene dental, procedimientos dentales durante el tratamiento, administración de ChT o corticoides, enfermedad periodontal, absceso dental (8,9) **(Anexo N° 4).**

A. BIFOSFONATOS

Se tiene data que soporta el uso de bifosfonatos para los pacientes con MBC y metástasis ósea, con el uso de ácido zoledrónico y pamidronato en Estados Unidos y el uso de ibandronato y clodronato en países europeos. Los bifosfonatos están asociados con menores SREs. El uso de bifosfonatos en MBC es una medida paliativa. No se ha observado un impacto en OS en los pacientes tratados con bifosfonatos (8,9).

El ácido zoledrónico y pamidronato pueden ser administrados a intervalos de 3 a 4 semanas en conjunto con la terapia antineoplásica (ejm: ET, ChT, terapia biológica) o cada 12 semanas. Se tienen 3 ensayos clínicos que compararon ácido zoledrónico a dosis de cada 4 semanas (Q4W) vs. cada 12 semanas (Q12W). Los resultados mostraron que la dosis cada 12 semanas vs. cada 4 semanas tuvieron tasas similares de SREs. En el estudio ZOOM, la tasa de morbilidades esqueléticas fue 0.22 (IC 95%, 0.14 – 0.29) en los pacientes que recibieron zoledronato Q4W vs. 0.26 (IC 95%, 0.15 – 0.37) en los pacientes con dosis Q12W (38). En el estudio CALGB 70604, la tasa de SREs en el grupo Q4W fue 29.5% vs. 28.6% en el grupo Q12W (39). En el estudio OPTIMIZE-2, la tasa de SREs fue 22% en el grupo Q4W vs. 23.2% en grupo Q12W. Las GPC recomiendan la dosis óptima de Q12W (40).

El uso de bifosfonatos debe ser acompañado con suplementos diarios de calcio (1200 - 1500 mg) y vitamina D (400 - 800 IU). Los estudios originales continuaron tratamiento hasta por 24 meses; no obstante, se tiene data limitada sobre su

seguridad a largo plazo luego de este periodo de tiempo (41). El riesgo de desarrollar toxicidad renal requiere el monitoreo con creatinina sérica previo a la administración de cada dosis, así como reducción de dosis o suspensión si se reduce la función renal. Los ensayos clínicos soportan en uso de bifosfonatos hasta por 2 años. Una mayor duración de uso de bifosfonatos puede otorgar beneficio adicional, pero no ha sido evaluado en ensayos clínicos.

B. DENOSUMAB

Los pacientes con MBC que son candidatos a tratamiento con bifosfonatos también pueden ser considerados para tratamiento con denosumab. Un estudio randomizado de no inferioridad comparó el uso de denosumab (120 mg SC Q4W) vs. ácido zoledrónico (4 mg EV Q4W). Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D. Denosumab mostró un retraso significativo al primer SRE en 18% cuando se comparó con zoledronato (HR: 0.82, IC 95%, 0.71 – 0.95, P < .001 para no inferioridad, P = .01 para superioridad) y tiempo al primer y subsecuente SREs (razón de tasa: 0.77, IC 95%, 0.66 – 0.89, P = .001). No hubo diferencias significativas en el tiempo a la progresión u OS (42). La dosis de denosumab cada 3 - 6 semanas no ha sido estudiada.

6.6.4 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO LUMINAL [MBC RH (+) /HER2 (-)]

Los pacientes con ABC luminales [RH (+) /HER2 (-)] sin crisis visceral son tratados con terapia endocrina (ET) sola o ET en combinación con terapias dirigidas (8,9) **(Anexo N° 5)**

Secuenciamiento

El secuenciamiento óptimo de ET no está bien definido. La elección del agente depende de: ET previa, tolerancia al tratamiento, preferencias del paciente, costos y disponibilidad de los fármacos (8,9).

Los pacientes que tienen progresión de enfermedad (PD) luego de 1 año desde el fin de ET adyuvante y quienes presentan MBC de novo son elegibles para ET de primera línea. Algunas pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas con BC RH (+) se benefician del uso secuencial de ET a la progresión de enfermedad (PD). Por lo tanto, los pacientes con BC que responden a una ET con reducción del tumor o estabilización de enfermedad a largo plazo (beneficio clínico) deben recibir ET adicional a la progresión de enfermedad (PD). Aquellos que progresan en o dentro de los 12 meses de completar ET adyuvante o los pacientes que progresan con ET de primera línea para enfermedad metastásica son elegibles para ET de segunda línea tanto en monoterapia o en combinación con una terapia dirigida (8,9).

Pacientes premenopáusicas

En el caso de pacientes premenopáusicas (subrepresentadas en la mayoría de ensayos clínicos de pacientes con MBC luminal), se recomienda que deben tener una adecuada supresión (OFS) /ablación (OFA) ovárica y ser tratados de la misma forma que las mujeres postmenopáusicas. Se tiene un estudio fase III (MONALEESA-7) que ha demostrado beneficio en PFS y OS en esta población de pacientes (8,9).

Resistencia a terapia endocrina

La terapia endocrina (ET) es fundamental para el tratamiento del ABC RH (+) siendo el tratamiento más efectivo en escenario metastásico, pero su efectividad se limita por altas tasas de resistencia de novo y adquirida durante el tratamiento. Sólo un 30% de pacientes con enfermedad metastásica alcanzan una regresión del tumor con ET inicial, mientras que otro 20% mantiene enfermedad estable. Por

lo tanto, el recepto de estrógeno (ER) en sí no es la única vía alterada en este tumor. Múltiples mecanismos han sido descritos como responsables de resistencia endocrina. El análisis de la resistencia a la terapia endocrina ha permitido entender los mecanismos que contribuyen al desarrollo de metástasis (43).

- Las mutaciones del gen ESR1 son frecuentemente detectadas en pacientes con BC y exposición previa a AI [por ejemplo, la amplificación de ESR1 se encuentra hasta en un 20% - 40% de tumores ER (+)]. Los tumores con estas mutaciones son generalmente resistentes a tamoxifeno y AI, llevando a progresión de enfermedad y metástasis. Algunos tumores con estas mutaciones son sensibles a fulvestrant. Pueden beneficiarse de la adición de un CDKi 4/6, inhibidor mTOR, o alpelisib + fulvestrant si el tumor tiene mutación PIK3CA (un análisis del estudio PALOMA-3 mostró que la presencia de mutaciones ESR1 en plasma no tuvo impacto en la respuesta a palbociclib). No obstante, el status de la mutación ESR1 no está listo para usarse en la práctica clínica de rutina y por lo tanto no se recomienda su uso, ya sea para demostrar progresión de enfermedad o para selección de tratamiento hormonal (como un cambio de AI a fulvestrant) (44).
- La mutación PIK3CA es la más frecuente detectada en pacientes con BC (aproximadamente el 40% de pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) tienen activaciones en el gen PIK3CA; mientras que en subtipo HER2 se detecta en aproximadamente 10% de casos, y la prevalencia en el subtipo TNBC es detectado en el 9% de tumores primarios). Se ha descubierto que la vía PI3K-AKT-mTOR está desregulada en casi todos los cánceres humanos, como el BC, cáncer colorrectal, y neoplasias hematológicas. La activación de la vía PI3K-AKT-mTOR juega un rol importante en la resistencia endocrina en el BC RH (+) /HER2 (-), la cual regula el crecimiento celular, metabolismo, sobrevida, angiogénesis y desarrollo del tumor, así como resistencia a terapias antineoplásicas. Se han descrito componentes de la vía PI3K-AKT-mTOR como blancos terapéuticos para tratar enfermedad endocrina refractaria. La complejidad de la vía de señalización PI3K/ATK implica varias vías que pueden evadir efectos de fármacos que inhiben PI3K. La presencia de mutación PIK3CA es un potencial biomarcador predictivo de respuesta a inhibidores de PI3K, con diferentes perfiles de toxicidad (44,45).
- Otras vías que generan resistencia como el receptor de tirosinkinasa (RTK): EGFR /HER2/ IGF1-R, cuando se produce pérdida de receptor de estrógeno (ER) en aprox. 20% de los pacientes tratados con terapia endocrina, se genera una amplificación o sobreexpresión de HER2 en algunos tumores (43).

A. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: REGÍMENES PREFERIDOS

a) Inhibidor de aromatasa (AI) + inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (CDKi 4/6)

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

A pesar de los avances de la terapia endocrina (ET), algunas mujeres tienen recaída de enfermedad durante o luego de completar terapia adyuvante. La vía CDK 4/6 – Rb está desregulada en ABC RH (+) y está implicada en resistencia a ET monoterapia. Las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6), las cuales son activadas por ciclinas tipo D1, promueven la entrada al ciclo celular y la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (RB1) y la liberación de otras proteínas (como E2F) para promover la proliferación celular (transición desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular). Múltiples señales oncogénicas en BC RH (

convergen para promover la expresión de la ciclina D1 y la activación de CDK4 y CDK6, impulsando la proliferación del BC. Por lo tanto, la vía compleja CDK 4/6-RB1 es una de las principales promotoras de la proliferación celular mediada por la señalización de estrógenos. El estrógeno promueve la expresión de ciclina D1 (8,9).

El desarrollo y aprobación de tres moléculas altamente selectivas, orales como los CDKi 4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) para MBC RH (+) /HER2 (-) representa uno de los mayores hitos en el tratamiento del BC en las últimas dos décadas, siendo considerados el estándar de tratamiento en el subtipo luminal como tratamiento inicial. Estos tres fármacos han demostrado mejoría en la sobrevida libre de progresión (PFS) cuando se combinaron con terapia endocrina (ET). Estudios fase II previos de estas moléculas han demostrado actividad antitumoral en BC, resultando en la no fosforilación de RB1, llevando a arresto celular y senescencia de las células; así como una sinergia cuando se combinan con terapias endocrinas. Recientemente, se ha informado beneficio en sobrevida global (OS) con ribociclib y abemaciclib. A pesar que las tres drogas tienen similar mecanismo de acción, se tiene diferencias en la farmacocinética y toxicidad (8,9).

Un metaanálisis que evaluó cual CDKi 4/6 tiene un mayor beneficio significativo en ABC RH (+) /HER2 (-) mostró en general que, el grupo CDKi 4/6 (PALBO, RIBO, ABEMA) tuvo una mayor PFS comparado con el grupo PBO (HR: 0.51, IC 95%, 1.35 - 1.74, P < .00001), así como una mayor ORR y tasa de beneficio clínico (CBR) (RR: 1.29, IC 95%, 1.13 - 1.47, P = .0001). Además, el análisis de subgrupos confirmó una gran actividad antitumoral de los CDKi 4/6 en todos los subgrupos. El análisis de PALBO vs. RIBO vs. ABEMA mostró lo siguiente: HR: 0.51, HR: 0.56 y HR: 0.49, respectivamente, P < .00001 para todos los CDKi 4/6) En conclusión, los CDKi 4/6 prolongan la PFS y mejoran la respuesta objetiva en los pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) (46).

De igual forma, otro metaanálisis mostró una mejoría del grupo CDKi 4/6 vs. placebo: mayor PFS (HR: 0.55, IC 95%, 0.50 - 0.59, P < 0.00001), mayor OS (HR: 0.79, IC 95%, 0.67 - 0.93, P = 0.004), mayor ORR (RR: 1.47, IC 95%, 1.30 - 1.67, P < 0.00001) y mayor CBR (RR: 1.20, IC 95%, 1.12 - 1.30, P < .00001). La mejoría en PFS fue observada en el grupo CDKi 4/6 en primera línea (HR: 0.56) y en segunda línea (HR: 0.53), independientemente del status menopáusico, presencia de metástasis visceral, tratamiento previo con ChT, raza o edad. Sin embargo, los AEs más frecuentes fueron los hematológicos y gastrointestinales. El AE grado 3/4 más común fue neutropenia (RR: 31.95). En conclusión, los CDKi 4/6 prolongan significativamente la PFS, mejoran la ORR y CBR en los pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) (47).

El perfil de toxicidad de los tres fármacos está bien descrito, y de manera general, son fáciles de manejar con reducciones de dosis. Palbociclib y ribociclib son administrados de manera intermitente (21 días, seguido de 7 días de descanso) que permite la recuperación de los precursores hematológicos. Abemaciclib, el cual es más selectivo para CDK4 que CDK6, puede ser administrado de manera continua debido a que está asociado a menor toxicidad hematológica. Se observa mayor mielotoxicidad (neutropenia) con palbociclib y ribociclib (la neutropenia febril es rara), pero se observa mayor toxicidad gastrointestinal con abemaciclib. Para los tres agentes, la FDA ha emitido una alerta de casos de neumonitis en una baja frecuencia (8,9).

Además de las toxicidades hematológicas, se tienen algunos AEs característicos y distintos entre ellos. Por ejemplo, ribociclib puede causar hepatotoxicidad más frecuentemente que los otros, y también está asociado con prolongación del intervalo QT (siendo esto reversible, y dosis dependiente). Los eventos tromboembólicos han sido reportados en más pacientes que recibieron abemaciclib comparados con placebo, así como también un incremento en la concentración de creatinina sérica (debido a una inhibición de varios transportadores de secreción a nivel tubular). Actualmente, debido a la eficacia de los CDKi 4/6 en el escenario metastásico, diversos ensayos clínicos están evaluando aspectos importantes como secuenciamiento de tratamiento, estrategias de combinación, y el uso en escenario neo/adyuvante, expandiendo más la aplicación de CDKi 4/6 para pacientes con BC (48).

Si bien la terapia endocrina (ET) + CDKi4/6 es la opción preferida en primera línea para pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-), la quimioterapia (ChT) es usualmente usada como primera línea de tratamiento para pacientes con enfermedad RH (+) /HER2 (-) agresiva en quienes se necesita una respuesta rápida (particularmente aquellos con crisis visceral). Sin embargo, los CDKi 4/6 han cambiado ese paradigma. Un estudio pequeño fase II (n = 189) demostró que la mediana de PFS fue mayor con palbociclib + ET comparado con capecitabina (19.0 vs. 11.3 meses, P = 0.0493) en mujeres premenopáusicas con MBC RH (+) /HER2 (-) (49). Estudios actuales están explorando regímenes usando CDKi 4/6 vs. quimioterapia en varios escenarios (neoadyuvancia, adyuvancia).

A pesar que algunos pacientes pueden ser tratados eficazmente con terapia endocrina (ET) en monoterapia (particularmente aquellos con enfermedad ósea), estos pacientes pueden beneficiarse aún más con la adición de CDKi 4/6 (el beneficio de estos fármacos se ha observado en todos los subgrupos, incluyendo pacientes con enfermedad ósea solamente). A la fecha, no se tiene un biomarcador predictivo que guíe a pacientes a recibir CDKi 4/6. El único biomarcador predictivo de respuesta es la positividad del receptor de estrógeno (ER) (48).

Actualmente, no se tiene data que soporte el uso de CDKi 4/6 a la progresión de enfermedad con estos agentes si fueron utilizados previamente, incluyendo abemaciclib monoterapia en pacientes que han recibido previamente un régimen con CDKi 4/6 (48).

En mujeres postmenopáusicas o premenopáusicas que reciben OFS/OFA con un agonista LHRH, la combinación de AI con CDKi 4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) han demostrado mejoría en PFS comparado con AI solo. Basado en esto, las GPC incluyen la combinación de CDKi 4/6 + AI para pacientes premenopáusicas con OFS/OFA y postmenopáusicas con MBC o recurrente RH (+) /HER2 (-) (8,9).

ii. Palbociclib + letrozol (PALOMA-2)

El estudio PALOMA-2, fase III randomizado, evaluó el uso de palbociclib (PALBO) (125 mg/día VO; 3 semanas de tratamiento, seguido de 1 semana de descanso) + letrozol (2.5 mg/día VO continuo) vs. placebo (PBO) + letrozol en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) postmenopáusicas que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad avanzada (n = 666). El objetivo primario del estudio fue PFS. Objetivos secundarios fueron OS; ORR, beneficio clínico, y seguridad. Como resultados, se obtuvo una mediana de PFS de 24.8 meses (IC 95% 22.1 – no estimable) en el grupo PALBO + letrozol vs. 14.5 meses (IC 95%

12.9 – 17.1) en el grupo PBO (HR: 0.58, IC 95%, 0.46 – 0.72, P < 0.001) y una mayor ORR con la combinación (42% vs. 35%). En el análisis de subgrupos, todos se favorecieron con el uso de PALBO. Respecto a eventos adversos (AEs), los más comunes grado 3/4 fueron: neutropenia (66.4% en el grupo PALBO + letrozol vs. 1.4% en el grupo PBO), leucopenia (24.8% vs. 0%), anemia (5.4% vs. 1.8%) y fatiga (1.8% vs. 0.5%). Neutropenia febril fue reportado en 1.8% en el grupo PALBO y 0% en el grupo PBO. La discontinuación permanente de tratamiento por AEs fue reportada en 9.7% del grupo PALBO vs. 5.9% del grupo PBO. En conclusión, en los pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) previamente no tratadas, PALBO + letrozol resultó en una mejoría significativa de PFS comparado con letrozol solo, con efectos mielotóxicos mayores en el grupo PALBO (50).

Una actualización del estudio PALOMA-2 incluyendo un reporte de OS y análisis por subgrupos, mostró que luego de una mediana de 38 meses, la mediana de PFS fue 27.6 meses en el grupo PALBO vs. 14.5 meses en el grupo PBO (HR: 0.563, P < 0.0001). Todos los subgrupos se beneficiaron del tratamiento con PALBO. La mejoría en el grupo PALBO se mantuvo en las siguientes 2 líneas de tratamiento y retrasó el uso de ChT (40.4 meses vs. 29.9 meses para el grupo PALBO y PBO respectivamente). Los datos de seguridad fueron consistentes con lo mostrado previamente en el primer análisis, y se mantuvo la QoL de los pacientes. Los autores concluyen que PALBO + letrozol continua demostrando una mejoría en PFS comparado con PBO en la población general y todos los subgrupos (51).

Tabla N° 32. Estudio PALOMA-2: Palbociclib + letrozol en ABC RH (+) /HER2 (-) en primera línea de tratamiento

PALBOCICLIB + LETROZOL	- Dosis: Palbociclib 125 mg/día VO por 21 días, seguido de 7 días de descanso (ciclo de 28 días) + letrozol 2.5 mg/día VO
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

iii. Ribociclib + letrozol (MONALEESA-2)

El estudio MONALEESA-2, fase III randomizado, evaluó el uso de ribociclib (RIBO) (600 mg/día VO; 3 semanas de tratamiento, seguido de 1 semana de descanso) + letrozol (2.5 mg/día VO continuo) vs. PBO + letrozol en primera línea de tratamiento para pacientes con MBC/recurrente RH (+) /HER2 (-) (n = 668). El objetivo primario fue PFS. Los objetivos secundarios incluyeron ORR, OS y seguridad. Como resultados, se obtuvo una mejoría en PFS (25.3 meses vs. 16.0 meses, HR: 0.56, IC 95%, 0.45 – 0.70) y una mejoría en ORR (52.7% vs. 37.1%, P < 0.001) con la combinación de RIBO + letrozol comparado con letrozol solo. Respecto a AEs, los grado 3/4 más comunes con la combinación incluyeron: neutropenia (59.3% vs. 0.9%), leucopenia (21.0% vs. 0.6%), test de función hepática anormales (10.2% vs. 2.4%). Las tasas de discontinuación debido a AEs fue 7.5% vs. 2.1%, respectivamente. En conclusión, entre las pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-), la PFS fue significativamente mayor con RIBO + letrozol comparado con PBO, con una mayor tasa de mielosupresión en el grupo RIBO (52).

Se ha presentado una actualización del estudio MONALEESA-2, incluyendo un análisis con biomarcadores: el beneficio de RIBO se mantuvo independientemente de la mutación PIK3CA o TP53, Rb, ki67 o expresión de proteína p16, y niveles de CDKN2A, CCND1 o ESR1. Se obtuvo también un beneficio en OS (HR: 0.746, IC 95%, 0.517 – 1.078), así como de ORR (42.5% vs. 28.5%) en los pacientes tratados con RIBO + letrozol. No se reportaron nuevos AEs a los observados previamente. En conclusión, la eficacia y seguridad de RIBO + letrozol en primera línea se mantuvo durante el seguimiento (53).

Tabla N° 33. Estudio MONALEESA-2: Ribociclib + letrozol en ABC RH (+) en primera línea de tratamiento

RIBOCICLIB + LETROZOL	- Dosis: Ribociclib 600 mg/día VO por 21 días (ciclo de 28 días) + letrozol 2.5 mg/día VO
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

iv. Ribociclib + AI o tamoxifeno (MONALEESA-7) en premenopáusicas

La mayoría de ensayos clínicos que evaluaron CDKi 4/6 con AI incluyeron mujeres postmenopáusicas y sólo un pequeño grupo de pacientes fueron premenopáusicas con supresión ovárica (OFS). Por lo tanto, el estudio MONALEESA-7, fase III randomizado, randomizó RIBO (600 mg/día VO 3 semanas de tratamiento, seguido de 1 semana de descanso) o PBO con goserelina (3.6 mg SC cada 28 días) + cualquiera: un AI no esteroideo (letrozol 2.5 mg/día o anastrozol 1 mg/día) o tamoxifeno (20 mg/día), en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) premenopáusicas (n = 672). El objetivo primario fue PFS. Como resultados, se obtuvo una mejoría en PFS con la adición de RIBO (mediana de PFS: 24 meses vs. 13 meses, HR: 0.55, IC 95%, 0.4 – 0.69, P < 0.0001). Respecto a AEs, los grado 3/4 reportados en más del 10% de pacientes en el grupo RIBO y PBO fueron: neutropenia (61% vs. 4%) y leucopenia (14% vs. 1%). Los AEs serios ocurrieron en 18% de pacientes en el grupo RIBO vs. 12% en el grupo PBO. AEs que ocasionaron la discontinuación de tratamiento fueron 4% en el grupo RIBO y 3% en el grupo PBO, respectivamente. En conclusión, RIBO + ET mejoró significativamente la PFS comparado con PBO en pacientes premenopáusicas con ABC RH (+) /HER2 (-) como primera línea de tratamiento (54).

Una actualización del estudio MONALEESA-7 reportó una mejoría en OS a 3.5 años con RIBO comparado con PBO: tasa de OS estimada a los 42 meses: 70.2% vs. 46.0% (HR: 0.71, IC 95%, 0.54 – 0.95, P = 0.00973) y mediana de OS fue NR vs. 40.9 meses. El beneficio en sobrevida observado en el subgrupo de pacientes que recibieron inhibidores de aromatasa (AI) (n = 495) fue consistente con el grupo de intención a tratar (HR: 0.70, IC 95%, 0.50 – 0.98). Asimismo, el beneficio en OS de RIBO fue consistente en todos los subgrupos analizados (que incluyeron características del paciente, terapias previas y región geográfica). El porcentaje de pacientes que recibieron terapia antineoplásica subsecuente fue equilibrado en ambos grupos (68.9% en el grupo RIBO vs. 73.2% en el grupo PBO). Además, el tiempo desde la randomización hasta la progresión de enfermedad durante la terapia de segunda línea (PFS2) o muerte fue más largo en el grupo RIBO que en el grupo PBO (HR: 0.69, IC 95%, 0.55 – 0.87) (55).

Esta actualización muestra el beneficio de RIBO + ET en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) premenopáusicas (55).

Tabla N° 34. Estudio MONALEESA-7: Ribociclib + NSAI (letrozol o anastrozol) o tamoxifeno en ABC RH (+) /HER2 (-) premenopáusicas en primera línea de tratamiento

RIBOCICLIB + NSAI/TAMOXIFENO	- Dosis: Ribociclib 600 mg/día VO por 21 días, seguido de 7 días de descanso (ciclo de 28 días) + NSAI (letrozol 2.5 mg/día VO o anastrozol 1 mg/día VO) o tamoxifeno 20 mg/día.
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. **Nota:** las pacientes premenopáusicas deben recibir un análogo de LHRH (en el estudio MONALEESA-7 se utilizó goserelina 3.6 mg SC cada 28 días)

v. Abemaciclib + letrozol (MONARCH 3)

El estudio MONARCH 3, fase III randomizado, evaluó el uso de abemaciclib (ABEMA) (150 mg BID VO continuo) con un AI (letrozol 2.5 mg/día o anastrozol 1 mg/día) vs. AI monoterapia como primera línea de tratamiento para pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) (n = 493). El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios incluyeron evaluación de respuesta y seguridad. La combinación de ABEMA con AI prolongó la PFS comparado con AI solo (mediana NR vs. 14.7 meses, HR: 0.54, IC 95% 0.41 – 0.72, P = .000021). La ORR fue mayor con la combinación comparado con AI monoterapia (59% vs. 44%, P = 0.004). Con respecto a AEs, en el brazo ABEMA el más frecuente fue diarrea (81.3%) pero fue mayormente grado 1 (44.6%). Los AEs grado ≥ 3 más frecuentes con ABEMA vs. PBO incluyen: neutropenia (21.1% vs. 1.2%), diarrea (9.5% vs. 1.2%), leucopenia (7.6% vs. 0.6%) y fatiga (2% vs. 0%). En conclusión, ABEMA + AI fue efectivo como terapia inicial, mejorando significativamente la PFS y ORR, y demostrando un perfil de seguridad aceptable en mujeres con ABC RH (+) /HER2 (-) (56).

Tabla N° 35. Estudio MONARCH 3: Abemaciclib + NSAI (letrozol o anastrozol) en ABC RH (+) en primera línea de tratamiento

ABEMACICLIB + NSAI	- Dosis: Abemaciclib 150 mg VO BID continuo + NSAI (letrozol 2.5 mg/día VO o anastrozol 1 mg/día VO).
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

b) Fulvestrant monoterapia

Fulvestrant en un antagonista del RE que fue aprobado originalmente con la dosis de 250 mg intramuscular (IM), pero las altas dosis demostraron ser más efectivas en los posteriores ensayos clínicos.

i. Estudio FIRST

En la primera línea de tratamiento, el estudio FIRST demostró que fulvestrant es más efectivo que anastrozol en términos de ORR (36.0% vs. 35.5%, OR: 1.02, IC 95%, 0.56 – 1.87). Este estudio además usó una dosis de carga de 500 mg IM cada 2 semanas por 3 dosis, seguido de una dosis de mantenimiento 500 mg mensual (57). Un análisis de seguimiento de

estudio FIRST demostró una mejoría en el tiempo a la progresión con fulvestrant comparado con anastrozol (mediana de tiempo a la progresión: 23.4 meses con fulvestrant vs. 13.1 meses con anastrozol, HR: 0.63, IC 95%, 0.39 – 1.00, P = .0496) (58).

El análisis de OS del estudio FIRST mostró que la mediana de OS fue mayor en el grupo fulvestrant que con el grupo anastrozol (54.1 meses vs. 48.4 meses, HR: 0.70, P = .041) (59).

ii. Estudio CONFIRM

El estudio CONFIRM, fase III randomizado en mujeres postmenopáusicas con MBC RH (+) comparó el uso de fulvestrant 500 mg IM cada 2 semanas por 3 dosis, seguido de 500 mg mensual vs. fulvestrant 250 mg mensual. La PFS fue superior con el régimen de 500 mg (HR: 0.80, IC 95%, 0.68 – 0.94, P = .006), mostrando un incremento de duración de respuesta con el régimen de 500 mg (60).

El análisis final de OS del estudio CONFIRM demostró un incremento de la mediana de OS (4.1 meses) y una reducción de riesgo de muerte (19%) con la dosis de 500 mg comparado con 250 mg. La mediana de OS fue 26.4 meses vs. 22.3 meses (HR: 0.81, IC 95%, 0.69 – 0.96, P = .02) (61).

iii. Estudio FALCON

El estudio FALCON, fase III randomizado que comparó fulvestrant comparado con anastrozol en primera línea en pacientes con MBC RH (+) (n = 524), demostró un incremento de PFS con fulvestrant (500 mg) sobre anastrozol luego de una mediana de seguimiento de 25 meses (16.6 meses vs. 13.8 meses, HR: 0.797, IC 95%, 0.637 – 0.999). Los resultados de QoL fueron similares entre ambos grupos, siendo los AEs más comunes: artralgia (17% vs. 10%), bochornos (11% vs. 10%) para fulvestrant y anastrozol, respectivamente (62).

c) Fulvestrant + CDKi 4/6

La combinación de fulvestrant + CDKi 4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) incluidos aquellos estudios en segunda línea, han demostrado una mejoría significativa de la PFS. Por lo tanto, extrapolando los resultados obtenidos en segunda línea, fulvestrant + CDKi 4/6 se considera una opción preferida de tratamiento en primera línea para pacientes premenopáusicas con OFS/OFA y postmenopáusicas con MBC o recurrente RH (+) /HER2 (-) (8,9).

d) Fulvestrant + AI no esteroideo

La combinación de 2 agentes endocrinos como primera línea de tratamiento en pacientes postmenopáusicas con MBC RH (+) ha sido reportado en estudios que compararon la combinación de anastrozol + fulvestrant vs. anastrozol como agente único. Se han obtenido resultados divergentes en los 3 ensayos clínicos que evaluaron este escenario (FACT, SoFEA, S0226), y las razones son poco claras; los 3 ensayos tenían poblaciones ligeramente diferentes: eran más casos de pacientes sin exposición a terapia endocrina previa (con enfermedad metastásica de novo) en el ensayo SWOG S0226 en comparación con el ensayo FACT), asimismo el ensayo SoFEA sólo enroló pacientes con resistencia endocrina secundaria (aquellos que tuvieron progresión de enfermedad cuando estuvieron recibiendo un AI). Se necesitan más estudios para confirmar los resultados del estudio SWOG S0226. La

GPC han incluido esta combinación como un régimen de primera línea para pacientes postmenopáusicas basados en la data disponible (8).

i. Estudio FACT

El estudio FACT demostró que la combinación de anastrozol + fulvestrant no fue superior a anastrozol como agente único (tiempo a la progresión HR: 0.99, IC 95%, 0.881 – 1.20, P = .91) (63).

ii. Estudio SoFEA

El estudio SoFEA, fase III, se evaluó la combinación de fulvestrant solo o en combinación con anastrozol o exemestano en pacientes con MBC con resistencia adquirida a un AI no esteroideo (n = 723). Los pacientes fueron randomizados a recibir fulvestrant (500 mg IM día 1, seguido de 250 mg días 15 y 29, y luego cada 28 días) + anastrozol (1 mg/día), fulvestrant solo o fulvestrant + exemestano (25 mg/día). El objetivo primario fue PFS. Como resultados, la mediana de PFS fue 4.8 meses, 4.4 meses y 3.4 meses para los pacientes tratados con fulvestrant solo, anastrozol + fulvestrant y exemestano + fulvestrant, respectivamente. No hubo diferencias significativas en ORR, tasa de beneficio clínico y OS (64).

iii. Estudio SWOG S0226

El ensayo realizado por Southwest Oncology Group (SWOG), S0226, que evaluó la combinación de anastrozol (1 mg/día) + fulvestrant (500 mg IM día 1, y 250 mg días 14 y 28, y luego mensual) vs. anastrozol en pacientes con MBC previamente no tratados (n = 707), y tuvo como objetivo primario la PFS, demostró que la mediana de PFS fue superior con la combinación de anastrozol + fulvestrant (15.0 meses vs. 13.5 meses, HR: 0.80, IC 95%, 0.68 – 0.94, P = .007) así como la OS (mediana de OS: 47.7 meses vs. 41.3 meses, HR: 0.81, IC 95%, 0.65 – 1.00, P = .005) a pesar que el 41% de los pacientes en el grupo anastrozol cruzaron al grupo de fulvestrant luego a la progresión. En conclusión, la combinación de anastrozol + fulvestrant fue superior que anastrozol solo, o anastrozol y fulvestrant secuencial, en el tratamiento de pacientes con MBC RH (+), a pesar que se utilizó una dosis menor de fulvestrant al estándar (65). Un análisis de subgrupos de este estudio sugirió que los pacientes sin terapia adyuvante previa con tamoxifeno tuvieron un mayor beneficio en OS con la terapia de combinación comparado con monoterapia (mediana de OS: 52.2 meses vs. 40.3 meses, HR: 0.73, IC 95%, 0.58 – 0.92) (66)

Tabla N° 36. Fulvestrant en ABC RH (+) en pacientes con ABC RH (+) sin ET previa, en progresión a ET, y combinado con CDKi 4/6 o NSAI

FULVESTRANT	- Dosis: Fulvestrant 500 mg IM día 1, 15 y 29 el primer ciclo, luego 500 mg IM mensual
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

e) Monoterapia con terapia endocrina (ET)

Los ensayos clínicos prospectivos que compararon AI entre ellos (head-to-head) han demostrado que todos los AI tienen similar efecto (67). Tamoxifeno es el agente SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno) más comúnmente usado para pacientes premenopáusicas (68). En mujeres postmenopáusicas, los AI monoterapia ha demostrado tener mejores resultados que tamoxifeno, aunque las diferencias son modestas. Un ensay

fase III que comparó tamoxifeno vs. exemestano como ET de primera línea para pacientes postmenopáusicas con MBC no mostró diferencias significativas en PFS u OS entre ambos brazos de tratamiento (69).

B. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO O LINEAS SUBSECUENTES: REGÍMENES PREFERIDOS

a) Fulvestrant + CDKi 4/6

Fulvestrant en combinación con CDKi 4/6 puede ser utilizado en pacientes con MBC/recurrente RH (+) / HER2 (-) postmenopáusicas y premenopáusicas (con OFS/OFA) que presentan progresión durante tratamiento con ET previa, con o sin una línea de quimioterapia previa **(categoría 1, NCCN)**, debido a los resultados que muestran mejoría en la PFS comparados con fulvestrant solo. Esta indicación debe ser limitada a pacientes sin exposición previa a CDKi 4/6. Asimismo, se tiene data limitada que soporta el uso de una línea adicional de tratamiento con otro régimen que contiene CDKi 4/6 (8,9).

i. Palbociclib + fulvestrant (PALOMA-3)

El estudio PALOMA-3, fase III randomizado, comparó el uso de PALBO (125 mg/día VO; 3 semanas de tratamiento, seguido de 1 semana de descanso) + fulvestrant (500 mg IM cada 14 días las tres primeras dosis y luego cada 28 días) vs. PBO + fulvestrant en pacientes con ABC pre o post menopáusicas RH (+) /HER2 (-) que tuvieron recaída o progresaron a una terapia endocrina previa (n = 521). Las pacientes pre o perimenopáusicas también recibieron goserelina. El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios incluyeron ORR, OS, tasa de beneficio clínico y seguridad. Como resultados, la mediana de PFS fue 9.2 meses para la combinación vs. 3.8 meses para PBO + fulvestrant (HR: 0.42, IC 95%, 0.32 – 0.56, P < .001). Los AEs grado 3/4 con PALBO + fulvestrant fueron principalmente neutropenia (62% vs. 0.6%), leucopenia (25.2% vs. 0.6%), anemia (2.6% vs. 1.7%), plaquetopenia (2.3% vs. 0%) y fatiga (2.0% vs. 1.2%). La neutropenia febril fue reportada en 0.6% del grupo PALBO + fulvestrant vs. 0.6% en el grupo PBO. La tasa de discontinuación debido a AEs fue 2.6% con PALBO y 1.7% con PBO. La QoL fue mantenida con la combinación, mientras que en el grupo PBO hubo deterioro de QoL (P = 0.03). En conclusión, en los pacientes con MBC RH (+) que progresaron a una terapia endocrina previa, PALBO + fulvestrant mejora la PFS comparado con fulvestrant solo, independientemente del status menopáusico. La neutropenia fue el AE más común en el grupo PALBO, pero hubo una baja incidencia de neutropenia febril (70).

Un análisis final del estudio PALOMA-3 que incluyó biomarcadores, mostró una mediana de PFS de 9.5 en el grupo PALBO vs. 4.6 meses en el grupo PBO (HR: 0.46, IC 95%, 0.36 – 0.59, P < 0.00001), así como un mayor beneficio clínico (67% vs. 40%, P < 0.0001). La mutación PIK3CA fue detectada en el DNA del plasma de 33% de pacientes. Ni el status mutacional PIK3CA ni el nivel de expresión del receptor hormonal ni el grado de resistencia endocrina afectó significativamente la respuesta al tratamiento (71).

Tabla N° 37. Estudio PALOMA-3: Palbociclib + fulvestrant en ABC RH (+) pre o postmenopáusicas que progresaron a una ET previa

PALBOCICLIB + FULVESTRANT	- Dosis: Palbociclib 125 mg/día VO por 21 días, seguido de 7 días de descanso (ciclo de 28 días) + fulvestrant 500 mg IM día 1, 15 y 29 el primer ciclo, luego 500 mg IM mensual
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

ii. Ribociclib + fulvestrant (MONALEESA-3)

El estudio MONALEESA-3, fase III randomizado, evaluó el uso de RIBO (600 mg/día VO; 3 semanas de tratamiento, seguido de 1 semana de descanso) + fulvestrant (500 mg IM día 1 de un ciclo de cada 28 días, con una dosis adicional en el día 15 del ciclo 1) vs. PBO + fulvestrant en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) postmenopáusicas sin tratamiento previo o que habían recibido hasta una línea de terapia endocrina (ET) previa en el escenario metastásico (n = 726). El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios incluyeron: OS, ORR, y seguridad. La randomización fue estratificada por la presencia o ausencia de metástasis visceral (pulmón o hígado) y terapia endocrina (ET) previa (sin terapia vs. haber recibido hasta una línea de ET para enfermedad avanzada). Como resultados, se obtuvo una mejoría en PFS con RIBO + fulvestrant vs. PBO (20.5 meses vs. 12.8 meses, HR: 0.593, IC 95%, 0.480 – 0.732, P < .001). El beneficio del grupo RIBO fue observado tanto en los pacientes sin tratamiento en el escenario metastásico (HR: 0.577, IC 95%, 0.415 – 0.802) así como en pacientes que recibieron hasta una línea de terapia previa para enfermedad avanzada (HR: 0.565, IC 95%, 0.428 – 0.744). La ORR fue mayor en el grupo RIBO (40.9% vs. 28.7%). Respecto a AEs, los más comunes reportados de cualquier grado en ≥ 30% de pacientes en cada grupo fueron neutropenia, náuseas y fatiga. AEs de grado 3 reportados en ≥ 10% de los pacientes en cada grupo (RIBO y PBO) fueron: neutropenia (46.6% vs. 0%) y leucopenia (13.5% vs. 0%), el único AE grado 4 reportado en ≥ 5% de los pacientes fue neutropenia (6.8% vs. 0%). Los AEs de QT prolongado (cualquier grado) en el electrocardiograma (ECG) ocurrieron en 6.2% del grupo RIBO vs. 0.8% en el grupo PBO. 0.6% del grupo RIBO vs. 0% en el grupo PBO discontinuaron tratamiento por QT prolongado. No se reportó torsada de pointes. Se obtuvo también mayor elevación de transaminasas grado 3/4 (TGP: 6.6% vs. 1.9%; TGO: 4.8% vs. 1.2%) en el grupo RIBO. En conclusión, RIBO + fulvestrant representa una opción de tratamiento en primera o segunda línea en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) (72).

El análisis de OS del estudio MONALEESA-3 mostró un beneficio a favor de RIBO: la tasa de OS estimada a 42 meses fue 57.8% vs. 45.9% (HR: 0.72, IC 95%, 0.57 – 0.92, P = 0.00455), y la mediana de OS fue NR vs. 40.0 meses. El beneficio de OS con RIBO fue consistente en todos los subgrupos, incluyendo en primera línea de tratamiento (mediana, NR vs. 45.1 meses, HR: 0.700, IC 95%, 0.479 – 1.021) como en segunda línea (mediana, 40.2 meses vs. 32.5 meses, HR: 0.730, IC 95%, 0.530 – 1.004). En los pacientes que recibieron RIBO como primera línea de tratamiento, la mediana de PFS en el grupo RIBO fue 33.6 meses vs. 19.2 meses, HR: 0.546, IC 95%, 0.415 – 0.718). El tiempo a la progresión para la siguiente línea (PFS2) o muerte fue mayor con el grupo RIBO (mediana, 39.8 meses;

vs. 29.4 meses, HR: 0.670, IC 95%, 0.542 – 0.830). El perfil de seguridad fue consistente con lo previamente publicado (73).

En conclusión, se tuvo una mejoría estadísticamente significativa de OS con RIBO vs. PBO, lo cual fue consistente entre todos los subgrupos. La mediana de PFS con RIBO en primera línea es la más larga reportada en los estudios fase III de ABC RH (+) /HER2 (-). Con estos resultados, se soporta el uso de RIBO en pacientes con primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) (73).

Tabla N° 38. Estudio MONALEESA-3: Ribociclib + fulvestrant en ABC RH (+) postmenopáusicas sin tratamiento previo o que habían recibido ET previa

RIBOCICLIB + FULVESTRANT	- Dosis: Ribociclib 600 mg/día VO por 21 días, seguido de 7 días de descanso (ciclo de 28 días) + fulvestrant 500 mg IM día 1, 15 y 29 el primer ciclo, luego 500 mg IM mensual
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

iii. Abemaciclib + fulvestrant (MONARCH 2)

El estudio MONARCH 2, fase III randomizado, evaluó el uso de ABEMA (150 mg VO BID diario) + fulvestrant (500 mg IM, según inserto) vs. PBO + fulvestrant en pacientes con ABC que habían progresado a terapia endocrina (ET) (n = 669). El objetivo primario fue PFS. Los objetivos secundarios incluyeron ORR, OS, duración de respuesta, tasa de beneficio clínico, QoL y seguridad. Como resultados, aquellos pacientes que recibieron ABEMA tuvieron una mejoría en PFS comparado con el grupo PBO (16.4 meses vs. 9.3 meses, HR: 0.55, IC 95%, 0.45 – 0.68, P < 0.001). La ORR fue mayor en el grupo de combinación (48% vs. 21%). Respecto a AEs, los más comunes en el grupo ABEMA fueron: diarrea (86.4% vs. 24.7%), neutropenia (46.0% vs. 4.0%), náuseas (45.1% vs. 22.9%) y fatiga (39.9% vs. 26.9%). En conclusión, ABEMA + fulvestrant otorgó una mejoría en PFS y ORR, con un perfil de seguridad aceptable en pacientes con ABC RH (+) / HER2 (-) que han progresado a una ET previa (74).

En un análisis de sobrevida del estudio MONARCH 2 también se observó un incremento en la OS con ABEMA + fulvestrant comparado con fulvestrant solo (46.7 meses vs. 37.3 meses, HR: 0.757, IC 95%, 0.606 – 0.945, P = .01), estratificando a los pacientes por sitio de metástasis (visceral, sólo ósea, otras) y resistencia a ET previa (primaria vs. secundaria). El beneficio de OS fue consistente en todos los grupos estratificados, siendo los efectos más pronunciados en pacientes con enfermedad visceral (HR: 0.675, IC 95%, 0.511 – 0.891) y resistencia primaria a ET previa (HR: 0.686, IC 95%, 0.451 – 1.043). Además, el tiempo a la segunda progresión de enfermedad (PFS2) (mediana, 23.1 meses vs. 20.6 meses), tiempo a quimioterapia (mediana ChT, 50.2 meses vs. 22.1 meses) y sobrevida libre de ChT (mediana, 25.5 meses vs. 18.2 meses) fueron significativamente mayores en el grupo ABEMA. No se observaron nuevos AEs a los reportados previamente (74).

En conclusión, el tratamiento con ABEMA + fulvestrant resultó en una mejoría significativa de OS (de 9.4 meses) para los pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) que progresaron luego de ET previa, independientemente

del status menopáusico. ABEMA retrasó sustancialmente el uso de ChT posterior (75).

Tabla N° 39. Estudio MONARCH 2: Abemaciclib + fulvestrant en ABC RH (+) que habían progresado a ET previa

ABEMACICLIB + FULVESTRANT	- Dosis: Abemaciclib 150 mg VO BID continuo + fulvestrant 500 mg IM día 1, 15 y 29 el primer ciclo, luego 500 mg IM mensual
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

b) Fulvestrant monoterapia

Fulvestrant monoterapia es efectivo como anastrozol en pacientes cuya enfermedad progresa a tamoxifeno. Un estudio fase II comparó anastrozol vs. fulvestrant en pacientes con ABC (n = 200). En el estudio FIRST, fulvestrant tuvo beneficio inicial en ORR (36.0% vs. 35.5%, OR: 1.02, IC 95%, 0.56 – 1.87, P = .947) (57). También se observó una mejoría en el tiempo a la progresión con fulvestrant (dosis de carga: 500 mg cada 2 semanas por 3 dosis, seguido de 500 mg mensual) comparado con anastrozol (mediana: 23.4 meses vs. 13.1 meses, HR: 0.63, IC 95%, 0.39 – 1.00, P = .0496) (58). En el estudio CONFIRM, la mediana de OS fue mayor en el grupo fulvestrant vs. anastrozol (54.1 meses vs. 48.4 meses, HR: 0.70, P = .041) (61).

Un estudio fase II de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con ABC y progresión de enfermedad (PD) luego de terapia con AI reportó una tasa de respuesta parcial (PR) de 14.3%, con una tasa de enfermedad estable (SD) de 20.8% por al menos 6 meses (76). La tasa de beneficio clínico de exemestano vs. fulvestrant fue similar en un estudio fase III de mujeres postmenopáusicas con ABC RH (+) que tuvieron PD a una terapia previa con AI no esteroideo (32.2% vs. 31.5%, P = .853) (77).

c) Alpelisib + fulvestrant

Las mutaciones en el gen PIK3CA ocurren aproximadamente en 40% de pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-), incluyendo la hiperactivación de la de la isoforma alfa (p110α) de PI3K. Los pacientes con PIK3CA mutado han demostrado ser sensibles a alpelisib en pacientes con tumores sólidos avanzados. Alpelisib es un inhibidor PI3K oral que inhibe selectivamente la p110α casi 50 veces más fuerte que otras isoformas. La combinación de alpelisib + fulvestrant ha demostrado actividad antitumoral como sinergia cuando se comparó como agente único. La mutación PIK3CA es predictiva para uso de alpelisib (78).

i. Estudio SOLAR-1

El estudio SOLAR-1, fase III randomizado de pacientes postmenopáusicas con ABC RH (+) y con mutación PIK3CA confirmada, y que recibieron una terapia previa con AI para enfermedad avanzada (n = 572). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: PIK3CA mutado (n = 341) o grupo PIK3CA no mutado (n = 231) y randomizados a recibir fulvestrant (500 mg IM días 1 y 15 del ciclo 1, y día 1 de ciclos subsecuentes de 28 días) + alpelisib (300 mg VO diario) vs. PBO + fulvestrant. Metástasis en pulmón o hígado estuvieron presentes en el 49.9% de pacientes, y 22.6% solo tuvieron metástasis ósea. Un 5.9% de pacientes recibieron terapia previa con CDK

4/6. El 85.8% tuvieron resistencia endocrina. Los pacientes con mutación PIK3CA que recibieron alpelisib obtuvieron una mejoría de PFS comparado con fulvestrant solo (mediana de seguimiento de 20 meses, PFS: 11 meses vs. 5.7 meses, HR: 0.65, IC 95%, 0.50 – 0.85, P < .001). En la cohorte de tumores sin mutación PIK3CA, el HR fue 0.85 (IC 95%, 0.58 – 1.25). La ORR en el grupo PIK3CA mutado fue mayor con alpelisib que con PBO (26.6% vs. 16.2%) y el beneficio clínico fue mayor en el grupo alpelisib (61.5% vs. 45.3%) (79).

Respecto a los AEs, los grado 3/4 reportados en el grupo alpelisib y fulvestrant solo fueron: hiperglicemia (36.6% vs. 0.7%), rash (9.9% vs. 0.3%) y diarrea (grado 3) (6.7% vs. 0.3%). No se reportó diarrea o rash grado 4. El porcentaje de pacientes que discontinuaron tratamiento con alpelisib y PBO debido a AEs fue 25.0% y 4.2%, respectivamente (79).

En conclusión, el tratamiento con alpelisib + fulvestrant incrementó la PFS en los pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) que recibieron ET previa (79).

Resultados de OS del estudio SOLAR-1

Recientemente, en el congreso virtual ESMO 2020 se ha publicado los resultados del estudio SOLAR-1, donde se mantiene un beneficio clínicamente relevante en OS de aproximadamente 8 meses con el uso de alpelisib + fulvestrant comparado con ET solo. Luego de una mediana de seguimiento de 30.8 meses, la mediana de OS fue 39.3 meses en el grupo alpelisib vs. 31.4 en el grupo PBO (HR: 0.86, IC 95%, 0.64 - 1.15, P = 0.15) lo cual fue clínicamente significativo, pero no alcanzó el límite pre-especificado de P ≤ 0.0161 para significancia estadística. La mejoría de OS con alpelisib + fulvestrant fue también observada en los pacientes con enfermedad visceral (35.1 vs. 22.8 meses, HR: 0.75, IC 95%, 0.52 – 1.08), pulmonar y/o metástasis hepática (37.2 vs. 22.8 meses, HR: 0.68, IC 95%, 0.46 - 1.00). La mediana de tiempo hasta la quimioterapia (ChT) fue mayor en el grupo alpelisib comparado con PBO (23.3 vs. 14.8 meses, HR: 0.72, IC 95%, 0.54 - 0.95) (80).

Respecto a la seguridad, el seguimiento no mostró nuevos AEs diferentes a los reportados previamente. Estos datos respaldan el uso de alpelisib + fulvestrant en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) y mutaciones PI3KCA en un escenario donde las opciones de tratamiento son limitadas (80).

Tabla N° 40. Estudio SOLAR-1: Alpelisib + fulvestrant en ABC RH (+) y mutación PIK3CA que recibieron o progresaron a una ET previa para enfermedad avanzada

ALPELISIB + FULVESTRANT	- Dosis: Alpelisib 300 mg/día VO + fulvestrant 500 mg IM día 1, 15 y 29 el primer ciclo, luego 500 mg IM mensual
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

d) Everolimus + terapia endocrina (ET)

La resistencia a terapia endocrina (ET) en mujeres con RH (+) es frecuente. Se ha observado que un mecanismo de resistencia es la activación de la vía de señalización PI3K-AKT-mTOR, por lo que se tiene evidencia de una interacción entre la vía mTOR y la señalización del receptor de estrógeno (ER). Un estudio fase II previo demostró el beneficio clínico (61.1% vs. 42.6%, IC 95%, 29.1 - 55.9) de everolimus (inhibidor mTOR) + tamoxifeno.

tamoxifeno solo en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) que progresaron a terapia previa con AI. También se vio una mejoría en la mediana de tiempo a la progresión con esta combinación (8.5 meses vs. 4.5 meses, IC 95%, 3.7 - 8.7) (81).

i. Estudio BOLERO-2

El estudio BOLERO-2, fase III randomizado, evaluó pacientes mujeres postmenopáusicas con ABC RH (+) que han progresado o con recurrencia durante el tratamiento con un NSAI (anastrozol o letrozol) (n = 724) a recibir everolimus (10 mg VO diario) + exemestano (25 mg VO diario) vs. exemestano solo. El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios incluyeron OS, ORR, y seguridad. 56% de las pacientes tuvieron metástasis visceral, y 84% tenía enfermedad sensible a hormonas. Las terapias previas incluyeron: letrozol o anastrozol (100%), tamoxifeno (48%), fulvestrant (16%) y quimioterapia (68%). Los resultados finales mostraron que luego de una mediana de seguimiento de 18 meses, hubo una mejoría en PFS con everolimus + exemestano comparado con exemestano solo (mediana de PFS: 11.0 meses vs. 4.1 meses, HR: 0.38, IC 95%, 0.31 - 0.48, P < .0001). Con respecto a los AEs, aquellos que ocurrieron más frecuentemente en el grupo everolimus + exemestano incluyeron: estomatitis, infecciones, rash, neumonitis e hiperglicemia. Los AEs grado 3/4 fueron: estomatitis (8% vs. 1%), anemia (6% vs. < 1%), disnea (4% vs. 1%) y neumonitis (3% vs. 0%). En conclusión, everolimus + exemestano mejoró la PFS en pacientes con ABC RH (+) previamente tratados con AI (82).

Un análisis de seguridad del estudio BOLERO-2 mostró que los pacientes adultos mayores tratados con exemestano tuvieron similar incidencia de AEs (todos los grados); no obstante, los pacientes jóvenes tenían más muertes durante el tratamiento (83).

Tabla N° 41. Estudio BOLERO-2: Everolimus + exemestano en ABC RH (+) que han fallado a tratamiento con una ET previa

EVEROLIMUS + EXEMESTANO	- Dosis: Everolimus 10 mg/día VO + exemestano 25 mg/día VO
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

ii. Estudio BOLERO-6

Everolimus + exemestano y capecitabina son terapias aprobadas como segunda línea en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-). En la práctica clínica, la capecitabina se suele usar como el primer agente de ChT en pacientes con ABC RH (+) que han progresado durante terapia con antiestrógenos. Asimismo, everolimus monoterapia no había sido evaluado vs. everolimus + exemestano en un ensayo randomizado. Por lo tanto, el estudio BOLERO-6, fase III randomizado, evaluó el beneficio clínico de everolimus + exemestano vs. everolimus o capecitabina monoterapia en pacientes postmenopáusicas con ABC RH (+) /HER2 (-) hormonoresistentes que progresaron durante el tratamiento con NSAI (n = 309). Los pacientes fueron randomizados a recibir 3 regímenes de tratamiento: everolimus (10 mg/día VO) + exemestano (25 mg/día VO) (n = 104), everolimus solo (10 mg/día VO) (n = 103), y capecitabina solo (1250 mg/m² BID) (n = 102). El objetivo primario fue la comparación de hazard ratio (HR) estimados entre everolimus + exemestano

everolimus solo, y el objetivo secundario fue la comparación de HR de la combinación vs. capecitabina monoterapia. El estudio BOLERO-6 fue diseñado para proporcionar estimaciones del efecto de los tratamientos y no tuvo el poder estadístico para realizar comparaciones estadísticas entre los brazos del estudio (84).

Como resultados, se obtuvo una mediana de PFS de 8.4 meses para everolimus + exemestano vs. everolimus monoterapia (HR: 0.74, consistente con lo reportado en el estudio BOLERO-2 de 7.8 meses), y una diferencia numérica en PFS a favor de capecitabina sobre la terapia de combinación (mediana de PFS de capecitabina: 9.6 meses, HR: 1.26 para everolimus + exemestano vs. capecitabina sola). Este último resultado debe ser interpretado con precaución debido a que fue inconsistente con estudios previos de capecitabina (rango de PFS: 4.1 - 7.9 meses). La mediana de OS con everolimus + exemestano (23.1 meses) fue inconsistente con BOLERO-2 (31.0 meses) en una similar mediana de seguimiento (aprox. 4 años) (84).

Respecto a AEs, los grado 3/4 fueron más frecuentes con capecitabina (74%) vs. everolimus + exemestano (70%) o everolimus solo (59%). Los AEs serios fueron más frecuentes con everolimus + exemestano (36%) vs. everolimus solo (29%) o capecitabina (29%). Estos hallazgos sugieren que everolimus + exemestano ofrece un beneficio de PFS vs. everolimus solo, y soporta continuar el uso de la combinación en este escenario. No obstante, la diferencia de PFS con capecitabina vs. everolimus + exemestano debe ser interpretada con cuidado, teniendo en consideración que no es un estudio fase III confirmatorio, y cualquier interpretación debe considerar el tamaño de muestra, el diseño del estudio y las características de los pacientes (84).

e) Inhibidores de aromatasa (AI)

Los AI como monoterapia son opciones como líneas subsecuentes de tratamiento. Tres AI (anastrozol, letrozol, exemestano) han demostrado eficacia similar en la segunda línea. La monoterapia con AI puede ser útil en pacientes que desean tratamiento monodroga si no han recibido AI como primera línea de tratamiento o en pacientes que no son elegibles para terapia en combinación. Los pacientes que han recibido una terapia previa con AI no esteroideo pueden beneficiarse de una terapia con AI esteroideo como una línea subsecuente de tratamiento o viceversa (85).

f) Moduladores selectivos de receptor de estrógeno (SERM)

Un análisis de dos estudios randomizados de primera línea con anastrozol seguido de segunda línea con tamoxifeno y viceversa mostró que tamoxifeno es efectivo como segunda línea de tratamiento (86).

C. REGÍMENES ÚTILES EN CIERTAS CIRCUNSTANCIAS PARA ABC RH (+)

a) Análogos de progesterona

Acetato de megestrol, estradiol y andrógenos como fluoximesterona han demostrado actividad antitumoral en MBC luminal previamente tratados con antiestrógenos, principalmente en estudios comparativos, donde mostraron un perfil de seguridad aceptable y actividad antitumoral similar. Se pueden considerar como alternativas de tratamiento en pacientes postmenopáusicas con ABC que fallan a terapia previa con antiestrógenos (8).

b) Abemaciclib monoterapia

Los pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) que han progresado a ET previa y ChT (1 o 2 regímenes) en el escenario metastásico tienen pobre pronóstico y limitadas alternativas de tratamiento. A pesar que estos tumores responden a ET, eventualmente desarrollan progresión de enfermedad (PD) y tienen la necesidad de terapia citotóxica. Se ha evaluado ABEMA monoterapia en estos pacientes refractarios, debido a que, a diferencia de otros CDKi 4/6, ABEMA como agente único ha demostrado actividad en tumores luminales resistentes (87).

i. Estudio MONARCH 1

El estudio MONARCH 1 fase II, evaluó la actividad de ABEMA (200 mg BID VO diario) monoterapia en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) refractarios, que habían progresado a ET y que habían recibido múltiples terapias sistémicas (un promedio de 3 regímenes sistémicos previos, rango 1 - 8) (n = 132). El 90.2% de pacientes tenían metástasis visceral y 50.8% tenía ≥ 3 sitios de metástasis. El perfil de seguridad de ABEMA permitía el uso de dosis continua, la cual fue utilizada hasta PD o toxicidad inaceptable. El objetivo primario fue ORR. Objetivos secundarios fueron PFS, OS y tasa de beneficio clínico. Como resultados, ABEMA como agente único obtuvo una ORR de 19.7% (IC 95%, 13.3 – 27.5) y una tasa de beneficio clínico de 42.4%. La mediana de PFS fue 6 meses (IC 95%, 4.2 – 7.5). Al momento del análisis final (a 18 meses), la mediana de OS fue 22.3 meses (IC 95%, 17.7 – NR). La diarrea fue el AE más frecuente, reportado en 90.2% de pacientes. Otros AEs fueron: fatiga (65.2%), náuseas (64.4%), disminución de apetito (45.5%) (87).

Como conclusión, ABEMA monoterapia se puede considerar como una opción de tratamiento en aquellos pacientes fuertemente pretratados, con progresión de enfermedad (PD) a ET y ChT previa en el escenario metastásico, debido a su actividad clínica y dosificación continua bien tolerada (87).

Tabla N° 42. Estudio MONARCH 1: Abemaciclib monoterapia en ABC RH (+) con progresión a ET y ChT sistémica(s) previa(s) en el escenario metastásico

ABEMACICLIB	- Dosis: Abemaciclib 200 mg VO BID continuo
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

D. NUEVOS ESTUDIOS DE MBC RH (+) /HER2 (-)

a) Estudio CompLEEment-1

El estudio CompLEEment-1, fase III que evaluó la eficacia y seguridad de RIBO + letrozol para el tratamiento de pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) en pacientes sin ET previa para ABC en una población más amplia de pacientes (n = 3246). Previamente, RIBO demostró mejoría en PFS vs. PBO + letrozol en el estudio MONALEESA-2. Este estudio incluyó pacientes varones (1.2%) o mujeres con cualquier status menopáusico (premenopáusicas: 22.2%) a recibir RIBO (600 mg/día VO por 3 semanas, con 1 semana de descanso) + letrozol (2.5 mg/día VO); los pacientes varones y mujeres premenopáusicas recibieron goserelina (3.6 mg SC cada 28 días) concomitante. El tratamiento se administró hasta progresión (PD) o toxicidad

inaceptable. Se permitió pacientes con ≤ 1 líneas de ChT (5.9% de pacientes recibió ChT previa para ABC) y sin ET previa para ABC. Los pacientes que recibieron neo/adyuvancia ET con un AI no esteroideo debían tener un intervalo libre de enfermedad (DFI) > 12 meses. Los objetivos primarios fueron eficacia y tolerabilidad. Objetivos secundarios incluyeron tiempo a la progresión (TTP), tasa de beneficio clínico (CBR), ORR y seguridad.
En los resultados, el único AE no hematológico grado ≥ 3 (≥ 5%) fue elevación de TGP (7.3%) y TGO (5.3%). Los AEs llevaron a la discontinuación de tratamiento en 11.4% de pacientes. La mediana de tiempo a la progresión fue no estimable (NE) (IC 95%, 17.1 - NE). La ORR fue 20.5% (IC 95%, 19.1% - 21.9%) y la CBR fue 66.1% (IC 95%, 64.4% - 67.7%). Los scores utilizados para medición de QoL indicaron que no hubo deterioro de la misma durante el tratamiento (88).

En conclusión, este análisis interino demostró la eficacia, seguridad y tolerabilidad de RIBO + letrozol en una población más grande con ABC RH (+) /HER2 (-) que no recibieron previamente ET para ABC. Los resultados de seguridad fueron consistentes con aquellos reportados en los estudios pivotales con RIBO y no se observaron nuevos AEs (88).

b) Estudio Young-PEARL

El estudio Young-PEARL, fase II que comparó el uso de PALBO, exemestane y leuprorelina vs. capecitabina exclusivamente en pacientes premenopáusicas con MBC RH (+) /HER2 (-) (n = 184). Se menciona que, en el mundo real, cerca del 65% de pacientes premenopáusicas con RH (+) /HER2 (-) reciben quimioterapia (ChT) en líneas tempranas de tratamiento debido a la resistencia endocrina y/o la preocupación del oncólogo de su "pobre" pronóstico (asociado con la biología tumoral y la edad temprana). Asimismo, la capecitabina monoterapia es usada comúnmente en MBC RH (+) /HER2 (-). La finalidad de este estudio fue comparar la actividad antitumoral de CDKi 4/6 (PALBO 125 mg VO por 3 semanas) + ET (exemestano 25 mg VO por 4 semanas) + OFS (leuprorelina 3.75 mg SC día 1 Q4W, en un ciclo de 28 días) vs. ChT (capecitabina 1250 mg/m² BID por 2 semanas, en un ciclo de 21 días) en mujeres premenopáusicas. El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios fueron tasa de control de enfermedad (DCR), OS; seguridad, QoL y biomarcadores. Se permitió pacientes con una 1 línea previa de ChT para MBC. Los pacientes metastásicos "de novo" fueron tratados con tamoxifeno antes del enrolamiento (89).

Como resultados, PALBO + exemestano + leuprorelina prolongó la PFS vs. capecitabina (20.1 vs. 14.4 meses, HR: 0.659, P = .0469). Aproximadamente la mitad de los pacientes (51%) no recibieron tratamiento en enfermedad avanzada (49% para PALBO vs. 51% para capecitabina). Dentro del análisis de subgrupos, todos favorecieron a PALBO + exemestano + leuprorelina. Respecto a AEs, las toxicidades hematológicas grado ≥ 3 fueron más comunes en el grupo PALBO que con capecitabina (60.9% vs. 19.2%, P < 0.0001). Las diarreas (11% vs. 38%) y síndrome mano-pie (1% vs. 76%) fueron más comunes en el grupo capecitabina. Los autores concluyen que la combinación de PALBO + exemestano + OFS mostró beneficio clínico en términos de PFS comparado con capecitabina en pacientes premenopáusicas con MBC RH (+) /HER2 (-) (89).

c) Estudio PEARL

El estudio PEARL, fase III randomizado, que comparó la eficacia y seguridad de PALBO en combinación con ET (exemestano o fulvestrant) en mujeres postmenopáusicas con MBC RH (+) /HER2 (-) que habían progresado a AI (n = 601). La racional del estudio fue que el valor de la combinación de PALBO + ET vs. ChT en pacientes pretratados no había sido establecido previamente. Este estudio tuvo 2 cohortes: en la cohorte 1 los pacientes recibieron PALBO + exemestano (la data previa del 2016 mostró que las mutaciones ESR1 pueden inducir resistencia a AI, pero no a fulvestrant); en la cohorte 2 los pacientes recibieron PALBO + fulvestrant vs. capecitabina. El estudio tuvo 2 objetivos co-primarios: demostrar la superioridad de PALBO + fulvestrant sobre capecitabina en términos de PFS; y la superioridad de PALBO + ET (exemestano o fulvestrant) sobre capecitabina en términos de PFS en pacientes con ESR1 no mutado (wild-type), medidos con ctDNA. El 22.8% de la cohorte 2 tuvieron mutaciones ESR1. Como resultados, luego de una mediana de seguimiento de 13.5 meses en la cohorte 2, la mediana de PFS fue 7.5 meses con PALBO + fulvestrant vs. 10 meses con capecitabina (HR: 1.09, IC 95%, 0.83 – 1.44, P = 0.537). La ORR fue 26.7% para PALBO + fulvestrant vs. 33.3% para capecitabina. El análisis sobre subtipos de BC se realizó en el 74.4% de pacientes, y mostró que el 89.1% (PALBO + fulvestrant) y 91.5% (capecitabina) tenían tumores luminales. En los pacientes luminales, la mediana de PFS fue 7.5 meses con PALBO + fulvestrant vs. 10 meses con capecitabina (HR: 1.07, IC 95%, P = 0.684), mientras que en los no luminales la PFS fue 4.4 meses con PALBO + fulvestrant vs. 14.8 meses con capecitabina (HR: 2.39, IC 95%, P = 0.116) (90).

En los pacientes con mutaciones ESR1 no mutado (wild-type) (cohorte 1 + cohorte 2): luego de una mediana de seguimiento de 19 meses, la mediana de PFS fue 8.0 meses con PALBO + ET vs. 10.6 meses con capecitabina (HR: 1.08, IC 95%, 0.85 – 1.36, P = 0.526). No hubo beneficio en términos de PFS para los pacientes con tumores luminales o no luminales que recibieron ET y PALBO. La ORR fue 27.8% para PALBO + ET vs. 36.9% para capecitabina. La mayoría de AEs grado 3/4 con PALBO + exemestano, PALBO + fulvestrant y capecitabina fueron, respectivamente: neutropenia (57.4%, 55.7% y 5.5%), neutropenia febril (1.3%, 0.7% y 1.4%), síndrome mano-pie (0%, 0% y 23.5%) y diarrea (1.3%, 1.3% y 7.6%) (90).

En conclusión, el estudio PEARL no alcanzó sus objetivos co-primarios: no se mostró una superioridad en términos de PFS con el uso de PALBO + ET vs. capecitabina en MBC RH (+) /HER2 (-) que progresaron a un inhibidor de aromatasa (AI), y la combinación de PALBO + ET no fue superior a capecitabina en pacientes con tumores ESR1 wild-type. Asimismo, no se observó un beneficio de PALBO + fulvestrant cuando fueron evaluados por subtipos. Respecto a AEs, la combinación de PALBO + ET fue mejor tolerada que capecitabina (90).

d) Estudio PARSIFAL

El estudio PARSIFAL, fase II randomizado multicéntrico, evaluó PALBO en combinación con fulvestrant o letrozol en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) sin terapia previa y con criterios de sensibilidad endocrina (recaída > 12 meses después de finalizar ET adyuvante o diagnóstico de enfermedad metastásica "de novo") (n = 486). La finalidad del estudio fue identificar

mejor ET asociada para combinar con PALBO en primera línea. Los pacientes fueron estratificados por compromiso visceral y tipo de presentación ("de novo" /recurrente). El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios fueron OS, ORR, tasa de beneficio clínico (CBR) y seguridad. La mediana de edad fue de 62 años (25 - 90), 40.7% tuvieron enfermedad metastásica "de novo", 56.6% con ECOG 0, 40.7% con enfermedad metastásica de novo, 48% con metástasis visceral, y 43.6% con ≥ 3 sitios de metástasis comprometidos. Como resultados, luego de una mediana de seguimiento de 32 meses, la mediana de PFS fue 27.9 meses con PALBO + fulvestrant vs. 32.8 meses con PALBO + letrozol (HR: 1.1, IC 95%, 0.9 – 1.5, P = 0.321). No se observaron diferencias en pacientes con o sin metástasis visceral (HR: 1.3 y HR: 0.97, respectivamente, P = 0.275) así como para enfermedad "de novo" y recurrente (HR: 1.1 y HR: 1.1, respectivamente, P = 0.979). La tasa de OS a los 4 años fueron 67.6% con PALBO + fulvestrant y 67.5% con PALBO + letrozol (HR: 1, IC 95%, 0.7 – 1.5, P = 0.986). No se observó diferencias en ORR o CBR entre ambos grupos. Los AEs grado ≥ 3 fueron similares en ambos grupos, siendo la neutropenia y leucopenia las más frecuentes. No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento (91).

En conclusión, este estudio no fue capaz de demostrar una mejoría en PFS de PALBO + fulvestrant sobre PALBO + letrozol en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-). Ambos grupos tuvieron una OS similar a los 4 años (91).

e) Estudio BYLieve

Alpelisib parece ser efectivo en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) PIK3CA (+) previamente tratados con CDKi 4/6 + un AI, de acuerdo con el estudio BYLieve, fase II prospectivo, no comparativo, que evaluó alpelisib (300 mg/día VO) + ET (fulvestrant días 1 y 15 el primer ciclo, seguido de día 1 cada ciclo posterior, o letrozol) en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) con mutación PIK3CA que habían presentado progresión de enfermedad (PD) durante o luego de terapia con CDKi 4/6. BYLieve cumplió su objetivo primario (PFS) en esta población de pacientes. Previamente, en el estudio SOLAR-1 se observó que en un pequeño número de pacientes (n =20) que recibieron CDKi 4/6, la mediana de PFS fue 5.5 meses vs. 1.8 meses en el grupo control, y el 44.4% de pacientes se mantuvieron libres de PD a los 6 meses. La población evaluada fue dividida en 3 cohortes (92):

- Cohorte A: pacientes que recibieron un CDKi 4/6 + AI (esta es la cohorte donde se han presentado los resultados)
- Cohorte B: pacientes que recibieron un CDKi 4/6 + fulvestrant
- Cohorte C: pacientes que presentaron PD durante o luego de AI y que recibieron ChT o ET como terapia previa inmediata

Del total de pacientes de la cohorte A (n = 127), 121 tuvieron mutación PIK3CA. El 60% recibieron 1 régimen en el escenario metastásico, los restantes habían recibido al menos 2 terapias previas o ninguna en el escenario metastásico. Los pacientes no recibieron fulvestrant como terapia en primera línea. La mayoría de pacientes (60%) tenía resistencia endocrina secundaria. El objetivo primario fue PFS a los 6 meses (92).

Como resultados, en la cohorte A la ORR fue 17.4% (todos PR), cerca de la mitad (45.5%) alcanzó SD, y 11.6% (n = 14) tuvo PD como mejor respuesta. La PFS a los 6 meses fue alcanzada, con más del 50% de los 121 pacientes vivos sin PD a los 6 meses, con una mediana de PFS de 7.3 meses. Los AE más frecuentes fueron diarrea, hiperglicemia y náuseas. Eventos grado ≥ 3

diferente dosificación y administración comparado con el trastuzumab endovenoso (8).

Secuenciamiento

En los pacientes que progresan a terapia anti-HER2, se les puede ofrecer tratamiento subsecuente con una terapia anti-HER2 debido a que es beneficioso continuar la supresión de la vía HER2. La elección de la terapia anti-HER2 dependerá de la terapia previa, intervalo libre de recaída, preferencias del paciente, y acceso a medicamentos (8-13).

La secuencia óptima de las terapias anti-HER2 disponibles, así como la duración óptima para MBC o recurrente es desconocida. Las GPC recomiendan continuar la terapia anti-HER2 hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (8,9).

A. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: REGÍMENES PREFERIDOS

El uso de doble bloqueo anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) asociado a quimioterapia mejora considerablemente la OS, PFS y ORR en los pacientes con MBC HER2 (+), convirtiéndose en un estándar de tratamiento actual como primera línea de terapia (8,9).

La terapia anti-HER2 debe ser ofrecida tempranamente a todos los pacientes MBC HER2 (+), excepto en contraindicaciones de usar dicha terapia. Asimismo, pacientes con MBC HER2 (+) /RH (+) pueden recibir terapia endocrina (ET) además de terapia anti-HER2 (8-10).

En los pacientes que recibieron cualquier tipo de terapia neo/adyuvante anti-HER2, la combinación de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel es una opción importante en primera línea (8,9).

En primera línea, para pacientes con MBC previamente tratados [en el escenario adyuvante con un intervalo libre de enfermedad (DFI) > 12 meses] o sin tratamiento con trastuzumab, la combinación de quimioterapia (taxanos, vinorelbine) + trastuzumab son superiores a combinaciones de lapatinib y trastuzumab en términos de PFS y OS (8,9).

Si pertuzumab no fue usado en primera línea, los regímenes en primera línea para MBC HER2 (+) incluyen: trastuzumab combinado con paclitaxel o vinorelbine según lo evaluado en estudios fase II que utilizaron otros agentes citotóxicos. Estudios fase III de pertuzumab + ChT sin trastuzumab no han sido reportados (8,9).

a) Pertuzumab + trastuzumab + taxano

Las GPC NCCN y ESMO consideran a pertuzumab + trastuzumab + docetaxel como **categoría 1** y **IA,** respectivamente; mientras que la combinación con paclitaxel es **categoría 2A** y **IB,** respectivamente.

i. Estudio CLEOPATRA

El estudio CLEOPATRA, fase III randomizado, evaluó el uso de terapia dual anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) + quimioterapia (docetaxel) [grupo pertuzumab] vs. trastuzumab + quimioterapia [grupo PBO] en pacientes con MBC HER2 (+) sin tratamiento previo (n = 808). Este estudio incluyó pacientes (aprox. 10%) que previamente han recibido trastuzumab en el escenario neoadyuvante o adyuvante). El objetivo primario del estudio fue PFS. Objetivos secundarios fueron OS, ORR y seguridad. Como resultados, luego de una mediana de seguimiento de 19 meses, se obtuvo una mejoría en la mediana de PFS en el grupo pertuzumab comparado con PBO (18.5 meses vs. 12.4 meses, HR: 0.62, IC 95%, 0.

que ocurrieron en el 66.9% de pacientes fueron: hiperglicemia (28.3%), rash (9.4%), diarrea (5.5%), disnea (2.4%), estomatitis (1.6%), vómitos (1.6%) y prurito (1.6%). El 18% de pacientes discontinuaron tratamiento debido a toxicidad, y 65% requirió reducción o interrupción de dosis. Los autores mencionan que los AEs fueron consistentes con estudios previos de alpelisib, y concluyen que para pacientes con AB RH (+) /HER2 (-) con mutación PIK3CA y que recibieron CDKi 4/6, la combinación de alpelisib + fulvestrant puede ser considerada como una opción de tratamiento (92).

f) Estudio FLIPPER

El estudio FLIPPER, fase II, randomizado, presentado en el congreso virtual ESMO 2020, mostró que la combinación de PALBO (125 mg VO Q3W seguido de 1 semana de descanso, ciclo de cada 28 días) + fulvestrant (500 mg días 1 y 15 el primer ciclo, seguido de 1 vez cada 28 días) como primera línea mejoró la PFS a 1 año en mujeres postmenopáusicas con ABC RH (+) /HER2 (-) hormonosensibles (n = 189). Previamente, PALBO + fulvestrant mostró ser el estándar de cuidado (SoC) en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) basados en los resultados en OS del estudio PALOMA-3. Sin embargo, este estudio no incluyó pacientes hormonosensibles. El estudio FLIPPER exploró el beneficio de la combinación de PALBO + fulvestrant como primera línea, incluyendo aquellos hormonosensibles (93).

Como resultados, las pacientes que recibieron PALBO + fulvestrant tuvieron una tasa de PFS a 1 año de 83.5% vs. 71.9% que recibieron placebo + fulvestrant (HR: 0.55, IC 80%, 0.36 - 0.83, P = .64). La mediana de PFS del brazo PALBO fue significativamente mayor que el brazo placebo (31.8 meses vs. 22.0 meses, respectivamente, HR: 0.52, IC 80%, 0.39 - 0.68, P = .002). Los pacientes con enfermedad visceral tratados con el brazo PALBO tuvieron una mediana de PFS de 30.9 meses vs. 19.4 meses con el brazo placebo (HR: 0.53, IC 80%, 0.38 - 0.73, P = .013). Además, se señaló que los pacientes del brazo PALBO tenían 3 veces más posibilidad de lograr una CR o PR que el brazo placebo, con ORR de 68.3% y 42.2%, respectivamente. También tenían el doble de probabilidades de obtener una tasa de CBR, con 90.4% vs. 80.0%, respectivamente. La data de OS está aún inmadura y no ha sido reportada (93).

Dentro de los AEs, los más frecuentes asociados con PALBO fueron hematológicos, incluyendo neutropenia grado 3/4 (68.1%), leucopenia (26.6%) y linfopenia (14.9%). La toxicidad con PALBO fue manejable (93).

6.6.5 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 (+) [MBC HER2 (+)]

En pacientes con MBC o recurrente HER2 (+), el manejo estándar es terapia anti-HER2 en combinación con quimioterapia sistémica **(Anexo N° 6).**

Luego de años de avances relativamente limitados en el manejo de ABC HER2 (+), desde el año 2019 han aparecido nuevos medicamentos efectivos en este escenario. Los tipos de fármacos más relevantes [anticuerpos monoclonales, conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), y TKIs] han demostrado una actividad superior a las otras opciones previamente disponibles en pacientes previamente tratados con terapias estándar en primera y segunda línea.

FDA ha aprobado un biosimilar que es un sustituto apropiado para trastuzumab. Asimismo, trastuzumab y hyalorunidasa-oysk en inyectable para vía subcutánea (SC) puede sustituirse por trastuzumab EV. La presentación SC tiene una

- 0.75, P < 0.001). El análisis interino demostró una tendencia de mejoría de OS en el grupo pertuzumab. La ORR fue 80.2% en el grupo pertuzumab vs. 63.9% en el grupo PBO. Respecto a AEs, fue similar en ambos grupos, sin incremento de disfunción del ventrículo izquierdo con el uso de terapia dual anti-HER2. Dentro de los AEs, los más comunes reportados en el grupo pertuzumab fueron: diarrea (67% vs. 46%), rash (34% vs. 24%), mucositis (27% vs. 20%), neutropenia febril (14% vs. 8%) y sequedad de piel (10% vs. 4%). Edema periférico y constipación fueron mayores en el grupo PBO. La tasa de neutropenia febril grado ≥ 3 (7.9% vs. 5.0%) fue mayores en el grupo pertuzumab. Los AEs de disfunción de ventrículo izquierdo fueron reportados ligeramente más frecuentes en el grupo PBO. La QoL fue similar entre ambos grupos (94).

En conclusión, el estudio CLEOPATRA demostró que la combinación de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel mejoró significativamente la PFS comparado con PBO, sin incremento de efectos tóxicos a nivel cardiovascular (94).

Primer reporte de sobrevida global (OS) del estudio CLEOPATRA

El reporte de OS del estudio CLEOPATRA mostró que luego de una mediana de seguimiento de 50 meses, se obtuvo una mejoría a favor en el grupo pertuzumab comparado con el grupo PBO (56.5 meses vs. 40.8 meses, HR: 0.68, IC 95%, P < 0.001) (95).

También se obtuvo una mejoría en la PFS en 6.3 meses a favor del grupo pertuzumab (HR: 0.68, IC 95%, 0.58 - 0.80) y se mantuvo la seguridad cardiovascular (95).

Resultados finales del estudio CLEOPATRA

Una actualización final del estudio CLEOPATRA mostró que se mantiene el beneficio en OS con la combinación de la terapia dual anti-HER2 + quimioterapia en pacientes con MBC HER2 (+) previamente no tratadas. Como resultados, se obtuvo que la mediana de OS fue 57.1 meses en el grupo pertuzumab vs. 40.8 meses en el grupo PBO (HR: 0.69, IC 95%).

La tasa de OS histórica a los 8 años fue 37% en el grupo pertuzumab vs. 23% en el grupo PBO. La mediana de PFS fue 18.7 meses vs. 12.4 meses (HR: 0.69, IC 95%) en el grupo pertuzumab y PBO, respectivamente.

Respecto a AEs, el AE grado 3/4 más frecuentemente reportado fue neutropenia (49% vs. 46%, respectivamente), y se demostró seguridad cardiaca a largo plazo. En conclusión, el análisis final del estudio demuestra que se mantiene mejoría en OS, con una tasa de OS histórica de 37% con el uso de bloqueo dual anti-HER2 + docetaxel como primera línea de tratamiento en pacientes con MBC HER2 (+). Este tratamiento ha cambiado la "historia natural" del MBC HER2 (+) (96).

Tabla N° 43. Estudio CLEOPATRA: Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel ABC HER2 (+) en primera línea

DOCETAXEL	75 mg/m²	EV	Día 1
	Repetir cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.		
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:

	420 mg	EV	cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:
	6 mg/kg	EV	Cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Nota: se puede sustituir trastuzumab y/o pertuzumab por vía subcutánea (SC) a la vía endovenosa (EV)

Recientemente, la FDA ha aprobado Phesgo (combinación de pertuzumab, trastuzumab y hyalorunidasa-zzxf-) en inyección por vía subcutánea (SC) para el tratamiento de pacientes con MBC HER2 (+) en base a los resultados de un estudio de no inferioridad en pacientes con BC HER2 (+) temprano, donde Phesgo demostró una eficacia y seguridad similar que pertuzumab EV + trastuzumab EV, excepto con reacciones relacionadas a la administración, las cuales fueron mayores con Phesgo (debido a su vía de administración SC). Los componentes terapéuticos de Phesgo son los mismos que pertuzumab y trastuzumab EV ya aprobados por FDA. Phesgo es usado inicialmente en combinación con ChT, y puede ser administrado en forma ambulatoria por un personal de salud calificado cuando se finaliza el régimen de ChT, representando una nueva opción de tratamiento (97).

ii. Estudio PERUSE

En el estudio PERUSE, pacientes con ABC y sin terapia sistémica previa (excepto terapia endocrina) (n = 1436) recibieron docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Los resultados preliminares mostraron que, luego de una mediana de seguimiento de 52 meses, la mediana de PFS fue similar entre docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel (mediana de PFS: 19.6, 23.0 y 18.1 meses, respectivamente). Comparado con docetaxel, el régimen que contiene paclitaxel fue asociado con mayor neuropatía (31% vs. 16%), pero menos neutropenia febril (1% vs. 11%) y mucositis (14% vs. 25%) (98).

b) Trastuzumab + quimioterapia (ChT)

Trastuzumab de primera línea en combinación con quimioterapia es una opción adicional de tratamiento para pacientes con MBC HER2 (+). Los ensayos clínicos han demostrado el beneficio de añadir trastuzumab a otros agentes citotóxicos (incluyendo paclitaxel con o sin carboplatino, docetaxel y vinorelbina) para pacientes con MBC HER2 (+). Asimismo, la combinación de trastuzumab y capecitabina han demostrado eficacia como primera línea. En algunos estudios se ha demostrado beneficio de la continuación de terapia con trastuzumab luego de progresión de enfermedad a un régimen que contiene trastuzumab. No obstante, la duración óptima de trastuzumab en pacientes con enfermedad controlada a largo plazo es desconocida (8,9).

B. TRATAMIENTO SUBSECUENTE: OTROS REGÍMENES

A los pacientes que progresan a una terapia anti-HER2 combinada con quimioterapia (ChT) o terapia endocrina (ET), se les debe ofrecer otra línea de terapia anti-HER2 +/- terapia sistémica como línea subsecuente, debido al beneficio de continuar con el bloqueo de HER2. Esta recomendación se aplica

también a aquellos pacientes que son diagnosticados con MBC HER2 (+) luego de exposición previa a trastuzumab en el escenario adyuvante.

Secuenciamiento

El secuenciamiento de las terapias subsecuentes no está definido. De igual manera, el tiempo óptimo de duración de las terapias anti-HER2 tampoco no está definido (8,9).

- Luego de primera línea basada en trastuzumab en pacientes con MBC HER2 (+), ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) tiene mejor eficacia como segunda línea comparado con otras terapias (como lapatinib + capecitabina) por su beneficio en OS y PFS, además de menor toxicidad **(categoría 1, NCCN)** Sin embargo, no se tiene data sobre el uso de T-DM1 luego de bloqueo dual anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) (99-102).
- En líneas subsecuentes de quimioterapia, trastuzumab puede ser administrado con diferentes agentes citotóxicos, incluyendo: taxanos (si no fueron usados en primera línea), vinorelbina (si no fue usado en primera línea), capecitabina, eribulina, doxorubicina liposomal, platinos, gemcitabina o ciclofosfamida/ metrotexato metronómico. Se debe valorar los perfiles de toxicidad de cada régimen, preferencias del paciente y disponibilidad de los fármacos (8,9).
- Tucatinib (un nuevo agente anti-HER2) en combinación con trastuzumab y capecitabina ha demostrado una importante actividad antitumoral en pacientes con MBC HER2 (+) con o sin metástasis cerebral (BM) previamente tratados con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, según los resultados del estudio HER2CLIMB. La combinación de tucatinib fue asociado con una ORR en CNS de 42%, y en las pacientes con BM, la PFS a 1 año fue 7.6 meses comparado con 5.4 meses en el grupo PBO. Asimismo, se demostró un beneficio en OS (la OS a los 2 años fue 44.9% en el grupo tucatinib vs. 26.6% con PBO, HR: 0.66, IC 95%, P = 0.005) (103,104). En base a estos resultados, tucatinib ha recibido una aprobación acelerada por FDA y está incluido en las GPC NCCN como una opción de tratamiento en pacientes con MBC HER2 (+) después de haber recibido 1 o más tratamientos con terapia anti-HER2 en el escenario metastásico **(categoría 1, NCCN).**
- Recientemente, Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki [conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) compuesto de un anti-HER2 y un inhibidor de topoisomerasa] (T-DXd) ha sido evaluado y actualmente está indicado después de 2 o más líneas de terapia previa anti-HER2 en el escenario metastásico debido a los resultados obtenidos del estudio DESTINY-Breast01, fase II multicéntrico, que evaluó trastuzumab deruxtecan en pacientes con MBC HER2 (+) que recibieron tratamiento previo con T-DM1 (n = 184) y cuyo objetivo primario fue la ORR. Se demostró que T-DXd tuvo una ORR de 60.9%, con una mediana de duración de respuesta de 14.8 meses y una mediana de duración de PFS de 16.4 meses. Por tal motivo, este nuevo fármaco recibió una aprobación acelerada por FDA para el tratamiento de pacientes con MBC o irresecable HER2 (+) que han recibido 2 o más terapias previas anti-HER2 (105,106).
- T-DXd y tucatinib ya cuentan con aprobación por FDA y EMA. Margetuximab ya tiene aprobación por FDA y se espera aprobación por EMA.
- Lapatinib + capecitabina (107,108) o trastuzumab son opciones de tratamiento en pacientes con MBC HER2 (+) que han progresado a un régimen de terapia anti-HER2.
- En pacientes seleccionados (contraindicación de usar quimioterapia, mínima carga de enfermedad, y expresión alta de RH con MBC RH (+) /HER2(+) en quienes se eligió terapia anti-HER2 + terapia endocrina (ET) en primera línea, el bloqueo dual anti-HER2 [por ejemplo: pertuzumab + trastuzumab (10[illegible] lapatinib + trastuzumab] puede ser añadido ya que otorga un beneficio en PF[illegible]

Se debe valorar la toxicidad, disponibilidad de fármacos, costos y la falta de beneficio de OS de estos regímenes.

- Neratinib (inhibidor de tirosinkinasa) + capecitabina fue comparado con lapatinib + capecitabina en el estudio NALA, fase III randomizado, en pacientes con MBC HER2 (+) que han recibido 2 o más regímenes previos anti-HER2 (n = 621). En los resultados, se demostró que neratinib + capecitabina redujo el riesgo de progresión en 24% (HR: 0.76, P = 0.006), las tasas de PFS a los 6 y 12 meses fueron 47.2% vs. 37.8% y 28.8% vs. 14.8% para neratinib + capecitabina vs. lapatinib + capecitabina, respectivamente. Además, se observó una tendencia a incremento de OS y un mayor retraso de tiempo de intervención para la enfermedad del sistema nervioso central (CNS) sintomática (24.4% vs. 12.5%) con el uso de neratinib + capecitabina. Por lo tanto, neratinib + capecitabina mejoró la PFS con una tendencia de incremento de OS y mayor retraso de tiempo de intervención para la enfermedad del CNS sintomática comparado con lapatinib + capecitabina (110,111).
- En los pacientes con MBC HR (+) /HER2 (+) que obtuvieron beneficio con terapia anti-HER2 + quimioterapia en primera línea, es razonable usar terapia anti-HER2 + ET como mantenimiento, luego de suspender quimioterapia (porque muy probablemente retrasan la progresión y por la necesidad de un cambio de terapia). La duración del mantenimiento debe ser hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. No se tiene data sobre decidir entre anti-HER2 monoterapia o bloqueo dual para combinar con terapia endocrina como mantenimiento luego de suspender quimioterapia. Añadir ET [estudio TAnDEM (anastrozol) (112) y estudio eLEcTRA (letrozol) (113)] a trastuzumab, o utilizar letrozol + lapatinib (114), ha demostrado beneficio en PFS comparado con ET monodroga en mujeres postmenopáusicas con MBC RH (+) /HER2 (+).

a) Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)

T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco (compuesto de trastuzumab y enlazado químicamente a un agente citotóxico, la emtansina -DM1-, derivado de la maitansina) de manera estable, que tiene la propiedad antitumoral de trastuzumab, así como actividad citotóxica del agente inhibidor de microtúbulos (DM1) dentro de las células cancerígenas, quien al absorberse dentro de la célula tumoral inhibe la división celular de manera selectiva. Cada molécula de trastuzumab puede estar unida de 0 a 8 moléculas de DM1 (3.5 en promedio). Esta selección limita algunos efectos secundarios (99-101).

i. Estudio MARIANNE

En el estudio MARIANNE, fase III randomizado, en pacientes con MBC o localmente avanzado (n = 1095), se randomizaron a recibir tratamiento de primera línea con T-DM1 +/- pertuzumab, o trastuzumab + taxano. Los objetivos primarios fueron seguridad y PFS. Como resultados, la PFS para T-DM1 + pertuzumab fue no inferior a trastuzumab y un taxano (15.2 meses y 13.7 meses, respectivamente; HR: 0.87, IC 97.5%, 0.69 – 1.08, P = .14). La PFS para T-DM1 solo fue no inferior a trastuzumab + taxano (14.1 meses y 13.7, respectivamente, HR: 0.91, IC 97.5%, 0.73 – 1.13, P = .31). La incidencia de AEs grado 3-5 fue 54.1%, 45.4% y 46.2% en el grupo trastuzumab + taxano, T-DM1 y T-DM1 + pertuzumab, respectivamente. La QoL fue mantenido por un largo tiempo, con una mediana de 7.7 meses para T-DM1 + pertuzumab vs. 3.9 meses para trastuzumab y taxano (HR: 0.68, IC 95%, 0.55 – 0.84) (99).

Basados en los resultados del estudio MARIANNE que demostraron que T-DM1 y T-DM1+ pertuzumab fueron no inferiores que trastuzumab

taxano, se considera a pertuzumab + trastuzumab + taxano como la primera línea de tratamiento para MBC HER2 (+) por su beneficio en OS. T-DM1 como primera línea se podría considerar en aquellos pacientes no elegibles para doble bloqueo (99).

ii. Estudio EMILIA

El estudio EMILIA, fase III randomizado, evaluó la eficacia y seguridad de T-DM1 vs. lapatinib + capecitabina para pacientes con ABC o localmente avanzado HER2 (+) previamente tratados con trastuzumab y un taxano (n = 991). Los objetivos primarios fueron PFS, OS y seguridad. Los objetivos secundarios incluyeron ORR, tiempo a la progresión sintomática. Como resultados, se obtuvo una mejoría de la mediana de PFS estadísticamente significativa con T-DM1 comparado con lapatinib + capecitabina (9.6 meses vs. 6.4 meses, HR: 0.65, IC 95%, 0.55 – 0.77, P < .001). En el primer análisis interino, T-DM1 mostró una mejoría significativa en OS (HR: 0.62, IC 95%, 0.48 – 0.81, P = .0005). Con respecto a AEs, los grado 3/4 fueron mayores con lapatinib + capecitabina que con T-DM1 (57% vs. 41%). La incidencia de plaquetopenia e incremento de TGP fueron mayores con T-DM1 (frecuencia > 25%), mientras que la incidencia de diarrea, náuseas, vómitos y eritrodisestesia palmo-palmar fueron mayores con lapatinib + capecitabina (100).

iii. Estudio TH3RESA

El estudio TH3RESA, fase III randomizado, evaluó el uso de T-DM1 vs. tratamiento a elección del investigador (TPC) en pacientes con ABC HER2 (+) previamente tratadas con trastuzumab y lapatinib (en enfermedad avanzada) y un taxano (cualquier escenario) y con progresión a 2 o más terapias anti-HER2 en el escenario avanzado (n = 602). Los objetivos co-primarios fueron PFS y OS en la población con intención a tratar (ITT). El estudio permitió que los pacientes con progresión de enfermedad crucen desde el grupo TPC al grupo T-DM1. Como resultados, se obtuvo una mejoría en PFS con T-DM1 vs. TPC: mediana de 6.2 vs. 3.3 meses, HR: 0.528, 0.422 – 0.661, P < 0.0001) (101).

Un análisis de OS del estudio TH3RESA mostró una mejoría significativa en OS con T-DM1 vs. TPC (mediana de 22.7 vs. 15.8 meses, HR: 0.68, IC 95%, 0.54 - 0.85, P = 0.0007). Respecto a AEs, la incidencia de AES grado ≥ 3 fue 40% en el grupo T-DM1 vs. 47% en el grupo TPC. Los AEs grado ≥ 3 más frecuentes en el grupo TPC comparado con T-DM1 fueron: diarrea (4% vs. 1%), neutropenia (16% vs. 3%) y neutropenia febril (4% vs. 1%), mientras que los AEs más frecuentes con T-DM1 vs. TPC fueron: plaquetopenia (6% vs. 3%), hemorragia (4% vs. < 1%) (102). En conclusión, en aquellos pacientes que han progresado a 2 o más terapias anti-HER2, T-DM1 resultó en una mejoría significativa en OS vs. TPC. Esta data además soporta el rol de T-DM1 en el manejo de pacientes con ABC HER2 (+) previamente tratadas y validando a HER2 como un blanco terapéutico incluso luego de múltiples líneas de tratamiento previo (99-102).

Tabla N° 44. T-DM1 en ABC HER2 (+) que han recibido previamente trastuzumab y un taxano, separados o en combinación

ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1)	3.6 mg/kg	EV	Día 1 (ciclo de cada 21 días)
Continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable			

b) Tucatinib

Tucatinib es un nuevo inhibidor de tirosinkinasa (TKI) oral altamente selectivo, y su uso fue evaluado en el estudio HER2CLIMB en pacientes con MBC HER2 (+) incluyendo pacientes con metástasis cerebral (BM) que recibieron al menos 1 o más terapias anti-HER2 en escenario metastásico (103).

i. Estudio HER2CLIMB

El estudio HER2CLIMB es un estudio fase III randomizado en pacientes con MBC HER2 (+) con o sin metástasis cerebral (BM), y previamente tratadas con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1 (n = 612) a recibir tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina (grupo tucatinib) vs. PBO. El objetivo primario del estudio fue PFS. Como resultados, la PFS a 1 año fue 33.3% en el grupo tucatinib vs. 12.3% en el grupo PBO (HR: 0.54, IC 95%, 0.42 – 0.71, P < 0.001) y la mediana de duración de PFS fue 7.8 vs. 5.6 meses, respectivamente. La OS a 2 años fue 44.9% en el grupo tucatinib vs. 26.6% en el grupo PBO (HR: 0.66, IC 95%, 0.50 - 0.88, P = 0.005) y la mediana de OS fue 21.9 vs. 17.4 meses, respectivamente. En los pacientes con metástasis cerebral (BM) (que corresponde al 47.5% de la población en estudio), la PFS a 1 año fue 24.9% en el grupo tucatinib vs. 0% en el grupo PBO (HR: 0.48, IC 95%, 0.34 - 0.69, P < 0.001) y la mediana de PFS fue 7.6 vs. 5.4 meses, respectivamente. En el análisis de subgrupos, todos los resultados fueron a favor del grupo tucatinib. Se observó una reducción en el riesgo de progresión del CNS o muerte en el 69% de pacientes con metástasis del CNS, con una ORR de 47% [y una reducción de muerte de 51% en los pacientes con metástasis cerebral (BM) activa]. Respecto a AEs, los más comunes en el grupo tucatinib incluyeron: diarrea, síndrome mano-pie, náuseas, fatiga y vómitos. La diarrea grado ≥ 3 (12% vs. 8.6%) y elevación de transaminasas grado ≥ 3 (5.4% vs. 4.5%) fueron más frecuentes en el grupo tucatinib. Se ha descrito además un incremento de niveles de creatinina en el 13.9% del grupo tucatinib vs. 1.5% del grupo PBO, las cuales ocurrieron de manera temprana y fueron reversibles (103).

En conclusión, la combinación de tucatinib + trastuzumab + capecitabina mejoró la PFS y OS en pacientes con MBC HER" (+) previamente muy tratadas comparado con PBO, incluyendo pacientes con metástasis cerebral (BM). HER2CLIMB es el primer estudio randomizado que incluye pacientes con metástasis cerebral (BM) en demostrar que puede prevenir o retrasar la progresión de enfermedad en el primario y la metástasis cerebral (BM) en pacientes con MBC HER2 (+) (103).

Recientemente, en base a los resultados del estudio HER2CLIMB, tucatinib (en combinación con trastuzumab y capecitabina) ha recibido una aprobación acelerada por FDA y también por EMA, para el tratamiento de pacientes con MBC HER2 (+) incluyendo pacientes con BM y que han recibido 1 o más tratamientos con regímenes anti-HER2 previos para enfermedad avanzada. Se menciona que, debido a los resultados significativos en PFS y OS, tucatinib tiene el potencial de convertirse en un estándar de tratamiento para pacientes con MBC HER2 (+) después de haber recibido 1 o más terapias anti-HER2 en el escenario metastásico. Sobre los AEs, tucatinib puede causar diarrea severa asociado con deshidratación y falla renal aguda. Se puede indicar profilaxis antidiarreica si es clínicamente indicado, así como se puede interrumpir el tratamiento o reducirse la dosis. Además, tucatinib puede causar hepatotoxicidad

severa; por lo tanto, los pacientes deben tener monitoreo de la función hepática (104).

Tabla N° 45. Estudio HER2CLIMB: Tucatinib/Trastuzumab/Capecitabina en ABC HER2 (+) que han sido previamente tratadas con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1

TUCATINIB	300 mg	VO	BID días 1 - 21
	Continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable.		
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:
	6 mg/kg	EV	cada 21 días, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
CAPECITABINA	1000 mg/m²	VO	BID días 1 – 14 (ciclo de cada 21 días)
	Continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable.		

c) Trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd)

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd) es un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC), el cual contiene un inhibidor de topoisomerasa I, que ha sido evaluado en el estudio DESTINY-Breast01 en pacientes con MBC HER2 (+) que han recibido 2 o más líneas de terapia previa con anti-HER2 en el escenario metastásico (105).

i. Estudio DESTINY-Breast01

El estudio DESTINY-Breast01, fase II multicéntrico, evaluó el uso de T-DXd en adultos con MBC HER2 (+) que han recibido múltiples tratamientos previos anti-HER2 incluyendo tratamiento con T-DM1 (n = 184). El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). Luego de una mediana de seguimiento de 11.1 meses (0.7 – 19.9), se obtuvo una ORR de 60.9% con T-DXd, con una mediana de duración de respuesta (DOR) de 14.8 meses (IC 95%, 13.8 – 16.9), y la mediana de PFS fue 16.4 meses (IC 95%, 12.7 – NR). Los AEs más comunes reportados (grado ≥ 3) fueron neutropenia (20.7%), anemia (8.7%), náuseas (7.6%) y fatiga (6%). Además, T-DXd fue asociado con enfermedad pulmonar intersticial (ILD), siendo reportada en el 13.6% de pacientes (grado 1/2: 10.9%, grado 3/4: 0.5%, grado 5: 2.2%) (105).

Como conclusión, trastuzumab deruxtecan (T-DXd) mostró actividad antitumoral en pacientes con MBC HER2 (+) previamente tratados. Por tal motivo, basado en los resultados de este estudio, T-DXd recibió una aprobación acelerada por FDA y también por EMA; está recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con MBC HER2 (+) o irresecables que han recibido 2 o más terapias previas anti-HER2 en el escenario metastásico, y está contraindicado en aquellos con historia de ILD o que se encuentre activa (106).

Tabla N° 46. Estudio DESTINY-Breast01: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en ABC HER2 (+) que han recibido 2 o más líneas previas de terapia anti-HER2 en el escenario metastásico

TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXd)	5.4 mg/kg	EV	Día 1 (ciclo cada 21 días)
	Continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable.		

d) Lapatinib + capecitabina

Un estudio fase III (EGF100151) comparó lapatinib (1250 mg VO diario) + capecitabina (2000 mg/m² VO día 1 – 14, ciclo de cada 21 días) vs. capecitabina sola en mujeres con ABC [localmente avanzado (T4 primario o EC IIIB o IIIC) o MBC] refractario a trastuzumab en el escenario metastásico y que recibieron tratamiento previo con antraciclinas y taxanos en el set adyuvante o metastásico (n = 324). El objetivo primario fue sobrevida libre de progresión (PFS). Como resultados, se obtuvo que el tiempo a la progresión se incrementó en el grupo que recibió la terapia de combinación comparado con capecitabina (8.4 meses vs. 4.4 meses, HR: 0.49, IC 95%, 0.34 – 0.71, P < .001) (107). Un análisis exploratorio que evaluó la sobrevida global (OS) demostró una tendencia a ventaja en sobrevida con lapatinib + capecitabina. Los resultados no tuvieron potencia suficiente para detectar diferencias significativas en OS. Los pacientes que progresaron a capecitabina sola se les permitió cruzar al grupo de la combinación. Este análisis reportó una mediana de OS de 75 semanas con lapatinib + capecitabina vs. 64.7 semanas para el grupo capecitabina (HR: 0.87, IC 95%, 0.71 – 1.08, P = .210). Este resultado soporta el uso de lapatinib + capecitabina en pacientes con MBC HER2 (+) (108).

Tabla N° 47. Lapatinib + capecitabina en ABC HER2 (+) que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y trastuzumab

LAPATINIB + CAPECITABINA	- Dosis: Lapatinib 1250 mg/día VO días 1 – 21 continuo + capecitabina 2000 mg/m²/día VO días 1 – 14 (ciclo de cada 21 días)	
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.	

e) Lapatinib + trastuzumab

Los resultados de un estudio fase III en aquellos pacientes previamente tratados con MBC y progresión de enfermedad a terapia con trastuzumab fueron asignados a recibir tratamiento con lapatinib + trastuzumab vs. lapatinib monoterapia, mostraron que la PFS se incrementó desde 8.1 semanas hasta 12 semanas (P = .008) con la combinación. El análisis de OS mostró que lapatinib + trastuzumab mejoró la mediana de sobrevida en 4.5 meses, con una mediana de OS de 14 meses para la combinación vs. 9.5 para lapatinib solo (HR: 0.74, IC 95%, 0.57 – 0.97, P = .026). Esta mejoría en OS incluyó pacientes que fueron asignados previamente a monoterapia y cruzaron al grupo de terapia de combinación al momento de la progresión. Basados en estos resultados, las GPC NCCN y ESMO no recomiendan la adición de quimioterapia a la combinación de lapatinib + trastuzumab (8,9).

f) Pertuzumab

El pertuzumab es activo en pacientes más allá de la primera línea de tratamiento. Los resultados de un estudio pequeño fase II (n = 66) mostró que la combinación de pertuzumab y trastuzumab es activo y bien tolerado en pacientes con MBC HER2 (+) que han progresado a una terapia previa con trastuzumab. El estudio reportó una ORR de 24.2% (16/66 pacientes). La mediana de PFS observado con la combinación de pertuzumab y trastuzumab fue 15.5 meses (0.9 – 17.0 meses, IC 80%, 18 – 31 meses). La mediana de duración de respuesta reportado con la combinación fue 5.8 meses (2.9 – 15.3 meses) (109).

Las GPC NCCN mencionan que, en pacientes con progresión de enfermedad (PD) luego de tratamiento con terapia con trastuzumab sin pertuzumab, se puede considerar el uso de pertuzumab + trastuzumab con o sin un agente citotóxico (como vinorelbina o taxano) (8).

g) Neratinib + capecitabina

i. Estudio TBCRC 022

Un estudio fase II de pacientes con MBC HER2 (+) y metástasis cerebral (92% tuvieron cirugía en CNS y/o radioterapia) (n = 66) fueron tratadas con neratinib (TKI pan-inhibidor HER2 irreversible de segunda generación de los dominios de tirosinkinasa EGFR, HER2 y HER4) + capecitabina. Los pacientes fueron divididos basados en tratamiento previo con lapatinib. La terapia de combinación resultó en una ORR en CNS de 49% (IC 95%, 32% - 66%) entre los pacientes sin tratamiento previo con lapatinib, y 33% (IC 95%, 10% - 65%) en aquellos con tratamiento previo con lapatinib. La mediana de PFS y OS en los pacientes sin tratamiento previo con lapatinib fue 5.5 y 13.3 meses, y 3.1 y 15.1 meses para el grupo con tratamiento previo con lapatinib. La diarrea grado 3 ocurrió en 29% de los pacientes (110).

ii. Estudio NALA

El estudio NALA, fase III prospectivo, que randomizó pacientes con MBC HER2 (+) (n = 621) a recibir neratinib + capecitabina o lapatinib + capecitabina hasta progresión de enfermedad. Los pacientes recibieron previamente al menos 2 líneas de tratamiento previo anti-HER2 en el escenario metastásico. Aproximadamente 1/3 de todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1. Como resultados, la ORR (32.8% vs. 26.7%, P = .1201), la tasa de beneficio clínico (44.5% vs. 35.6%, P = .0328), la mediana de duración de respuesta (8.5 vs. 5.6 meses) fueron a favor de la combinación de neratinib + capecitabina. Pocos pacientes requirieron intervención para las metástasis CNS con neratinib. El riesgo de progresión se redujo en 24% en el grupo neratinib (HR: 0.76, IC 95%, 0.63 - 0.93, P = .0059). Hubo una tendencia no significativa de mejoría en la sobrevida. La tasa de OS a los 6 meses y 12 meses fue 90.2% vs. 87.5% con neratinib + capecitabina comparado con 72.5% vs. 66.7% para lapatinib + capecitabina (HR: 0.88, IC 95%, 0.72 - 1.07, P = .2086). Respecto a AEs, la diarrea fue el evento más común en el estudio NALA en ambos brazos, pero se observó una mayor tasa en los pacientes del grupo neratinib (cualquier grado: 83% vs. 66%; diarrea grado 3/4: 24% vs. 13%). Basado en los resultados del estudio NALA y su reciente aprobación por FDA, se considera a la

combinación de neratinib + capecitabina como una opción de tratamiento en este escenario (111).

Tabla N° 48. Estudio NALA: Neratinib + capecitabina en ABC HER2 (+) que han recibido 2 o más terapias previas anti-HER2 en el escenario metastásico

NERATINIB + CAPECITABINA	- Dosis: Neratinib 240 mg/día VO días 1 - 21 continuo + capecitabina 750 mg/m² VO BID días 1 - 14 (ciclo de cada 21 días)
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

C. TERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON MBC RH (+) /HER2 (+)

Los pacientes con MBC o recurrentes RH (+) /HER2 (+) deben recibir terapia anti-HER2 como parte de su esquema de tratamiento. Dentro de las opciones se incluye quimioterapia (ChT) o terapia endocrina (ET) sola o en combinación con terapia anti-HER2. La ET sola o en combinación con terapia anti-HER2 es menos tóxica en comparación con las terapias anti-HER2 combinadas con ChT. Las mujeres premenopáusicas tratadas con ET y terapia anti-HER2 deben recibir supresión ovárica o ablación (OFS/OFA).

La adición de trastuzumab o lapatinib a un AI ha demostrado una mejoría en PFS comparado con un AI solo en mujeres postmenopáusicas con MBC o recurrente RH (+) /HER2 (+).

Las guías NCCN han incluido combinaciones de ET disponibles como fulvestrant o tamoxifeno con trastuzumab para MBC RH (+) /HER2 (+). Estas opciones se pueden considerar luego de completar ChT + terapia anti-HER2 o en aquellos pacientes con enfermedad indolente o asintomática, basados en la necesidad de continuar terapia anti-HER2 para el control de la enfermedad. La selección de una ET apropiada dependerá de los agentes previamente recibidos y/o que haya progresado.

a) Estudio TAnDEM (trastuzumab + anastrozol)

En el estudio TAnDEM, mujeres postmenopáusicas con MBC RH (+) /HER2 (+) (n = 207) fueron randomizados a recibir anastrozol solo o anastrozol vs. trastuzumab. Se obtuvo un incremento en PFS con la combinación comparado con anastrozol solo (4.8 vs. 2.4 meses, HR: 0.63, IC 95%, 0.47 - 0.84, P = .0016). La combinación fue asociada con una mayor incidencia de toxicidades (en todos los grados): fatiga (21% vs. 9%), diarrea (20% vs. 8%), vómitos (21% vs. 4%) y pirexia (18% vs. 7%). Los AEs serios (grado 3/4) fueron raros en ambos grupos de tratamiento (112).

b) Estudio eLEcTRA (trastuzumab + letrozol)

El estudio eLEcTRA, fase III randomizado, evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab + letrozol en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (+) (n = 93). La mediana de tiempo a la progresión fue 14.1 meses con letrozol + trastuzumab comparado con 3.3 meses con letrozol. Estos resultados fueron consistentes con el estudio TAnDEM; sin embargo, debido al número pequeño de pacientes en este estudio, no fue estadísticamente significativo (HR: 0.67, IC 95%, 0.35 - 1.29, P = .23) (113).

c) Estudio EGF30008 (lapatinib + letrozol)

En un estudio fase III (EGF30008) de pacientes postmenopáusicas con MBC RH (+) /HER2 (+) (n = 219) donde participó el INEN, la combinación de lapatinib + letrozol en primera línea de tratamiento redujo el riesgo de progresión comparado con letrozol solo (mediana de PFS: 8.2 meses vs. 3.0 meses, HR: 0.71, IC 95%, 0.53 - 0.96, P = .019). La combinación fue asociada con una alta tasa de AEs grado 3/4, incluyendo diarrea (10% vs. 1%) y rash (1% vs. 0%) (114).

d) Estudio PERTAIN

El estudio PERTAIN, fase II, evaluó mujeres postmenopáusicas (n = 258) que fueron randomizados a recibir pertuzumab + trastuzumab y un AI (anastrozol o letrozol) o trastuzumab + AI. Se obtuvo una mejoría en PFS con la combinación de 3 drogas (18.9 vs. 15.8 meses, HR: 0.65, IC 95%, 0.48 - 0.89). Los AEs grado ≥ 3 fueron observados más en con pertuzumab y trastuzumab vs. pertuzumab solo (50% vs. 39%). Cabe señalar que la mitad de las pacientes recibieron terapia de inducción con un taxano por 18 a 24 semanas previo al inicio de terapia endocrina (ET) (115).

Basado en los resultados del estudio PERTAIN, las GPC NCCN mencionan que si el tratamiento fue iniciado con pertuzumab + trastuzumab + ChT, y la quimioterapia se suspendió, la ET puede ser añadida a trastuzumab + pertuzumab (115).

e) Estudio ALTERNATIVE

En el estudio ALTERNATIVE, mujeres postmenopáusicas (n = 355) con MBC RH (+) /HER2 (+) fueron randomizados a recibir lapatinib + trastuzumab + AI, lapatinib + AI, o trastuzumab + AI sin quimioterapia (ChT). Todos los pacientes en este estudio recibieron terapia previa con trastuzumab y terapia endocrina (ET), ya sea en el escenario adyuvante o metastásico. La combinación de AI + lapatinib + trastuzumab demostró una mejoría significativa en PFS comparado con trastuzumab sin lapatinib (11 vs. 5.5 meses, HR: 0.62, IC 95%, 0.45 - 0.88, P = .0064). La mayoría de AEs en el grupo de combinación comparado con trastuzumab o lapatinib monoterapia fueron: diarrea (69%, 9%, 51%), rash (36%, 2%, 28%), náuseas (22%, 9%, 22%) y paroniquia (30%, 0%, 15%) (116).

D. NUEVAS TERAPIAS EN MBC HER2 (+)

En SABCS 2019 se presentaron 3 nuevos fármacos en este escenario (trastuzumab deruxtecan, tucatinib, margetuximab). Debido a los importantes resultados obtenidos de los estudios DESTINY-Breast01, HER2CLIMB y SOPHIA; TDX-d, tucatinib y margetuximab han recibido una aprobación por FDA y EMA (margetuximab está pendiente por EMA) y los 2 primeros están incluidos en las últimas versiones de GPC como opciones de tratamiento subsecuentes en escenario MBC HER2 (+) (103,105).

a) Margetuximab - Estudio SOPHIA

El estudio SOPHIA, fase III randomizado comparó el uso de margetuximab-cmkb (un nuevo anticuerpo monoclonal anti-HER2 diseñado para aumentar la afinidad del receptor Fc a unos alelos (genotipo CD16A con alelos V y F) y activar una respuesta inmune) (15 mg/kg EV Q3W) + quimioterapia (terapia

a elección del investigador - TPC -) vs. trastuzumab + quimioterapia en pacientes con MBC HER2 (+) previamente muy tratados, con al menos 2 terapias anti-HER2 (n = 536). Todos los pacientes recibieron trastuzumab y pertuzumab, y más del 90% recibieron además T-DM1. La randomización fue estratificada por tipo de ChT (capecitabina, eribulina, gemcitabina, o vinorelbina), número de líneas de terapia en enfermedad metastásica (≤ 2, > 2), y número de sitios metastásicos (≤ 2, > 2). El objetivo primario fue PFS. Objetivos secundarios fueron ORR, DOR y OS. En el primer análisis se demostró una mejoría significativa en PFS (5.8 vs. 4.9 meses, HR: 0.76, P = .033) así como ORR (22.1% vs. 16.0%, P = .060) a favor de margetuximab, con una DOR de 6.1 meses con margetuximab vs. 6.0 meses en el grupo control; pero no se alcanzó un beneficio en OS en el segundo análisis interino (21.6 vs. 19.8 meses, HR: 0.89, P = .326) (117).

Al igual que trastuzumab, margetuximab se une al HER2 con alta afinidad y especificidad, inhibiendo la proliferación celular y sobrevida, pero margetuximab se une con elevada afinidad a CD16A (baja o alta) el cual es un receptor Fc gamma importante para la citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) contra las células tumorales. Por lo tanto, el beneficio de margetuximab fue mayor en los pacientes con genotipo CD16A de baja afinidad (el efecto de margetuximab y trastuzumab fue similar en los pacientes que eran homocigotos para el alelo V de alta afinidad; sin embargo, en el 85% que porta al menos un alelo F de baja afinidad se obtuvo un mayor beneficio en PFS), siendo este marcador un potencial predictor de eficacia en la terapia anti-HER2 (117).

Respecto a AEs, los más comunes con margetuximab + ChT (≥ 10%) son: astenia/fatiga (57%), náuseas (33%), diarrea (25%), vómitos (21%). Otros AEs incluyen: constipación, cefalea, pirexia, alopecia, dolor abdominal, neuropatía periférica, hiporexia, disnea, reacciones infusionales (13%, casi todos grados 1/2, sólo 1.5% de grado 3), síndrome mano-pie, y dolor en extremidades). Otros AEs a considerar son la disfunción ventricular izquierda y toxicidad embrio-fetal. Los resultados del estudio SOPHIA presentados en SABCS 2019 continuaron mostrando un beneficio en PFS a favor de margetuximab (5.7 vs. 4.4 meses, HR: 0.71, P = .0006), así como también en ORR. Está pendiente el resultado de OS, esperado para la segunda mitad de 2021 (118).

Recientemente, margetuximab ha sido aprobado por FDA, en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MBC HER2 (+) que han recibido 2 o más terapias anti-HER2 previas, al menos 1 de ellas en enfermedad metastásica.

6.6.6 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO (mTNBC)

El mTNBC es considerada una enfermedad difícil de tratar. La ChT secuencial permanece como el estándar de tratamiento, y las guías de práctica clínica (GPC) soportan el uso de antraciclinas y taxanos en primera línea. Las estimaciones de mediana de OS varían, pero permanecen aproximadamente entre 18 meses o menos. Recientemente se ha reportado una mejoría en PFS y OS con el uso de atezolizumab + nab-paclitaxel en primera línea para pacientes con mTNBC seleccionados [PD-L1 (+)]. Sin embargo, la mayoría de pacientes tiene progresión de enfermedad luego de primera línea de tratamiento, y las opciones de tratamiento son muy limitadas **(Anexo N° 7).**

A. TERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON mTNBC PD-L1 (+)

En pacientes con TNBC, la expresión de PD-L1 ocurren principalmente en las células infiltrantes de tumor que en las células tumorales y pueden inhibir la respuesta inmune. Atezolizumab, que se une selectivamente a PD-L1 y previene la interacción entre el receptor PD-1 y B7-1 (una proteína coestimuladora), revirtiendo la supresión de células T. Atezolizumab ha demostrado actividad antitumoral y un adecuado perfil de toxicidad en pacientes con tumores sólidos, incluyendo TNBC. La quimioterapia puede mejorar la liberación de antígenos tumorales y las respuestas tumorales a la inhibición por inhibidores de punto de control (ICIs). Los taxanos puede activar adicionalmente la actividad del receptor toll-like y promover la actividad de las células dendríticas (119)

a) Estudio IMpassion 130: Atezolizumab + nab-paclitaxel en mTNBC PD-L1 (+)

El estudio IMpassion 130, fase III randomizado, evaluó pacientes con TNBC, localmente avanzados o irresecables que no recibieron tratamiento en el escenario metastásico (n = 902). Fueron randomizados a recibir atezolizumab (anti PD-L1) (840 mg EV días 1 y 15 de un ciclo de 28 días) + nab-paclitaxel (100 mg/m2 EV días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días por al menos 6 ciclos) o PBO + nab-paclitaxel. Los pacientes enrolados en este estudio tenían que haber completado quimioterapia (ChT) previa (neo o adyuvante) al menos 12 meses antes de la randomización y no haber recibido cualquier ChT en el escenario metastásico. Se seleccionó a nab-paclitaxel porque en el momento del diseño del estudio, se planteó la hipótesis que la premedicación con glucocorticoides (que se requiere con paclitaxel) puede afectar la actividad de la inmunoterapia. El 41% fueron PD-L1 (+) (119).

Luego de una mediana de seguimiento de 12.9 meses, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes que recibieron atezolizumab + nab-paclitaxel comparado con el grupo PBO (7.2 vs. 5.5 meses, HR: 0.80, IC 95%, 0.69 – 0.92). No se obtuvo una mejoría de OS en la población con intención a tratar (ITT) (21.3 vs. 17.6 meses, HR: 0.84, IC 95%, 0.69 – 1.02) pero se considera que la combinación otorgó una mejoría "clínicamente significativa" en OS entre los pacientes con PD-L1 (+). En un análisis en el subgrupo de pacientes PD-L1 (+), el tratamiento con atezolizumab + nab-paclitaxel mostró una mejoría significativa en PFS (7.5 vs. 5 meses, HR: 0.62, IC 95%, 0.49 - 0.78) y OS (25 vs. 15.5 meses, HR: 0.62, IC 95%, 0.45 - 0.86). Respecto a los AEs, los de grado ≥ 3 ocurrieron en el 48.7% del grupo atezolizumab vs. 42.2% en el grupo PBO. La neuropatía grado 3/4 fue el AE más frecuente en el grupo atezolizumab (5.5% vs. 2.7%). Los AEs que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron 16% en el grupo atezolizumab vs. 8% en el grupo PBO (119). Un análisis de biomarcadores del estudio IMpassion 130 demostró que la expresión de PD-L1 (+) en las células infiltrantes del tumor ≥ 1% fue asociado con mejores resultados con el tratamiento con anti-PD-L1 (120).

Un análisis posterior a los 18 meses confirmó los beneficios en PFS y OS en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 (+). Por lo tanto, atezolizumab + nab-paclitaxel es considerado un estándar de tratamiento para los pacientes con mTNBC con expresión de PD-L1 (+) ≥ 1% en las células inmunes infiltrantes del tumor (121).

Análisis final de OS del estudio IMpassion 130

Recientemente, en el congreso virtual ESMO (setiembre 2020) se ha presentado el análisis final de OS del estudio IMpassion 130, confirmando el beneficio a largo plazo del uso de atezolizumab + nab-paclitaxel, con una extensión clínicamente significativa de 7.5 meses con la combinación vs. PBO en pacientes PD-L1 (+) (25.4 vs. 17.9 meses, HR: 0.67); mientras que en los pacientes PD-L1 (-) no se observó eficacia. Las diferencias en OS en la población general permanecieron no estadísticamente significativas (21.0 vs. 18.7 meses, HR: 0.87, P = 0.077). Un dato importante es que las tasas de sobrevida a los 3 años con atezolizumab + nab-paclitaxel vs. PBO fueron 36% y 22%, respectivamente, en la población PD-L1 (+), demostrando por primera vez un beneficio a largo plazo con el uso de inmunoterapia en mTNBC (122).

Con el estudio IMpassion 130 no sólo se logró la aprobación de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, sino que además la FDA aprobó el test de medición diagnóstica de anticuerpo "Ventana PD-L1 SP142 assay" para seleccionar a los pacientes con TNBC para recibir tratamiento con atezolizumab. Las muestras tumorales fueron evaluadas con inmunohistoquímica (IHC) para evaluar la expresión de PD-L1 (Ventana SP142) en las células inmunes infiltrantes de tumor (PD-L1 IC), usando un sistema de 2 niveles: un "porcentaje de área tumoral" < 1% (IC0 = PD-L1 negativo) o ≥ 1% (IC1/2/3 = PD-L1 positivo).

La expresión de PD-L1 en las células inmunes infiltrantes del tumor han mostrado ser uno de los biomarcadores predictivos más confiables según lo mostrado en el IMpassion 130. La aprobación actual de atezolizumab por FDA en el tratamiento de TNBC se aplica sólo a pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 en la prueba Ventana SP142. No obstante, la positividad de PD-L1 puede variar según el tipo de ensayo y no se ha establecido un punto de corte predictivo de respuesta con anti-PD-1/PD-L1 (123).

Tabla N° 49. Estudio IMpassion130: Atezolizumab + nab-paclitaxel en mTNBC o localmente avanzado irresecables que expresan PD-L1 (+)

ATEZOLIZUMAB + NAB-PACLITAXEL	- Dosis: Atezolizumab 840 mg EV día 1, seguido de nab-paclitaxel 100 - 125 mg/m2 días 1, 8 y 15 (ciclo de cada 28 días).
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

B. OTRAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN mTNBC

En los pacientes con mTNBC pretratados, la quimioterapia estándar está asociada con una baja tasa de respuesta (10 - 15%) y una PFS corta (2 - 3 meses). A pesar que las terapias dirigidas han demostrado beneficio en otros subtipos de BC como en el escenario HER2 (+), la ChT ha permanecido históricamente como el estándar en mTNBC y la OS no había cambiado en los 20 últimos años. La combinación de atezolizumab + nab-paclitaxel ha demostrado eficacia en primera línea en aquellos pacientes con mTNBC que expresan PD-L1 (+) en las células infiltrantes del tumor. Por lo tanto, se están investigando nuevas terapias dirigidas en este subtipo, como los anticuerpos monoclonales (124).

a) Sacituzumab govitecan-hziy

Sacituzumab govitecan-hziy es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que combina un anticuerpo monoclonal humanizado, que se dirige al antígeno de superficie celular del trofoblasto humano 2 (Trop-2, el cual es un transductor de señal transmembrana que está sobreexpresado en varios cánceres epiteliales y estimula el crecimiento tumoral) con SN-38 (un metabolito activo de irinotecan, inhibidor potente de topoisomerasa I que es de 100 a 1000 veces más potente que irinotecan), que se conjuga con el anticuerpo mediante un conector. Sacituzumab govitecan-hziy permite el suministro de altas concentraciones de SN-38 a los tumores, ocasionando destrucción celular (124).

El estudio basket IMMU-132-01, fase I/II el cual evaluó cánceres epiteliales avanzados, incluyendo mTNBC que habían recibido una mediana de 3 terapias previas (rango de 2 a 10) para enfermedad metastásica (n = 108) y recibieron sacituzumab govitecan (10 mg/kg EV días 1 y 8 en ciclos de cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable). Los objetivos del estudio fueron: seguridad, ORR, DOR, tasa de beneficio clínico, PFS y OS. Como resultados, la ORR fue 33% (3 CR y 3 PR, IC 95%, 24.6 - 43.1), la mediana de DOR fue 7.7 meses (IC 95%, 4.9 - 10.8), la tasa de beneficio clínico fue 45.4%, la mediana de PFS fue 5.5 meses (IC 95%, 4.1 - 6.3) y la OS fue 13 meses (IC 95%, 11.2 – 13.7). En conclusión, sacituzumab govitecan-hziy fue asociado con respuestas objetivas duraderas en pacientes con mTNBC pretratadas. El principal AE fue mielotoxicidad (neutropenia y anemia) (124).

Basado en estos resultados, sacituzumab govitecan-hziy recibió una aprobación acelerada por FDA para el tratamiento de pacientes adultos con mTNBC que han recibido al menos 2 terapias previas para enfermedad metastásica.

b) Estudio ASCENT

En el congreso virtual ESMO 2020 (setiembre 2020) se presentaron los resultados del estudio ASCENT, fase III randomizado, en pacientes con mTNBC refractarios (n = 468), donde se comparó el uso de sacituzumab govitecan (10 mg/kg EV) con quimioterapia agente único (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) en pacientes con TNBC y sin metástasis cerebral (BM), que recibieron 2 o más terapias previas (incluyendo taxanos) para enfermedad metastásica. El objetivo primario fue PFS. Como resultados, la mediana de PFS fue a favor del grupo sacituzumab govitecan (5.6 vs. 1.7 meses, HR: 0.41, P < 0.0001). Los objetivos secundarios también fueron a favor de sacituzumab govitecan (mediana de OS: 12.1 vs. 6.7 meses, HR: 0.48, P < 0.0001; ORR: 35% vs. 5%, P < 0.0001) (125).

Con respecto a AEs, los grado ≥ 3 con sacituzumab govitecan vs. quimioterapia incluyeron: neutropenia (51% vs. 33%), diarrea (10% vs. < 1%), leucopenia (10% vs. 5%) y neutropenia febril (6% vs. 2%). No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento con sacituzumab govitecan (125).

En conclusión, los resultados del estudio ASCENT demostraron una mejoría significativa en sobrevida (PFS y OS) con el uso de sacituzumab govitecan comparado con ChT estándar en pacientes con mTNBC. Esto se traduce en un avance en el tratamiento para esta población de pacientes muy difíciles de

tratar y que hasta ahora tenían opciones de tratamiento limitadas más allá de la ChT estándar (125).

Tabla N° 50. Estudio ASCENT: Sacituzumab govitecan en mTNBC que han recibido al menos 2 terapias previas para enfermedad metastásica

SACITUZUMAB GOVITECAN	- Dosis: Sacituzumab govitecan 10 mg/kg EV días 1 y 8 (ciclo de cada 21 días).
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

C. NUEVOS ESTUDIOS DE INMUNOTERAPIA EN mTNBC

Si bien se han presentado nuevos avances en el tratamiento de mTNBC refractarios como sacituzumab govitecan; se han presentado resultados divergentes con el uso de atezolizumab combinado con quimioterapia (ChT). Se ha demostrado que ciertos pacientes se pueden beneficiar de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, pero no con paclitaxel.

a) Atezolizumab + paclitaxel (estudio IMpassion 131)

El estudio IMpassion 131, fase III randomizado, fue diseñado para evaluar el uso de atezolizumab (840 mg EV día 1 y 15, ciclo de cada 28 días) + paclitaxel (90 mg/m^2 días 1, 8 y 15 en un ciclo de cada 28 días) vs. PBO + paclitaxel (ambos grupos hasta progresión o toxicidad inaceptable) en pacientes con mTNBC, localmente avanzado o inoperables en primera línea de tratamiento (sin terapia sistémica previa o ≥ 12 meses desde ChT neo/adyuvante) (n = 651). El 45% de las pacientes fueron PD-L1 (+). El objetivo primario del estudio fue PFS en la población PD-L1 (+) y en la población con intención a tratar (ITT) (126). Dentro de los resultados reportados en un análisis primario, en la población PD-L1 (+) la mediana de PFS fue 6.0 meses en el brazo atezolizumab vs. 5.7 meses en el grupo PBO (HR: 0.82, P = .20). En la población con intención a tratar (ITT), la mediana de PFS fue 5.6 meses en el grupo control vs. 5.7 meses en el grupo atezolizumab (HR: 0.86). Respecto a OS, no se demostró beneficio con el uso de paclitaxel en la población con intención a tratar (ITT) o en el subgrupo PD-L1 (+). En conclusión, el estudio IMpassion 131 demostró que la adición de paclitaxel a atezolizumab no mejoró la PFS u OS, independientemente de la expresión de PD-L1 (127).

Las potenciales razones de los diferentes resultados en ambos estudios (IMpassion 130 e IMpassion 131) se encuentran en investigación. Una de las posibles razones es el uso de corticoterapia: la dosis utilizada como premedicación puede tener un efecto negativo en la actividad de los ICIs. Otra posible razón son las diferencias entre las poblaciones de estudio (se reclutó más pacientes para nab-paclitaxel en IMpassion 130) o la presencia de cremophor con el uso de paclitaxel.

b) Pembrolizumab + ChT (estudio KEYNOTE-355)

Pembrolizumab monoterapia ha mostrado previamente una actividad antitumoral duradera, con un perfil de seguridad manejable, en pacientes con mTNBC. El estudio KEYNOTE-355, fase III randomizado, evaluó el uso de pembrolizumab (200 mg EV día 1 Q3W) + ChT (nab-paclitaxel, paclitaxel, carboplatino/gemcitabina) vs. placebo + ChT, en pacientes con mTNBC o recurrente localmente inoperables sin tratamiento previo (n = 847). La

randomización fue estratificada por el tipo de ChT (taxano o carboplatino/gemcitabina), expresión PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), y tratamiento previo con el mismo tipo de ChT en el escenario neoadyuvante (si o no). Los objetivos co-primarios fueron PFS y OS evaluados en la población PD-L1, CPS ≥ 10, CPS ≥ 1, y en la población con ITT (128).

En los pacientes con CPS ≥ 10, la mediana de PFS fue 9.7 meses en el grupo pembrolizumab vs. 5.6 meses en el grupo placebo (HR: 0.65, 0.49 - 0.86, P = 0.0012). En los pacientes con CPS ≥ 1, la mediana de PFS fue 7.6 meses en el grupo pembrolizumab vs. 5.6 meses en el grupo placebo (HR: 0.74, 0.61 - 0.90, P = 0.0014). En la población con ITT la mediana de PFS fue 7.5 meses en el grupo pembrolizumab vs. 5.6 meses con placebo (HR: 0.82, 0.69 - 0.97). El efecto de pembrolizumab se incrementó con el enriquecimiento de PD-L1. Respecto a AEs, los grado 3/5 fueron reportados en el 68% del grupo pembrolizumab vs. 67% en el grupo placebo (128).

En conclusión, pembrolizumab asociado a ChT demostró una mejoría significativa en PFS comparado con placebo en pacientes con mTNBC con CPS ≥ 10. Los autores concluyen que estos hallazgos sugieren un rol de la adición de pembrolizumab a la ChT estándar como primera línea de tratamiento en mTNBC.

6.6.7 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN ABC O RECURRENTE

En pacientes con MBC o recurrentes RH (-) no localizados en hueso o tejidos blandos solamente, o aquellos que están asociados con metástasis visceral sintomática, independientemente del status RH o HER2, o que tienen tumores RH (+) que son refractarios a terapia endocrina (ET), deben recibir quimioterapia (ChT).

Se cuenta con una variedad de regímenes; la ChT de combinación generalmente otorga altas tasas de ORR y un mayor tiempo a la progresión comparado con ChT como agente único. Sin embargo, la ChT en combinación está asociado con un incremento en toxicidad y un beneficio mínimo en sobrevida (129). Adicionalmente, la administración de agentes únicos de manera secuencial disminuye la probabilidad de reducciones de dosis. Las GPC NCCN, ESMO y NICE no encuentran información convincente de que la ChT combinada sea superior a los agentes individuales secuenciales. Por lo tanto, la opción preferida es la monoterapia secuencial, y la terapia combinada es útil en pacientes con progresión clínica rápida o necesidad de un rápido control de síntomas y enfermedad.

Generalmente los regímenes de primera línea son administrados hasta progresión o toxicidad inaceptable. La decisión de terapia citotóxica subsecuente debe ser decidida con el paciente. Los AEs pueden generar reducción de dosis y suspensión de ChT previo a la progresión de enfermedad (PD).

Las GPC NCCN recomiendan considerar enfriamiento del cuero cabelludo (scalp cooling) para reducir la incidencia de la alopecia inducida por ChT para pacientes que reciben esta terapia. La data de la eficacia del scalp cooling es obtenida del escenario adyuvante y además se demostró que estos resultados pueden ser menos efectivos con regímenes basados en antraciclinas (130).

Duración de tratamiento con quimioterapia (ChT)

Un metaanálisis mostró un impacto favorable en OS prolongando el tratamiento hasta progresión. La data de 4 estudios (n = 666) mostró que la mediana de OS fue incrementada en 23% (IC 95%, 9 – 38%, P = .01) en pacientes que recibieron mayor tiempo de ChT comparado con aquellas que recibieron un número limitado

de ciclos (131). Una revisión sistemática demostró que una mayor duración de tratamiento con ChT tuvo un incremento marginal en OS (HR: 0.91, IC 95%, 0.84 - 0.99) y una mejoría significativa en PFS (HR: 0.66, IC 95%, 0.6 - 0.72) comparado con menor duración de tratamiento sistémico (132). Un estudio reciente de pacientes con MBC HER2 (-) mostró que el tratamiento intermitente de primera línea con bevacizumab/paclitaxel fue no inferior a un tratamiento continuo. La mediana de PFS para el tratamiento intermitente vs. continuo fue 7.4 vs. 9.7 meses, respectivamente (HR: 1.17, IC 95%, 0.88 - 1.57) y la mediana de OS fue 17.5 vs. 20.9 meses para tratamiento intermitente vs. continuo, respectivamente (HR: 1.38, IC 95%, 1.00 – 1.91) (133).

La duración de ChT en un paciente dependerá de la eficacia y tolerabilidad, así como de una decisión compartida entre el médico oncólogo y su paciente. La mayoría de pacientes serán candidatos para múltiples líneas de ChT como paliación. En cada reevaluación, la decisión de tratamiento debe ser individualizada y se debe evaluar: el tratamiento en curso, los riesgos y beneficios de una línea adicional de terapia sistémica, el performance status (PS), comorbilidades pre-existentes, toxicidad, preferencias del paciente y en algunos casos el acceso a determinados agentes.

A. REGÍMENES PREFERIDOS

Se consideran a los taxanos (paclitaxel), antraciclinas (doxorubicina, doxorubicina liposomal), antimetabolitos (capecitabina, gemcitabina), inhibidores de microtúbulos (eribulina, vinorelbina), platinos (para pacientes con tumores TNBC y mutaciones germinales BRCA 1/2).

a) Paclitaxel

Paclitaxel puede ser administrado semanal (80 mg/m²) (134) o cada 3 semanas (175 mg/m²) (135). Un metaanálisis que comparó estudios con taxanos administrados semanalmente o cada 3 semanas en ABC mostró que la administración semanal de paclitaxel resultó en una mejoría en OS (HR: 0.78, IC 95%, 0.67 – 0.89) (136).

b) Doxorubicina

Doxorubicina (60 a 75 mg/m²) cada 3 semanas (Q3W), o 20 mg/m² semanal ha mostrado una ORR entre 30 a 47% (137,138).

c) Doxorubicina liposomal

Doxorubicina liposomal (50 mg/m²) cada 4 semanas (Q4W) ha demostrado una eficacia similar a doxorubicina (60 mg/m² Q3W), y también ha demostrado eficacia en segunda línea para pacientes con MBC. Comparado con doxorubicina, la doxorubicina liposomal tiene una menor frecuencia de administración y un menor riesgo de cardiotoxicidad (7% vs. 26%, HR: 3.16, IC 95%, 1.58 - 6.31), así como una menor tasas de alopecia (20% vs. 66%) y neutropenia (4% vs. 10%). Sin embargo, doxorubicina liposomal está asociado con una mayor tasa de eritrodisestesia palmo-plantar (48% vs. 2%), estomatitis (22% vs. 15%) y mucositis (23% vs. 13%) (139).

d) Capecitabina

Capecitabina es una opción de tratamiento para pacientes con MBC y ha sido demostrado en múltiples ensayos fase II. Un estudio de pacientes tratados

con capecitabina (n = 126) tratados con capecitabina mostró una ORR de 28%, una mediana de tiempo a la progresión (TTP) de 4.9 meses y una mediana de OS de 15.2 meses (IC 95%, 13.5 - 19.6 meses) (140). Otro estudio que comparó capecitabina vs. CMF (ciclofosfamida-metrotexato-fluouracilo) mostró que capecitabina monodroga tuvo una mayor ORR comparado con CMF (30% vs. 16%), mientras que la mediana de TTP y OS fueron similares en ambos grupos (141).

e) Eribulina

Eribulina es un inhibidor de microtúbulos (no taxano) usado para el tratamiento de pacientes con MBC que previamente han recibido al menos 2 regímenes de ChT para el tratamiento de enfermedad metastásica. La terapia previa incluyó una antraciclina y un taxano ya sea en el escenario adyuvante o metastásico.

Un ensayo fase III que evaluó pacientes con MBC (n = 762) y fueron randomizados a recibir eribulina o tratamiento según elección del investigador. La OS fue mejorada en las pacientes que recibieron eribulina, comparado con otros tratamientos [mediana de 13.1 (IC 95%, 9.3 - 12.5) vs. 10.6 meses (9.6 - 12.5), HR: 0.81, IC 95%, 0.66 – 0.99, P = .041] (142).

Otro estudio fase III que comparó eribulina vs. capecitabina en pacientes con MBC mostró que ambos tratamientos fueron similares respecto a OS y PFS. La mediana de PFS para eribulina y capecitabina fue 4.1 y 4.2 meses respectivamente (HR: 1.08, IC 95%, 0.93 - 1.25, P = .30) y la OS con eribulina vs. capecitabina fue 15.9 vs. 14.5 meses (HR: 0.88, IC 95%, 0.77 - 1.00) (143).

Eribulina cuenta con aprobación de las GPC NICE para el tratamiento de ABC o LABC cuando ha progresado luego de 2 o más regímenes de ChT **(2016, NICE)** y para el tratamiento de pacientes con ABC o LABC cuando han progresado luego de 1 régimen de ChT **(2018, NICE).** FDA menciona que la ChT previa debe incluir una antraciclina y un taxano en el escenario adyuvante o metastásico.

Tabla N° 51. Eribulina para el tratamiento de pacientes con ABC que han recibido al menos 2 regímenes de ChT previas para enfermedad metastásica

ERIBULINA	- Dosis: Eribulina 1.4 mg/m² EV días 1 y 8 (ciclo de cada 21 días).
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

f) Gemcitabina y vinorelbina

Gemcitabina **(2007, NICE)** y vinorelbina son activos como agentes únicos incluso en pacientes con MBC muy previamente tratados, con un beneficio en sobrevida, adecuada tolerabilidad y sin deterioro de calidad de vida (QoL) (144,145).

B. OTROS REGÍMENES RECOMENDADOS

Las guías NCCN han incluido algunos regímenes de ChT como los taxanos (docetaxel, nab-paclitaxel), antraciclinas (epirubicina) e ixabepilona como "otros regímenes recomendados".

a) Nab-paclitaxel

Nab-paclitaxel es un inhibidor de microtúbulos (formulación conjugada con albúmina) que previene la despolimerización de los microtúbulos celulares, dando como resultado la inhibición de la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Nab-paclitaxel tiene aprobación por FDA para el tratamiento de MBC luego de fracaso a ChT de combinación para enfermedad metastásica o recaída dentro de los 6 meses posteriores a la ChT adyuvante. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que esté clínicamente contraindicado (146).

Tabla N° 52. Nab-paclitaxel para ABC que han fracasado a ChT combinada para enfermedad metastásica o recaída dentro de los 6 meses posteriores a ChT adyuvante

NAB-PACLITAXEL	- Dosis: Nab-paclitaxel 260 mg/m² EV día 1 (ciclo de cada 21 días).
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

b) Ixabepilona

Ixabepilona (que pertenece a la familia de las epotilonas, una nueva clase de agentes antineoplásicos que estabiliza a los microtúbulos llevando a la muerte celular por apoptosis) ha sido evaluada en estudios fase II y fase III de pacientes con MBC: en primera línea en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en antraciclinas (147); en combinación con capecitabina en pacientes con MBC resistentes a antraciclinas y taxanos (Estudio 046) (148); y como monoterapia en pacientes con ABC resistentes a antraciclinas, taxanos y capecitabina (Estudio 081) (149).

En el estudio fase II como primera línea, la ORR, la mediana de duración de respuesta (DOR), y mediana de duración de OS fueron 41.5% (IC 95%, 29.4 - 54.4%), 8.2 meses (IC 95%, 5.7 - 10.2 meses) y 22.0 meses (IC 95%, 15.6 - 27.0 meses), respectivamente.

Estudio 046 (Ixabepilona + capecitabina)

El estudio 046, fase III randomizado, evaluó el uso de ixabepilona (40 mg/m² EV día 1, ciclo de cada 21 días) + capecitabina (2000 mg/m² VO dividida en 2 dosis en los días 1 - 14, ciclo de cada 21 días) vs. capecitabina solo (2500 mg/m² VO dividida en 2 dosis en los días 1 – 14, ciclo de cada 21 días) en pacientes con MBC resistentes a antraciclinas y taxanos (n = 752). La resistencia a antraciclinas y taxanos se define como la progresión de enfermedad durante el tratamiento o dentro de los 3 meses de la última dosis en el escenario metastásico, o recurrencia dentro de los 6 meses en el escenario neoadyuvante o adyuvante. La resistencia a taxanos se define como la recurrencia dentro de los 4 meses de la última dosis en el escenario metastásico o dentro de los 12 meses en el escenario adyuvante. El objetivo primario fue PFS. Como resultados, ixabepilona + capecitabina prolongó la

PFS (5.8 vs. 4.2 meses, HR: 0.75, IC 95%, 0.64 - 0.88, P = .0003). La ORR también se incrementó (35% vs. 14%, P < .0001). Respecto a los AEs, la neuropatía sensorial grado 3/4 (21% vs. 0%), fatiga (9% vs. 3%) y neutropenia (68% vs. 11%) fueron más frecuentes con la terapia de combinación, así como la tasa de muerte como resultado de toxicidad (3% vs. 1% en pacientes con disfunción hepática, definido como valores de transaminasas > grado 2). La toxicidad relacionada a capecitabina fue similar en ambos grupos (148).

En conclusión, la combinación de ixabepilona + capecitabina demostró mayor eficacia comparado con capecitabina sola en pacientes con MBC pretratados o resistentes a antraciclinas y taxanos (148).

Tabla N° 53. Estudio 046. Ixabepilona + capecitabina en ABC que han progresado a ChT basada en una antraciclina y un taxano

IXABEPILONA + CAPECITABINA	- Dosis: Ixabepilona 40 mg/m² EV día 1 (ciclo de cada 21 días) + capecitabina 1000 mg/m² VO BID día 1 - 14 (ciclo de cada 21 días)
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Estudio 081 (Ixabepilona monoterapia)

En el Estudio 081, fase II, pacientes con MBC previamente tratadas con antraciclinas, taxanos y capecitabina (n = 126) recibieron ixabepilona monoterapia 40 mg/m² en infusión EV de 3 horas en el día 1 (ciclo de cada 21 días). El objetivo primario fue ORR, y el 88% de las pacientes había recibido al menos 2 líneas de ChT previa en el escenario metastásico. Como resultados, la ORR, la mediana de duración de respuesta (DOR), y mediana de duración de OS fueron 11.5% (IC 95%, 6.3 – 18.9%), 5.7 meses, y 8.6 meses, respectivamente. El 50% de los pacientes alcanzó enfermedad estable (SD) y 14.3% alcanzó SD ≥ 6 meses. Entre los AEs, los grado 3/4 incluyeron: neuropatía periférica sensorial (14%), fatiga/astenia (13%), mialgia (8%) y estomatitis/mucositis (6%). La resolución de la neuropatía periférica ocurrió luego de una mediana de 5.4 meses (149).

En conclusión, ixabepilona demostró una actividad antitumoral y un perfil de toxicidad manejable en pacientes con MBC resistentes a antraciclinas, taxanos y capecitabina. Las respuestas fueron duraderas y notables en pacientes que no habían respondido previamente a múltiples líneas de terapia (149).

Tabla N° 54. Estudio 081. Ixabepilona monoterapia en ABC que han progresado a ChT basada en una antraciclina, un taxano y capecitabina

IXABEPILONA	- Dosis: Ixabepilona 40 mg/m² EV día 1 (ciclo de cada 21 días)
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Ixabepilona cuenta con aprobación por FDA en 2 escenarios:

- En combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con MBC o LABC que han progresado a una antraciclina y un taxano.
- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con MBC o LABC luego de progresión a una antraciclina, un taxano y capecitabina.

C. ÚTILES BAJO CIERTAS CIRCUNSTANCIAS

a) Dupletas de quimioterapia (ChT)

Las opciones de regímenes en combinación incluyen: doxorubicina/ciclofosfamida (AC), epirubicina/ciclofosfamida (EC), capecitabina/docetaxel, gemcitabina/paclitaxel (GT), ciclofosfamida/ metrotexato/fluorouracilo (CMF), carboplatino/gemcitabina, carboplatino/ paclitaxel o nab-paclitaxel y paclitaxel/bevacizumab.

Los regímenes en dupleta en primera línea evaluados en los estudios fase III han demostrado las siguientes ORR y OS: 47 – 54% y 20 meses para AC, 55% y 14 meses para EC, 53% y tiempo a la progresión (TTP) de 11 meses para capecitabina/docetaxel. En segunda línea, un estudio con capecitabina/docetaxel en pacientes pretratados con antraciclinas mostró una eficacia superior en el tiempo a la progresión (HR: 0.652, IC 95%, 0.545 - 0.780, P = .0001; mediana 6.1 vs. 4.2 meses), OS (HR: 0.775; IC 95%, 0.634 - 0.937, P = .0126; mediana 14.5 vs. 11.5 meses) y ORR (42% vs. 30%, P = .006) comparado con docetaxel como agente único (150).

La ChT en combinación que contiene un régimen basado en platino o un taxano ha demostrado eficacia en pacientes con mTNBC. Un estudio fase II que comparó la adición de iniparib a carboplatino/gemcitabina vs carboplatino/gemcitabina en pacientes con mTNBC que habían recibido no más de 2 ChT previas, mostró una ORR similar en ambos grupos (carboplatino/gemcitabina: 30.2%, IC 95%, 24.6 - 35.8) y una mediana de 11.1 meses con carboplatino/gemcitabina (HR: 0.88, IC 95%, 0.69 - 1.12) (151).

Otros estudios fase II han evaluado la eficacia de carboplatino/paclitaxel en primera línea en paciente con MBC. El estudio tnAcity evaluó el uso de carboplatino/nab-paclitaxel, gemcitabina/nab-paclitaxel, y carboplatino/gemcitabina en pacientes con mTNBC. Se reportó una mediana de PFS mayor con carboplatino/nab-paclitaxel vs. gemcitabina/nab-paclitaxel (8.3 vs. 5.5 meses, HR: 0.59, IC 95%, 0.38 – 0.92, P = .02). La mediana de OS fue también mayor con carboplatino/nab-paclitaxel vs. gemcitabina/nab-paclitaxel (16.8 vs. 12.1 meses, HR: 0.73, IC 95%, 0.47 – 1.13, P = .16) o carboplatino/gemcitabina (16.8 vs. 12.6 meses, HR: 0.80, IC 95%, 0.52 - 1.22, P = .29). La ORR fue 73%, 39% y 44%, respectivamente (152).

b) Bevacizumab/quimioterapia

Se ha evaluado el rol de bevacizumab en el tratamiento de MBC. El estudio E2100 evaluó pacientes con MBC o recurrente (n = 722) como primera línea de tratamiento usando paclitaxel con o sin bevacizumab. Se documentó una PFS superior (11.8 vs. 5.9 meses, HR: 0.60, P < .001) a favor de bevacizumab/paclitaxel comparado con paclitaxel solo (153). Otro estudio similar que evaluó pacientes (n = 736) que fueron randomizados a recibir bevacizumab/docetaxel o PBO/docetaxel. Se observó un incremento de PFS en el grupo bevacizumab comparado con docetaxel solo (10.1 vs. 8.2 meses, HR: 0.77, P = .006). Otro estudio (RIBBON-1) combinó bevacizumab con capecitabina, con un taxano (docetaxel, nab-paclitaxel), con antraciclinas (FEC, AC o EC) o con los mismos regímenes de quimioterapia sola, Los resultados de este estudio mostraron una mejoría significativa en PFS con bevacizumab/capecitabina (8.6 vs. 5.7 meses, HR: 0.69, P < .001) y con

taxano o antraciclina (9.2 vs. 8.0 meses, HR: 0.64, P < .001). Un análisis del estudio fase III CALGB 40502 en pacientes con TNBC (n = 201) mostró que la combinación de bevacizumab/nab-paclitaxel resultó en una mediana de PFS de 7.4 meses (154).

La adición de bevacizumab a ChT en primera o segunda línea mejoró de manera modesta el tiempo a la progresión y la tasa de respuesta. El tiempo a la progresión parece ser mayor con la combinación de bevacizumab/paclitaxel semanal. Ninguno de los estudios con bevacizumab demostró un incremento en OS o QoL en un metaanálisis que incluyó estos estudios (155).

c) Tripletas de quimioterapia (ChT)

El único régimen de tripleta considerado por NCCN como una opción en el escenario metastásico es CMF. Este régimen fue comparado en primera línea de tratamiento con capecitabina monoterapia, y los resultados mostraron similar ORR y PFS. No obstante, CMF resultó en una menor OS (mediana de 22 vs. 18 meses, HR: 0.72, IC 95%, 0.55 – 0.94) comparado con capecitabina (156).

Otras tripletas de quimioterapia a considerar son: 5-FU/adriamicina/ciclofosfamida (5-FU/AC), 5-FU/epirubicina/ciclofosfamida (5-FU/EC), MMV parte A (mitomicina/metrotexato/vinblastina) y MMV parte B (metrotexato/vinblastina) (13).

D. NUEVOS ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA EN MBC O RECURRENTE

La necesidad de ChT con eficacia demostrada y que preserve la QoL es mandatorio en el tratamiento del ABC. Nuevos agentes citotóxicos (principalmente taxanos orales) han sido recientemente evaluados en MBC.

a) Paclitaxel oral (oPac) + encequidar (estudio KX-ORAX-001)

Un estudio fase III presentado en SABCS 2019, mostró que el uso de paclitaxel oral (oPac) + encequidar (oPac 205 mg/m²/día + encequidar 15 mg/m² durante 3 días consecutivos a la semana durante 3 semanas) mejora la PFS y OS comparado con paclitaxel endovenoso (IVPac) (175 mg/m² Q3W) en pacientes con MBC (n = 402). Cuando se toma oPac solo, tiene poca biodisponibilidad. Pero cuando se combina con encequidar, se incrementa su eficacia. Se demostró que oPac + encequidar alcanza una ORR de 35.8% comparado con 23.4% en los pacientes con IVPac (P = .01) (157). Una actualización a 14 meses adicionales de seguimiento del estudio presentado en SABCS 2020 mostró una mediana de PFS de 8.4 meses vs. 7.4 comparado con IVPac (HR: 0.739, P = 0.023). La mediana de OS fue 23.3 meses en el grupo oPac + encequidar vs. 16.3 meses con IVPac (HR: 0.735, P = 0.026). De manera general, la combinación oral cumplió su objetivo primario comparado con IVPac en MBC (158).

Otro poster presentado en SABCS 2020 demostró menores tasas de neuropatía (todos los grados) con oPac comparado con IVPac (17% vs. 57%, respectivamente; neuropatía grado 3: 1% vs. 8%, respectivamente), lo que podría permitir a los pacientes someterse a una terapia más prolongada con el régimen oral, manteniendo la intensidad de dosis y mejorando la QoL de los pacientes (159). El oPac es el primer taxano oral (alternativa a la opción EV) que alcanza una mayor tasa de ORR comparado con IVPac.

b) Tesetaxel + capecitabina (estudio CONTEESA)

El estudio CONTEESA, fase III, presentado en SABCS 2020, evaluó el uso de tesetaxel (un nuevo taxano oral) (27 mg/m² VO día 1, ciclo cada 21 días) con capecitabina a dosis reducida (1650 mg/m² VO días 1 - 14) vs. capecitabina sola (2500 mg/m² VO días 1 - 14) en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) que recibieron previamente un taxano en el escenario neo/adyuvante (n = 685). Los participantes pudieron haber recibido cualquier número de ET previa o terapias dirigidas (cerca del 50% había recibido CDKi 4/6), pero no más de 1 régimen de ChT para enfermedad metastásica. El estudio se modificó recientemente para permitir pacientes con metástasis del CNS. A diferencia del paclitaxel y docetaxel, tesetaxel no es expulsado por la bomba de glicoproteína P, aumentando su biodisponibilidad por VO, no presentando reacciones de hipersensibilidad, y mejorando la respuesta ante tumores resistentes a ChT. El objetivo primario del estudio CONTEESA fue PFS (160).

Luego de una mediana de 13.9 meses, la mediana de PFS fue 9.8 meses en el grupo tesetaxel vs. 6.9 meses con capecitabina (HR: 0.716, P = .003). La ORR y la tasa de control de enfermedad fue 57% vs. 41% (P = .0002) y 67% vs. 50%, respectivamente. El beneficio fue similar para todos los subgrupos incluyendo aquellos que recibieron terapia previa con taxanos y aquellos que recibieron CDKi 4/6. Se espera los resultados de OS (160).

Respecto a los AEs, los grado 3/4 más frecuentes con la combinación fueron: neutropenia (70.9% vs. 8.3%), neutropenia febril (13.1% vs. 1.2%) y diarrea (13.1% vs. 8.9%). La alopecia grado 2 ocurrió en 8.0% del grupo tesetaxel vs. 0.3% en el grupo capecitabina. En conclusión, tesetaxel + capecitabina a dosis reducida incrementa de manera significativa la PFS en pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) que han recibido previamente un taxano (160).

E. TERAPIAS EMERGENTES EN ABC

Inhibidores PI3K

La vía de señalización PI3K/AKT/PTEN/mTOR ha demostrado ser un target terapéutico en BC, principalmente mediante la activación de mutaciones en PIK3CA o AKT1 y/o inactivando alteraciones en PTEN. Asimismo, recientes estudios han demostrado que la presencia de mutaciones PIK3CA confieren buen pronóstico en BC temprano luminal. No obstante, se ha observado en diferentes análisis de estudios que los pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) con mutaciones PIK3CA tienen una menor PFS comparado con aquellos PIK3CA wild-type. Por lo tanto, se están evaluado diversos agentes que inhiben la vía PI3K, tanto como agentes únicos o en combinación, en ABC (todos los subtipos, principalmente en mTNBC), con diferentes perfiles de toxicidad (44, 161).

a) Capivasertib

El inhibidor AKT capivasertib ha mostrado resultados prometedores como agente único o en combinación con fulvestrant: en un ensayo fase Ib/II que evaluó el uso de capivasertib en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-), algunos pacientes con mutación PIK3CA tuvieron una reducción tumoral; y en un ensayo fase II (FAKTION) de pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) tratados con capivasertib + fulvestrant se reportó una CBR significativa. También un ensayo fase II (PAKT) demostró que capivasertib + paclitaxel en primera línea resultó en una mejoría de Con estos resultados, se ha diseñado un ensayo

fase III randomizado (CAPItello-290) que evalúa el uso de capivasertib (400 mg BID VO) + paclitaxel (80 mg/m² EV días 1, 8 y 15) vs. placebo como primera línea de tratamiento de pacientes con mTNBC. Los objetivos primarios son PFS y OS. Los resultados de este estudio se encuentran en marcha (161).

b) Ipatasertib

El inhibidor AKT ipatasertib ha demostrado actividad antitumoral cuando se combina con paclitaxel o docetaxel en pacientes con ABC RH (+) o mTNBC, incluyendo un subgrupo de pacientes que han progresado durante tratamiento con PI3Ki o aquellos con mutación PIK3CA (161).

Previamente, el estudio LOTUS, fase II, que evaluó el uso de ipatasertib (400 mg/día VO) + paclitaxel (80 mg/m² días 1, 8 y 15) como primera línea en pacientes con mTNBC (n = 124) reportó una mejoría en PFS. Los objetivos co-primarios fueron PFS en la población con ITT, y PFS en la población con PTEN bajo. Como resultados, la mediana de PFS en la población con ITT fue 6.2 meses con ipatasertib vs. 4.9 meses con placebo (HR: 0.60, IC 95%, 0.37 - 0.98, P = 0.037), y en la población con PTEN bajo (n = 48), la mediana de PFS fue 6.2 meses vs. 3.7 meses con placebo (HR: 0.59, IC 95%, 0.26 - 1.32, P = 0.18). Los AEs más frecuentes con ipatasertib fueron diarrea (23% vs. 0%) y neutropenia (8% vs. 6%) (162).

Dos ensayos fase III están evaluando ipatasertib en ABC. El ensayo IPATunity150 evalúa la combinación de ipatasertib (300 mg/día VO) + PALBO + fulvestrant en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-); mientras que el análisis primario del ensayo IPATunity130 (presentado en SABCS 2020) mostró que la combinación de ipatasertib + paclitaxel no mejoró la PFS comparado con placebo + paclitaxel (HR: 1.02, P = .9237) (161).

c) Buparlisib

Estudios fase I demostraron que el pan-inhibidor buparlisib (inhibe todas las isoformas de PI3K) en combinación con ET tiene actividad antitumoral (CBR 31% y 58.6% con letrozol y fulvestrant, respectivamente, con perfiles de toxicidad aceptables). Esto llevó al diseño del estudio BELLE-2, que evaluó buparlisib + fulvestrant vs. placebo en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) postmenopáusicas que habían progresado durante una terapia con AI y habían recibido ≤ 1 líneas de terapia para enfermedad avanzada (n = 1147), incluyendo una población con mutación PIK3CA. En la población general, la mediana de PFS fue mayor con buparlisib vs. placebo (6.9 meses vs. 5.0 meses, HR: 0.78, P = .00021). De igual forma, se observó una mejoría de PFS en pacientes con mutación PIK3CA (6.8 meses vs. 4.5 meses, HR: 0.80, P = .0033). No obstante, se tuvo una mayor toxicidad con buparlisib. Los AEs más frecuentes incluyeron hiperglicemia (grado 3: 15%), transaminitis (grado 3: 15 - 19%), rash (grado 3: 8%), depresión y ansiedad (163).

El ensayo BELLE-3 fase III randomizado, evaluó el uso de buparlisib + fulvestrant vs. placebo en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) que recibieron previamente terapia con AI e inhibidores mTOR. Como un análisis interino, la mutación PIK3CA se detectó en ctDNA (en los hotspots de los exones 9 y 20) durante el screening o en el día 1 del primer ciclo. Similar a los resultados de BELLE-2, la mediana de PFS fue mayor con buparlisib + fulvestrant vs. placebo (3.9 meses vs. 1.9 meses, HR: 0.67, P = .00030). El mayor beneficio

en PFS fue detectado en los pacientes con mutación PIK3CA (4.2 meses vs. 1.6 meses, HR: 0.46, P = .00031) detectada en ctDNA, comparada con los pacientes sin mutación PIK3CA (3.9 meses vs. 2.7 meses, HR: 0.73, P = 0.26). Los AEs grado 3/4 más comunes con buparlisib fueron elevación de TGP (22% vs. 3%), elevación de TGO (18% vs. 3%), hiperglicemia (12% vs. 0%), hipertensión (6% vs. 4%). Debido al modesto beneficio clínico y la toxicidad, esta combinación fue discontinuada (164).

Un ensayo fase II/III (BELLE-4) sugirió que la combinación de buparlisib + paclitaxel no mejoró la PFS en pacientes con ABC HER2 (-).
En el caso de ABC HER2 (+). La combinación de buparlisib (100 mg/día VO) + trastuzumab (2 mg/k semanal) fue bien tolerada en pacientes con ABC HER2 (+) resistentes a trastuzumab.

d) Taselisib

Taselisib en un potente inhibidor selectivo de PI3K que se dirige a las isoformas alfa (α), delta (δ) y gamma (γ). El ensayo SANDPIPER, fase III evaluó taselisib en combinación con fulvestrant vs. placebo en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) con mutación PIK3CA y recurrencia de enfermedad luego de terapia con AI (n = 516). La mediana de PFS fue mayor con taselisib + fulvestrant vs. placebo (7.4 vs. 5.4 meses, HR: 0.70, P = .0037). Objetivos secundarios como ORR, CBR y DOR fueron mejorados con el uso de taselisib en comparación con placebo. Un análisis de eficacia mostró que el beneficio también fue mayor pacientes con mutación PIK3CA (n = 115) (mediana de PFS: 5.6 meses vs. 4.0 meses, HR: 0.69, P = .1062). La diarrea, hiperglicemia, estomatitis y colitis fueron los AEs más comunes en el brazo taselisib. Los AEs serios fueron mayores en el brazo taselisib (16.8% vs. 2.3%), así como las reducciones de dosis (36.5% vs. 2.3%). En conclusión, SANDPIPER alcanzó su objetivo primario; sin embargo, la combinación no tuvo utilidad clínica debido a su beneficio en PFS modesto y la toxicidad asociada (165).

e) Alpelisib

Alpelisib ha demostrado beneficio en ABC RH (+) /HER2 (-) según los resultados del estudio SOLAR-1 y está indicado como una opción de tratamiento de segunda línea en pacientes con ABC RH (+) /HER2 (-) con mutación PIK3CA durante o luego de progresión a terapia endocrina (ET).

6.6.8 TERAPIA SISTÉMICA EN MBC O RECURRENTE CON MUTACIONES GERMINALES BRCA 1/2

Las variantes patogénicas o probablemente patogénicas (referidas como mutaciones) de alta penetrancia de BC aumentan el riesgo de cáncer en 4 veces más. Cerca del 5% de todos los pacientes con BC son portadoras de mutaciones BRCA de línea germinal (gBRCAm) 1/2. Estas mutaciones son más frecuentes en pacientes que tienen una fuerte historia familiar de BC, pacientes jóvenes, enfermedad HER2 (-) (en TNBC hasta 10% - 20%) y pacientes que son miembros de grupos étnicos como la población judía Askenazi (10% - 15% de las mujeres judías con BC). Los pacientes con mutación BRCA1 tienen mayor predisposición a TNBC, mientras que las pacientes con mutación BRCA2 tienen tumores que expresan más frecuentemente RH (+) (166, 167).

En pacientes con ABC, los resultados de test gBRCAm 1/2 tienen implicancias terapéuticas; deben ser discutidos con el paciente y ser realizados lo más

tempranamente posible. El test también debe ser propuesto a todos los pacientes varones con BC y también puede considerarse para todos los pacientes con TNBC. Los genes a evaluar dependen de los factores personales e historia familiar. Sin embargo, en la actualidad sólo las mutaciones de línea germinal en BRCA 1/2 tienen utilidad clínica e impacto terapéutico. Aunque BRCA 1/2 son los genes mutados con mayor frecuencia, se puede considerar evaluar otros genes adicionales de alta/moderada penetrancia, si se considera apropiado por el médico genetista. No obstante, se debe aclarar al paciente que, a la fecha, una mutación en otro gen de alta/moderada penetrancia tiene limitaciones clínicas en el contexto de ABC; esta es un área en investigación con varios ensayos y data emergente de estudios fase II que sugieren un beneficio de los PARPi en pacientes con línea germinal PALB2 (168).

La terapia preferida en pacientes con mutaciones BRCA 1/2 incluye PARPi y agentes como los platinos.

A. INHIBIDORES PARP (PARPis)

Los inhibidores PARP (PARPi) han surgido como blancos terapéuticos para las pacientes que portan estas mutaciones debido a su actividad antitumoral. Diversos estudios fase I/II previos demostraron eficacia de PARPi en pacientes con MBC con mutaciones germinales BRCA. Actualmente son considerados como opciones de tratamiento preferidos para pacientes con mutaciones germinales BRCA 1/2 en cualquier subtipo.

a) Olaparib - Estudio OlympiAD

El estudio OlympiAD, fase III randomizado comparó el uso de olaparib monoterapia (300 mg VO BID) vs. tratamiento a elección del investigador (TPC) (capecitabina, eribulina o vinorelbina) en pacientes con MBC HER2 (-) que portan mutaciones BRCA de línea germinal (gBRCAm) y que no habían recibido más de 2 regímenes de quimioterapia previas para enfermedad metastásica (n = 302). El objetivo primario fue PFS. Se observó una mejoría de PFS con olaparib comparado con TPC (7.0 vs. 4.2 meses, HR: 0.58, IC 95%, 0.43 – 0.80, P < .001). La ORR fue 59.9% en el grupo olaparib vs. 28.8% en el grupo TPC. El estudio incluyó todos los subtipos (luminal, HER2 y TNBC). La mejoría en PFS fue observada en todos los subtipos, siendo mayor en la población TNBC. Respecto a AEs, la mayoría de AEs en el grupo olaparib fueron grado 1/2. La tasa de AEs grado ≥ 3 fue 36.6% en el grupo olaparib vs. 50.5% en el grupo TPC, siendo los más frecuentes: leucopenia (2.4% vs. 3.3%), disnea (1.0% vs. 3.3%) y plaquetopenia (2.4% vs. 1.1%). El estudio no tenía potencia para evaluar OS (169).

El análisis final de OS del estudio OlympiAD mostró que la mediana de OS con olaparib vs. TPC fue 19.3 meses y 17.1 meses, respectivamente (HR: 0.90, IC 95%, 0.66 – 1.23, P = 0.513). No hubo una mejoría estadísticamente significativa en OS con olaparib comparado con TPC, con la posibilidad de un beneficio clínico en el subgrupo de pacientes que no recibieron ChT para enfermedad metastásica (7.9 meses, HR: 0.51, IC 95%, 0.29 – 0.90) comparado con el subgrupo que recibió ChT previamente (HR: 1.13, 0.79 – 1.64). Los AEs durante el tratamiento con olaparib fueron leves y manejables con modificación de dosis o tratamiento de soporte. Asimismo, hubo una tasa baja de interrupción del tratamiento (4.9%) y el riesgo de desarrollar anemia no se incrementó con la exposición prolongada a olaparib. Los autores concluyen que, si bien no hubo una mejora significativa en OS con olaparib

comparado con TPC, existe la posibilidad de un beneficio en OS en aquellos pacientes que no han recibido ChT para enfermedad metastásica. Olaparib fue bien tolerado, sin evidencia de toxicidad acumulativa durante la exposición (170). Actualmente, olaparib está aprobado para varias indicaciones, como cáncer de mama, ovario, páncreas, próstata.

Tabla N° 55. Estudio OlympiAD: Olaparib en ABC con gBRCAm

OLAPARIB	- Dosis: Olaparib 300 mg VO BID
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable **Nota:** los pacientes con RH (+) deben haber sido tratados con una ET previa o ser considerados inapropiados para tratamiento hormonal (FDA).

b) Talazoparib - Estudio EMBRACA

El estudio EMBRACA, fase III randomizado evaluó el uso de talazoparib (1 mg/día VO) vs. tratamiento a elección del investigador (TPC) (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) en pacientes con ABC que portan gBRCAm (n = 431) y deben haber recibido no más de 3 regímenes previos de ChT citotóxica para enfermedad metastásica o localmente avanzada. El objetivo primario fue PFS. La mediana de PFS fue mayor en el grupo talazoparib comparado con TPC (8.6 vs. 5.6 meses, HR: 0.54, IC 95%, 0.41 - 0.71, P < 0 .001). La ORR fue mayor en el grupo talazoparib (62.6% vs. 27.2%, OR: 5.0, IC 95%, 2.9 - 8.8, P < 0.001). Respecto a AEs, los AEs hematológicos grado 3/4 (principalmente anemia) ocurrió en el 55% del grupo talazoparib vs. 38% en el grupo TPC. AEs no hematológicos grado ≥ 3 ocurrieron en el 32% y 38%, respectivamente. También se reportó una mejoría con talazoparib y retraso significativo hasta un deterioro significativo de acuerdo con escalas de QoL (171).

Recientemente se ha publicado una actualización del estudio EMBRACA, no mostrando beneficio en OS. Cabe señalar que cerca del 60% de pacientes en el grupo TPC pasó a recibir un PARPi o un agente basado en platino (172).

Tabla N° 56. Estudio EMBRACA: Talazoparib en ABC con gBRCAm

TALAZOPARIB	- Dosis: Talazoparib 1 mg/día VO
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

B. PLATINOS

Los platinos (cisplatino, carboplatino) son considerados opciones de tratamiento en pacientes con MBC o recurrente y mutaciones germinales BRCA 1/2. Los tumores con subtipo TNBC portan mutaciones BRCA 1/2, siendo considerados platino-sensibles. A la fecha, no se tiene una comparación entre los PARPi con los platinos en este escenario.

a) Carboplatino - Estudio TNT

El estudio TNT, fase III, comparó el uso de carboplatino vs. docetaxel en primera línea en mujeres con TNBC (n = 376). El objetivo primario fue ORR.

En la población no seleccionada, carboplatino no fue más activo que docetaxel (ORR: 31.4% vs. 34.0%, P = 0.66). Sin embargo, en los pacientes con mutaciones BRCA 1/2, carboplatino fue más activo que docetaxel (ORR: 68% vs. 33.3%, P = .03). La PFS fue mejorada con carboplatino en pacientes con mutaciones germinales BRCA 1/2 (mediana de PFS: 6.8 vs. 4.4 meses), no se encontró diferencias en OS. Los pacientes con mutaciones somáticas BRCA 1/2 no obtuvieron el mismo beneficio (173).

C. NUEVOS ESTUDIOS CON PARPis

a) Veliparib - Estudio BROCADE3

Recientemente se han presentado los resultados del estudio BROCADE3, fase III randomizado, que evaluó el uso de carboplatino (6 AUC EV día 1) + paclitaxel (80 mg/m2 EV día 1, 8 y 15; ciclo de cada 21 días) combinado con veliparib (120 mg BID VO días 2 - 5) o PBO, en mujeres con ABC HER2 (-) con gBRCAm 1/2 que han recibido al menos 2 líneas previas de ChT para enfermedad metastásica (n = 513). Si los pacientes discontinuaban carboplatino/paclitaxel antes de la progresión, ellos podían continuar con veliparib o PBO a una dosis intensificada (300 mg BID VO continuo escalando a 400 mg BID VO de acuerdo a tolerancia) hasta progresión de enfermedad. Los pacientes en el grupo PBO podían recibir veliparib monoterapia luego de progresión de enfermedad. El objetivo primario fue PFS. La mediana de PFS fue 14.5 meses (IC 95%, 12.5 - 17.7) en el grupo veliparib vs. 12.6 meses (10.6 – 14.4) en el grupo control (HR: 0.71, IC 95%, 0.57 – 0.88, P = 0.0016). Los AEs grado ≥ 3 más comunes fueron: neutropenia (81% vs. 84%), anemia (42% vs. 40%) y plaquetopenia (40% vs. 28%) (174).

En conclusión, la adición de veliparib a una dupleta de ChT (que incluyó platino) y luego como continuación en monoterapia (si la dupleta fue discontinuada) resultó en una mejoría duradera y significativa de PFS en pacientes con ABC gBRCAm. Esta data indica la utilidad de combinar platino e PARPis en esta población (174).

6.6.9 OTRAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN PACIENTES CON MBC O RECURRENTE

Otras terapias dirigidas pueden ser utilizadas en MBC en base a la presencia de algunos biomarcadores que tienen implicancias terapéuticas **(Anexo N° 8).**

A. GENES DE FUSIÓN NTRK

Los genes de fusión NTRK son detectados frecuentemente en tipos muy raros de cáncer [como fibrosarcoma infantil o el carcinoma secretor análogo mamario de la glándula salival (MASC)] y se detecta en < 1% de los tumores sólidos comunes (incluyendo cáncer de pulmón, CNS, cabeza y cuello, tiroides, melanoma, colon, sarcomas de partes blandas, entre otros) tanto en la población pediátrica como adulta. La alteración de la vía de señalización TRK induce proliferación tumoral en células neurogénicas (crecimiento y diferenciación neuronal) y no neurogénicas.

El gen de fusión NTRK (el cual es el mecanismo más común de activación de la vía TRK) produce crecimiento de las células tumorales. Este gen conlleva a la formación de proteínas TRK (NTRK1, NTRK2, NTRK3). Los genes de fusión NTRK son detectados mediante IHC, FISH, NGS o PCR. Las fusiones NTRK son sensibles a tratamiento con inhibidores NTRK (TRKi), los cuales han demostrado una alta ORR (aprox. 75%) (175).

Inhibidores NTRK (TRKi)

En la actualidad, se encuentran aprobados por FDA dos inhibidores TRK (TRKi) (larotrectinib, entrectinib) para el tratamiento de tumores sólidos que portan un gen de fusión NTRK sin una mutación de resistencia adquirida y que no tienen alternativas satisfactorias de tratamiento o han progresado durante tratamiento Ambos son medicamentos orales bien tolerados en comparación con otros TKIs, y son capaces de penetrar la BBB (la respuesta intracraneal parece ser similar a la ORR) (176, 177).

Si una paciente con MBC o recurrente porta una fusión NTRK, la terapia con un TRKi puede ser una opción si no existen alternativas satisfactorias de tratamiento o han progresado durante su tratamiento (175).

Durante el tratamiento con TRKi, los pacientes desarrollan resistencia, principalmente mediada por la adquisición de mutaciones en el dominio kinasa NTRK. Actualmente se encuentran en marcha estudios que están evaluando TRKi de segunda generación (LOXO-195, TPX-0005) los cuales han demostrado de forma preliminar actividad antitumoral (175).

B. CARGA MUTACIONAL TUMORAL (TMB)

La carga mutacional tumoral (TMB) ha sido correlacionado con respuesta a inmunoterapia en varios tipos de cáncer. Sin embargo, las pacientes con BC y TMB alta (TMB-H) son raros. En un estudio, sólo el 3.1% de los pacientes con BC tenían TMB-H [≥ 20 mutaciones/megabase (Mb)] comparado con otros tumores con TMB-H como melanoma (39.7%) y cáncer de pulmón (24.3%). Otro estudio mostró una prevalencia de 4.2% de TMB en tumores TNBC. Pembrolizumab ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con MBC previamente tratados y con TMB-H (178).

El estudio TAPUR, fase II prospectivo en basket, evaluó la actividad antitumoral de algunos fármacos fuera de sus indicaciones aprobadas (off-label) en pacientes con diversos cánceres avanzados con alteraciones genómicas específicas y pocas alternativas de tratamiento (si es que quedan). Se demostró en una cohorte de pacientes con MBC con TMB-H, definida como ≥ 9 mutaciones/Mb) (n = 28) que el uso de pembrolizumab monoterapia tuvo actividad en pacientes con MBC muy previamente tratados, obteniendo una ORR de 21% y una tasa de control de enfermedad [DC, definido como una respuesta objetiva (ORR) o enfermedad estable (SD) a las 16 semanas de tratamiento] de 37% (24 - 46%) (179).

C. INESTABILIDAD ALTA DE MICROSATÉLITES (MSI-H) /REPARACIÓN DEFICIENTE DEL EMPAREJAMIENTO (dMMR)

MSI-H/dMMR también son biomarcadores predictivos de respuesta con el uso de inmunoterapia (pembrolizumab); no obstante, estos defectos son raros en el BC, con una frecuencia aproximada de 0.7 - 2% en TNBC. La eficacia de pembrolizumab fue evaluada en 5 estudios multicéntricos. La identificación de MSI-H o dMMR fue a través de IHC o PCR. Pembro está aprobado por FDA para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos con MSI-H/dMMR que progresaron por lo menos a una terapia previa y que no tienen otras alternativas satisfactorias de tratamiento (178, 180).

Tabla N° 57. Pembrolizumab en tumores sólidos con MSI-H/dMMR

PEMBROLIZUMAB	- Dosis: 200 mg - Vía de administración: endovenoso (EV) - Frecuencia: Día 1, cada 3 semanas (Q3W) **Nota:** La FDA ha aprobado una nueva dosis de pembrolizumab 400 mg EV cada 6 semanas (Q6W) en todas sus indicaciones para adultos, ya sea que el anti-PD-1 se use como monoterapia o en un régimen de combinación.
	Para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos con MSI-H/dMMR que progresaron por lo menos a una línea de tratamiento sistémico y que no tienen alternativas de tratamiento satisfactorias.

6.6.10 CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (CNS)

A. METÁSTASIS CEREBRAL (BM)

La metástasis cerebral (BM) es el tumor del sistema nervioso central (CNS) más frecuente en los adultos, siendo frecuente en el BC [hasta aprox. 50% en BC HER2 (+) y TNBC, 10 - 15% en enfermedad luminal] y está asociado con deterioro de calidad de vida (QoL) y muerte. Se han identificado factores predictivos para BM en BC, e incluyen: edad, grado histológico, status RE (-) y HER2 (-) (la mediana de OS puede ser de 5 meses en TNBC con BM, y 10 - 24 meses en los otros subtipos) y número de metástasis por fuera del CNS (181)

Las metástasis cerebrales (BM) son diagnosticadas en aproximadamente 10% - 20% de los pacientes con MBC de novo, y su tratamiento continúa siendo un desafío (181). Los pacientes con subtipo HER2 (+) y TNBC tiene mayor riesgo de desarrollar BM. Asimismo, la pobre permeabilidad de las terapias citotóxicas a través de la barrera hematoencefálica (BBB), las distintas características del microambiente cerebral y el número de lesiones metastásicas limitan el tratamiento (182).

Las principales opciones de tratamiento de BM incluían tradicionalmente a la cirugía, radioterapia, radiocirugía y raramente terapia sistémica; dependiendo del número de lesiones en CNS, localización, tipo de tumor y performance status (PS) del paciente. En pacientes con lesión cerebral única, se puede manejar con cirugía y radioterapia postcirugía, radiocirugía estereotáctica (SRS), radioterapia holocraneal (WBRT) y radioterapia estereotáctica fraccionada (FSRT). En los pacientes con lesiones > 3 - 4 cm, se prefiere utilizar radioterapia holocraneal (WBRT) o radioterapia estereotáctica fraccionada (FRST).

En pacientes con BM < 3 - 4 cm, las opciones de tratamiento incluyen resección con RT postoperatoria. En pacientes con metástasis cerebrales (BM) múltiples o diseminadas, y si ésta se encuentra en buenas condiciones clínicas, se puede ofrecer radioterapia holocraneal (WBRT). Si la condición clínica no es buena, una opción es terapia paliativa de soporte **(ASCO)** (183).

En la actualidad, la terapia sistémica emerge como una alternativa en crecimiento sobre todo en pacientes previamente tratados y difíciles de tratar, debido a que el mayor reto para el manejo de BM es que la mayoría de terapias sistémicas no pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BBB). A pesar que la BBB limita físicamente la actividad de estos fármacos, algunos tratamientos nuevos tienen

una actividad antitumoral significativa en el CNS. Drogas como Capecitabina, antraciclinas, platinos clásicamente han sido considerados tratamientos sistémicos para BM en el BC.

A la fecha, ningún régimen de quimioterapia sistémica tiene la indicación para tratamiento específico de BM; no obstante, algunos regímenes se han asociado con una mayor eficacia en el CNS en ensayos no randomizados (184).

Metástasis cerebral (BM) y terapia sistémica en MBC HER2 (+)

Las terapias más estudiadas para BM en BC son en el escenario HER2 (+). Generalmente se ofrece terapia dual anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab) asociado a ChT al momento del diagnóstico de MBC HER2 (+) (185). La mayoría de estudios pequeños usaron lapatinib monodroga otorgando una respuesta modesta; con la adición de capecitabina se observó un incremento de ORR en BM. La combinación de lapatinib + capecitabina está asociada con altas tasas de respuesta en CNS de 66% en pacientes con MBC HER2 (+) sin tratamiento previo (estudio LANDSCAPE, fase II) (186). T-DM1 también ha demostrado en varios casos producir respuestas en CNS de hasta un 30 - 40%, incluyendo respuestas completas (187, 188). El estudio NALA demostró que la combinación de neratinib + capecitabina está asociado con una tasa de respuesta en CNS de aprox. 50%, por lo que se ha incluido recientemente como una opción de tratamiento en pacientes con MBC HER2 (+) y BM activa/en progresión (189).

Pertuzumab es otra terapia anti-HER2 en la cual se está valorando su eficacia en CNS. Se tienen reportes de casos de respuesta completa con el uso de terapia dual anti-HER2 (pertuzumab, trastuzumab y paclitaxel) en pacientes con BM única y sometidas previamente a cirugía y radiocirugía estereotáctica (SRS) (189).

La combinación de tucatinib + trastuzumab + capecitabina (HER2CLIMB) fue asociada con una tasa de respuesta en CNS de 42%; y en las pacientes con BM la PFS a 1 año fue 24.9% en el grupo de la combinación vs. 0% en el grupo PBO (HR: 0.48, IC 95 %, P < 0.001), con una mediana de PFS de 7.6 meses vs. 5,4 meses, respectivamente. Tucatinib ha demostrado mejoría en PFS y OS (la OS a los 2 años fue 44.9% en el grupo de Tucatinib vs. 26.6% con PBO, HR: 0.66, IC 95%, P = 0.005) en pacientes con MBC HER2 (+) incluyendo aquellas pacientes con BM (103).

Metástasis cerebral (BM) y terapia sistémica en MBC RH (+) /HER2 (-)

En los pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-) y BM, la terapia endocrina (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa) han demostrado inducir respuestas en CNS en reportes de casos o series de casos. Posteriormente, los CDKi 4/6, principalmente ABEMA (CDKi selectivo que mejor cruza la BBB) han mostrado respuesta en CNS. En un estudio fase II de pacientes con MBC RH (+) /HER2 (-), la tasa de beneficio clínico (CBR) intracraneal con ABEMA fue 25%, con una mediana de PFS de 4.4 meses (190).

Metástasis cerebral (BM) y terapia sistémica en mTNBC

En los pacientes con mTNBC, a la fecha no se tiene algún agente que haya demostrado eficacia selectiva en CNS. Ensayos clínicos en marcha están evaluando el uso de inmunoterapia con nivolumab (anti PD-1), atezolizumab (anti-PD-L1) y chimeric antigen receptor (CAR) T cell en este escenario (191, 192).

B. METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEA (LMD)

La metástasis leptomeníngea (LMD) es una complicación rara en el BC, con una tasa de incidencia del 5%. LMD conlleva un pobre pronóstico, con una mediana de OS aproximada de 4 semanas que se puede prolongar a unos pocos meses en

algunos pacientes con tratamiento multimodal agresivo. El diagnóstico está basado en la evaluación clínica, MRI cerebroespinal y análisis del líquido cefalorraquídeo (CSF). La Asociación Europea de Neuro-oncología (EANO) y ESMO han propuesto una clasificación de LMD usando 2 criterios mayores: la presencia (tipo I) o no (tipo II) de CSF positivo y hallazgos en neuroimágenes (193).

Ante signos y síntomas sugestivos de metástasis leptomeníngea se debe realizar un examen neurológico, además de solicitar MRI cerebral y de columna si el paciente es candidato para tratamiento activo. Además, se debe realizar análisis CSF mediante punción lumbar, el cual debe incluir: conteo celular, diferencial, glucosa, proteínas y en el caso de tumores sólidos se solicita citopatología. Un CSF sugestivo de metástasis leptomeníngea incluye: celularidad incrementada, glucosa baja (hipoglucorraquia) y proteínas elevadas (hiperproteinorraquia). Si un estudio de CSF es negativo, una segunda punción lumbar puede ser útil (la punción lumbar es un procedimiento volumen- dependiente, e idealmente se debe analizar ≥ 10 mL para el análisis citológico (194).

En general, las opciones de manejo de metástasis leptomeníngea es de acuerdo a dos grupos de riesgo:

- Riesgo favorable (KPS ≥ 60%, no déficit neurológico mayor, mínima enfermedad sistémica, si tiene opciones de tratamiento sistémico disponibles): terapia sistémica; quimioterapia (ChT) intratecal; SRS o RT (del área comprometida y/o holocraneal) para enfermedad bulky y con síntomas neurológicos o dolor.
- Riesgo pobre (KPS ≤ 60%, déficit neurológico mayor/serio/múltiple, enfermedad sistémica extensa con pocas opciones de tratamiento, enfermedad CNS bulky, encefalopatía: tratamiento paliativo de soporte; considerar RT del área comprometida si síntomas neurológicos o para paliación (incluyendo enfermedad intracraneal y espinal).

Las opciones disponibles de tratamiento son: RT, ChT intratecal y terapia sistémica. La elección del tratamiento debe basarse en una discusión multidisciplinaria. A la fecha, no se tiene una terapia estándar para LMD en BC y las recomendaciones están basadas en opinión de expertos. Se recomienda RT con radioterapia holocraneal (WBRT) para LMD linear sintomática o nodular extensa (195).

Respecto a ChT intratecal, su uso es controversial. Se recomienda cuando el CSF es positivo para células neoplásicas, o cuando la enfermedad sistémica es estable, y es opcional en casos de LMD linear. Se ha mostrado que la adición de ChT a la terapia sistémica no tiene beneficio en OS ni en QoL (195).

Los fármacos utilizados son: metrotexato (196), trastuzumab [enfermedad HER2 (+)] (197), y se puede considerar metrotexato a altas dosis (198). Otros fármacos descritos son citarabina (incluyendo citarabina liposomal y tiotepa). También se puede considerar el uso de reservorio Ommaya/catéter intraventricular. Si la CSF es (-), se puede continuar con el régimen actual y reevaluar con citología de CSF cada 4 - 8 semanas. Si la citología fue inicialmente (-), la evaluación se puede realizar con MRI cerebral/columna (194).

6.6.11 RADIOTERAPIA (RT) EN MBC O RECURRENTE

A. METÁSTASIS CEREBRAL (BM)

a) Radioterapia holocraneal (WBRT)

- Para metástasis cerebral (BM), se indica radioterapia holocraneal (WBRT). Las dosis varían entre 20 - 40 Gy administradas en 5 - 20 fracciones.
- Los regímenes estándar incluyen 30 Gy en 10 fracciones o 37.5 Gy en 15 fracciones. Sin embargo, 20 Gy en 5 fracciones es una buena opción para pacientes con pobre pronóstico (194).
- Para pacientes con un mejor pronóstico (≥ 4 meses), se puede considerar memantina durante y después de WBRT por un total de 6 meses
- Para pacientes con un mejor pronóstico, se puede considerar WBRT con preservación del hipocampo (194).

b) Radiocirugía estereotáctica (SRS)/Radioterapia estereotáctica fraccionada (SRT)

- Se recomiendan dosis que incluyen desde 15 - 24 Gy basados en el volumen tumoral y la localización de la metástasis, sobre todo considerar órganos de riesgo como el tronco cerebral para definir la dosis.
- Se puede considerar SRS fraccionada para tumores cerebrales > 3 cm.
- Las dosis más frecuentes de SRT fraccionada incluyen: 27 Gy en 3 fracciones y 30 Gy en 5 fracciones.
- SRS o SRT postoperatoria: las tasas de recurrencia local luego de resecciones de BM permanecen altas (en un rango de 50% a 1 - 2 años). La SRS o SRT postoperatoria en el lecho quirúrgico está recomendada por la evidencia que indica una mejoría de control local vs. observación, además ofrece una similar OS y una mayor preservación cognitiva. La SRT fraccionada puede ser preferida para lechos quirúrgicos grandes. Los regímenes más comunes incluyen 16 - 20 Gy en 1 fracción, 27 Gy en 3 fracciones, y 30 Gy en 5 fracciones (194).

B. METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEA

El volumen y dosis dependen de la fuente primaria y los sitios que requieren paliación (194).

C. TUMORES ESPINALES METASTÁSICOS

- Las dosis dirigidas a las metástasis de cuerpos vertebrales dependerán de: performance status (PS), estabilidad de la columna, localización en relación a la presencia de enfermedad epidural, e intención de tratamiento (alivio de dolor, control local a largo plazo, o cura) (194).
- Los tipos de radiación estereotáctica (SRS, SBRT) pueden ser preferidos para pacientes con enfermedad oligometastásica donde la ablación tumoral es un objetivo de tratamiento y si los tumores son radioresistentes (ejm: sarcoma, cáncer renal, hepatocarcinoma, entre otros).
- La radiación estereotáctica puede ser preferida en el escenario de una recurrencia tumoral luego de una RT previa como una estrategia para limitar las dosis de radiación a la médula espinal u otras estructuras críticas.
- Las dosis de RT externa convencionales incluyen: 8 Gy/1 fracción, 20 Gy/5 fracciones, 30 Gy /10 fracciones a la médula espinal/raíz nerviosa. En casos

seleccionados, o recurrencias luego de radiación previa, la SBRT es apropiada (194).

- Los regímenes recomendados más comunes para SRS/SBRT en médula espinal pueden incluir: 16 - 24 Gy/1 fracción, 24 Gy/2 fracciones, 24 – 27 Gy/3 fracciones, 30 - 35 Gy/5 fracciones
- En pacientes con metástasis de columna no complicadas que son tratados para alivio de dolor, la dosis de 8 Gy/1 fracción ha demostrado similar control de dolor con otros regímenes de fraccionamiento más largos. Este régimen de 1 fracción es más conveniente para pacientes con pobre pronóstico y expectativa de vida corta, y puede estar asociado a altas tasas de retratamiento.
- En casos de retratamiento, se puede considerar dosis desde 15 Gy/1 fracción a 40 Gy/20 fracciones con SBRT. En este escenario, se recomienda un intervalo de tiempo de 6 meses a más respecto a la radiación previa (194).

6.6.12 TRATAMIENTO DE ABC EN VARONES

El cáncer de mama en varones ocurre en 1% de esta población; clínicamente se presentan en edad avanzada (60 - 70 años) y en mayores estadíos clínicos que las mujeres con BC. Más del 90% son luminales (A o B), los subtipos HER2 y TNBC son extremadamente raros en los varones. Pocos varones han sido incluidos en los ensayos clínicos de BC. Por lo tanto, las recomendaciones respecto a manejo son extrapoladas de los resultados de los estudios de BC en mujeres. A pesar que existen algunas diferencias clínicas y biológicas entre el BC en mujeres y varones, el manejo del BC en varones es similar al manejo del BC en mujeres (199,200).

En el escenario de ABC, el manejo del BC en varones es similar a las mujeres; sin embargo, se prefiere que cuando se usa inhibidores de aromatasa (AI), un análogo de GnRH debe ser administrado de manera concurrente (201). La evidencia disponible sugiere que fulvestrant tiene eficacia similar en varones como en mujeres (202). Nuevos agentes como los CDKi 4/6 en combinación con AI o fulvestrant, inhibidores mTOR, e inhibidores PI3K no han sido evaluados sistemáticamente en los ensayos clínicos en varones con MBC. No obstante, la data del mundo real sugiere un perfil de seguridad y eficacia comparable, y es razonable recomendar estos agentes en varones basados en la extrapolación de datos de los estudios con mujeres con MBC. Asimismo, las indicaciones respecto a ChT, terapia anti-HER2, inmunoterapia e PARPis para varones con ABC son similares a aquellas utilizadas en las mujeres.

En general, las recomendaciones de tratamiento médico para ABC en mujeres son similares para los varones (201).

6.6.13 CÁNCER DE MAMA OCULTO

El cáncer de mama oculto que se presenta con metástasis axilar es una presentación inusual y resulta en un desafío diagnóstico y terapéutico. La evidencia actual proviene de un pequeño grupo de pacientes. A pesar que el tratamiento de mujeres con metástasis axilar de primario no conocido incluye mastectomía y disección ganglionar axilar, algunos de estos pacientes son tratados exitosamente con disección ganglionar axilar seguido de radioterapia. La indicación de radioterapia a toda la mama y axila aplica para aquellos pacientes que son tratados con disección axilar sin mastectomía (203, 204).

Los pacientes con sospecha de BC oculto se presentan clásicamente con una biopsia core o por aguja fina. Se debe valorar si es necesario tejido adicional (obtenido por biopsia core, incisional, o escicional) para obtener un diagnóstico patológico completo. Una biopsia compatible con adenocarcinoma en un ganglio

axilar y adenopatías mediastinales en una mujer es altamente sugestivo de primario de mama. Una biopsia compatible con adenocarcinoma en adenopatías supraclaviculares, tórax, peritoneo, retroperitoneo, hígado, hueso o cerebro puede indicar un primario de mama en la mujer.

La MRI de mamas puede ser útil para la identificación de BC oculto, y puede ayudar a seleccionar aquellos pacientes que se pueden beneficiar más de una mastectomía o cirugía conservadora de mama (205,206). Además, la MRI es especialmente útil en mujeres con mamas densas, ganglios axilares positivos, y para la evaluación de pared torácica en pacientes con sospecha de BC oculto. En un estudio de pacientes con biopsias compatibles con BC en la axila y mamografía negativa, la MRI identificó lesiones primarias en mama en el 70% de los pacientes (203). El plan de trabajo es similar para pacientes con BC, con énfasis en la ecografía de mamas, ecografía axilar y MRI de mamas.

6.6.14 MEDICINA PERSONALIZADA EN ABC

A. DNA CIRCULANTE DEL TUMOR (ctDNA)

Los ensayos de ctDNA evalúan de forma cualitativa y cuantitativa el DNA tumoral libre. Es útil como una prueba no invasiva a partir de una muestra de sangre. Diferentes tecnologías se encuentran disponibles para su evaluación, desde reacción en cadena de polimerasa cuantitativo (qPCR) hasta NGS. La estandarización de la prueba es un punto crítico (principalmente para NGS), se tiene evidencia insuficiente de validez clínica y utilidad para ctDNA en ABC (207). Por lo tanto, la evaluación de ctDNA no se recomienda para demostrar progresión de enfermedad en ABC. Sin embargo, la evaluación de ctDNA en algunos ensayos clínicos es una opción (por ejemplo: para detección de mutaciones PIK3CA en pacientes candidatos a alpelisib).

B. CÉLULAS CIRCULANTES DEL TUMOR (CTC)

Un ensayo fase III prospectivo (SWOG S0500) evaluó la utilidad clínica de CTC seriados en pacientes con ABC (n = 595). De acuerdo con los resultados de este estudio, los pacientes con CTC persistentemente elevados luego de 3 semanas de ChT de primera línea tienen una pobre PFS y OS. El cambio a una ChT citotóxica diferente luego de 3 semanas de ChT de primera línea en pacientes con CTC persistentemente elevados no afectó la PFS u OS (208).

El uso de CTC ha confirmado un valor predictivo en OS en pacientes con MBC. De acuerdo con la data de un análisis de múltiples estudios sobre CTC, la evaluación de CTC confirmó un rol predictivo en pacientes con MBC mediante un monitoreo basal y luego de 1 mes del inicio de tratamiento (n = 4079). Estos resultados, presentados en SABCS 2020, mostraron que la mediana de OS en pacientes con niveles negativos de CTC (basales y al momento del seguimiento) fue 47.5 meses comparado con 17.87 meses en pacientes referidos como "persistentemente positivos" para CTC (HR: 3.15, IC 95%, 2.78 – 3.57, P < .0001). Adicionalmente, los pacientes con CTC respondedores y los que fueron positivos en la medición basal, pero tuvieron CTC negativo luego del seguimiento tuvieron una mejor OS comparado con aquellos con CTC no respondedores (HR: 0.49, IC 95%, 0.44 - 0.54, P < .0001). También se realizó el análisis por subtipo, obteniendo un HR: 0.47 para luminales, HR: 0.54 para HER2 (+), y HR: 0.41 para aquellos con TNBC (209).

Los autores mencionan que estos resultados otorgan una validez en el monitoreo con una prueba no invasiva (CTC) al inicio del tratamiento, sugiriendo una potencial utilidad clínica como biomarcador de respuesta al tratamiento en ABC (209).

C. LINFOCITOS INFILTRANTES DEL TUMOR (TILs)

El aumento de TILs es un factor pronóstico de supervivencia en TNBC, lo que la convierte en un potencial objetivo para inmunoterapia. Este efecto se ha valorado más detalladamente en el escenario neo y adyuvante; sin embargo, a la fecha los TILs no deben usarse para de-escalamiento terapéutico (210).

D. PD-L1

Según los resultados del estudio IMpassion 130, atezolizumab fue aprobado con el ensayo Ventana SP142 como un ensayo complementario de inmunohistoquímica (IHC). Por lo tanto, el status de PD-L1 debe ser evaluado en los casos de ABC triple negativo en primera línea si está disponible el tratamiento con ICIs (211).

E. TUMORES CON BAJA EXPRESIÓN DE RH (+) 1% - 10%

Los tumores con tinción ER < 1% y PgR < 1% y con resultado HER2 (-) por IHC y/o FISH se definen como TNBC. Los pacientes con expresión baja de RH (1% - 10%) corresponden aprox. al 2% - 3% de cánceres de mama. Comparten algunas características morfológicas (alto grado, pobre diferenciación), características biológicas de TNBC, con una pobre sobrevida. Un metaanálisis que evaluó el beneficio de ET en BC con ER bajo (< 10%) mostró una menor capacidad respuesta en comparación con los tumores ER (+) (OR: 0.52, P = 0.034). Las guías de ASCO-CAP reconocen que los tumores con tinción ER entre 1% - 10% representan una nueva categoría, con falta de data sobre el beneficio de ET en este grupo de pacientes.

F. EVALUACIÓN DE SUBTIPOS INTRÍNSECOS CON PLATAFORMAS GENÓMICAS EN ABC RH (+) /HER2 (-)

En general, no se tienen biomarcadores predictivos/pronósticos implementados en la práctica clínica habitual en ABC RH (+) /HER2 (-) a excepción de los RH y la mutación PIK3CA. Previamente, un análisis retrospectivo del estudio EGF3008 (lapatinib +/- letrozol en ABC) mostró que los subtipos intrínsecos (evaluados por plataformas genómicas) fueron con una mayor PFS y OS. Este resultado fue similar en un análisis del estudio BOLERO-2. Por lo tanto, los subtipos intrínsecos son pronósticos en ABC RH (+) /HER2 (-) tratados con ET. No obstante, el valor de los subtipos intrínsecos en el contexto de tratamiento con CDKi 4/6 + ET es desconocido.

El valor pronóstico y predictivo de los subtipos intrínsecos en ABC RH (+) / HER2 (-) tratados con ET + CDKi 4/6 es desconocido. Por lo tanto, un estudio reciente evaluó la asociación de los subtipos intrínsecos del BC con PFS en un análisis de los ensayos MONALEESA-2, MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Este análisis retrospectivo y exploratorio de muestras tumorales (con PAM50) dividió a los tumores (n = 1160) en 2 cohortes: una con RIBO (n = 672) y otra con placebo (n = 488). La distribución de los subtipos fue: luminal A (46.7%), luminal B (24.0%), normal-like (14.0%), HER2 enriquecido (12.7%) y basal-like (2.6%). Como resultados, la asociación entre subtipos y PFS fue estadísticamente significativo en ambas cohortes (P < .001). Los riesgos para progresión de enfermedad para luminal B, HER2 enriquecido y basal-like fueron 1.44, 2.31 y 3.96 veces más elevado comparado con aquellos luminal A, respectivamente. Todos los subtipos excepto basal-like (HR: 1.15, P = .77) demostraron un beneficio significativo en PFS con el uso de RIBO [HER2 enriquecido (HR: 0.39, P < .0001), luminal B (HR: 0.52, P < .0001), luminal A (HR: 0.63, P = .0007), y normal like (HR: 0.47, P = .0005)] (212).

En conclusión, en este análisis exploratorio retrospectivo de tumores ABC RH (+) /HER2 (-), cada subtipo intrínseco (evaluado por PAM50) muestra un beneficio consistente con RIBO, excepto el subtipo basal-like. Los autores mencionan que el ABC RH (+) /HER2 (-) es una enfermedad biológicamente heterogénea con diferentes pronósticos y beneficios al tratamiento. Estos resultados enfatizan la importancia del análisis con perfiles genómicos (como PAM50) de las muestras tumorales en los ensayos randomizados (212).

6.6.15 MONITOREO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Las recomendaciones de monitoreo de MBC se detallan en el **Anexo N° 9.**

6.6.16 NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM)

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son respuestas indeseables asociado al uso de un medicamento que compromete la eficacia terapéutica, incrementa la toxicidad, o ambos. Los RAM (leves, moderadas y/o graves) relacionadas al uso de productos farmacéuticos deben ser notificados según la normativa vigente aplicable **(Anexo N° 10).**

6.6.17 NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES, EVENTOS ADVERSOS, EVENTOS CENTINELAS

El personal asistencial o administrativo que evidencie o tenga conocimiento de la ocurrencia de un incidente (suceso imprevisto y no intencional durante la atención de salud que no ha causado daño, pero que es susceptible de provocarlo en otras circunstancias), evento adverso (lesión o resultado indeseado, no intencional, en la salud del paciente, directamente asociado con la atención en salud, puede estar causado por errores o por la imprevisible reacción del organismo del paciente) o evento centinela (evento adverso que produce la muerte o un daño físico o psicológico severo de carácter permanente), deberá implementar acciones inmediatas de corresponder y dejará constancia de lo ocurrido en la Ficha de Registro de Incidentes, Eventos Adversos y Eventos Centinelas, tal como indica la Directiva Sanitaria N° 005-IGSS/V.01, con el fin de identificarlos oportunamente y poder reducir sus efectos durante el proceso de atención **(Anexo N° 11).**

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 La Dirección de Medicina, la Dirección de Cirugía, la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, y la Dirección de Radioterapia serán los responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.2 El Departamento de Oncología Médica, el Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos, el Departamento de Patología, el Departamento de Radiodiagnóstico, el Departamento de Radioterapia, el Departamento de Medicina Nuclear y la Unidad Funcional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor serán los encargados de realizar la evaluación y el seguimiento de la implementación del presente documento normativo.

7.3 El Departamento de Oncología Médica será responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico.

7.4 Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Clasificación histológica de los tumores de mama - WHO 5ta edición, 2019.

ANEXO N° 3: Estadiaje del cáncer de mama según AJCC 8va edición.

ANEXO N° 4: Regímenes de agentes modificadores óseos (BMAs) en cáncer de mama EC IV (M1) o recurrente.

ANEXO N° 5: Regímenes de terapia sistémica para cáncer de mama EC IV (M1) o recurrente RH (+).

ANEXO N° 6: Regímenes de terapia sistémica para cáncer de mama EC IV (M1) o recurrente HER2 (+).

ANEXO N° 7: Regímenes de terapia sistémica para cáncer de mama EC IV (M1) o recurrente HER2 (-).

ANEXO N° 8: Regímenes de terapia dirigida adicionales y asociados a test de biomarcadores para cáncer de mama EC IV (M1) o recurrente.

ANEXO N° 9: Monitoreo de enfermedad metastásica en cáncer de mama.

ANEXO N° 10: Formato de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos.

ANEXO N° 11: Registro de incidentes y eventos adversos a medicamentos.

ANEXO N° 1
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Breast cancer. Version 3.2021.	Según nivel de evidencia y consenso con ≥ 85% de los miembros del panel.	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Marzo 2021
European Society for Medical Oncology (ESMO)	5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)†	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2018	Setiembre 2020
	Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines			2014	Junio 2020
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Advance breast cancer overview	Los pasos básicos en el proceso de desarrollo son: 1. Desarrollar preguntas clínicas. 2. Búsqueda sistemática de la evidencia. 3. Evaluar críticamente la evidencia. 4. Incorporar la evidencia económica en salud.	Realiza una "declaración de calificación" considerando: 1. La solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención 2. El grado de consenso. 3. Los costos y la rentabilidad de una intervención.	2009	Mayo 2020
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer:	Programa en atención basada en evidencia (PEBC). Este proceso incluye una revisión sistemática, la	Adaptado de la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ).	2020	Enero 2020

	ASCO/CAP Guideline Update.	interpretación de la evidencia por parte del grupo de trabajo, un borrador de recomendaciones, una revisión interna por expertos en contenido y metodología, así como una revisión externa por parte de los clínicos de Ontario y otras partes interesadas.	- Calidad de la evidencia: alta, intermedia, baja e insuficiente. - Fuerza de la recomendación: fuerte, moderada, débil. Descripción narrativa del riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios individuales.		
	Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline			2020	Febrero 2020
	Management of Hereditary Breast Cancer: ASCO-ASTRO-SSO Guideline			2020	Febrero 2020
	Systemic Therapy for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Positive Breast Cancer			2018	Junio 2018
	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Focused Update			2007	Julio 2018
	Recommendations on Disease Management for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Positive Breast Cancer and Brain Metastases			2014	Setiembre 2018

	Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An ASCO/CCO Focused Guideline Update			2011	Diciembre 2017
	Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer			2016	Mayo 2016
	Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women with Metastatic Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline			2015	Agosto 2015
	Chemotherapy and Targeted Therapy for Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline			2014	Octubre 2014
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018)	Las guías SEOM se han desarrollado con el consenso de 10 oncólogos de cáncer de mama del grupo GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama) y SOLTI (Grupo	Para asignar un nivel de certeza y grado de recomendación a los diferentes enunciados descritos, se utilizó como referencia la metodología de the United States Preventive	2015	Diciembre 2018

		Colaborativo Español para el estudio, tratamiento y otras estrategias experimentales en tumores sólidos).	Services Task Force (USPSTF).		
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)	Guía de Práctica Clínica de cáncer de mama	Revisión de la literatura por grupo de expertos	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	2013	Diciembre 2013

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASTRO: American Society for Radiation Oncology; CAP: College of American Pathologists; CCO: Cancer Care Ontario; GPC: Guía de Práctica Clínica; INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; OEG: Organismo Elaborador de Guía; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; SSO: Surgical Oncology Guideline

ANEXO N° 2

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES EPITELIALES DE MAMA – WHO 5TA EDICION 2019

TIPO HISTOLÓGICO	ICD-O
PROLIFERACIONES EPITELIALES BENIGNAS Y PRECURSORES	
Hiperplasia ductal usual	
Lesiones celulares columnares, incluyendo atipia epitelial plana	
ADENOSIS Y LESIONES BENIGNAS ESCLEROSANTES	
Adenosis esclerosante	
Adenoma apocrino	8401/0
Adenosis microglandular	
Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja	
ADENOMAS	
Adenoma tubular NOS	8211/0
Adenoma lactante	8204/0
Adenoma ductal NOS	8503/0
TUMORES EPITELIALES-MIOEPITELIALES	
Adenoma pleomórfico	8940/0
Adenomioepitelioma NOS	8983/0
Adenomioepitelioma con carcinoma	8983/3
Carcinoma epitelial-mioepitelial	8562/3
NEOPLASIAS PAPILARES	
Papiloma intraductal	8503/0
Carcinoma ductal in situ, papilar	8503/2
Carcinoma papilar encapsulado	8504/2
Carcinoma papilar encapsulado con invasión	8504/3
Carcinoma papilar sólido in situ	8509/2
Carcinoma papilar sólido in situ con invasión	8509/3
Adenocarcinoma papilar intraductal con invasión	8503/3
NEOPLASIA LOBULILLAR NO INVASIVA	
Hiperplasia lobulillar atípica	
Carcinoma lobulillar in situ NOS	8520/2
Carcinoma lobulillar clásico in situ	
Carcinoma lobulillar florido in situ	
Carcinoma lobulillar in situ, pleomórfico	8519/2
CARCINOMA DUCTAL IN SITU (DCIS)	
Carcinoma intraductal, no infiltrante, NOS	8500/2
DCIS de grado nuclear bajo	
DCIS de grado nuclear intermedio	
DCIS de grado nuclear alto	
CARCINOMA DE MAMA INVASIVO	
Carcinoma ductal infiltrante NOS	8500/3
Carcinoma oncocítico	8290/3

Carcinoma rico en lípidos	8314/3
Carcinoma rico en glucógeno	8315/3
Carcinoma sebáceo	8410/3
Carcinoma lobulillar NOS	8520/3
Carcinoma tubular	8211/3
Carcinoma cribiforme NOS	8201/3
Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
Cistoadenocarcinoma mucinoso NOS	8470/3
Carcinoma micropapilar invasivo de la mama	8507/3
Adenocarcinoma apocrino	8401/3
Carcinoma metaplásico NOS	8575/3
TUMORES RAROS Y DE TIPO GLÁNDULA SALIVAL	
Carcinoma de células acinares	8550/3
Carcinoma adenoide quístico	8200/3
Carcinoma adenoide quístico clásico	
Carcinoma adenoide quístico sólido basaloide	
Carcinoma adenoide quístico con transformación de alto grado	
Carcinoma secretor	8502/3
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma polimorfo	8525/3
Carcinoma de células altas con polaridad inversa	8509/3
NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS	
Tumor neuroendocrino NOS	8240/3
Tumor neuroendocrino grado 1	8240/3
Tumor neuroendocrino grado 2	8249/3
Carcinoma neuroendocrino NOS	8246/3
Carcinoma neuroendocrino, células pequeñas	8041/3
Carcinoma neuroendocrino, células grandes	8013/3

Notas:

- Estos códigos morfológicos son de la clasificación internacional de enfermedades para Oncología, tercera edición, segunda revisión (ICD-O-3.2). El comportamiento está codificado de la siguiente manera: /0 para tumores benignos; /1 para comportamiento no especificado, dudoso o incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III; /3 para tumores malignos, sitio primario; y /6 para tumores malignos, sitio metastásico. Los registros de cáncer generalmente no utilizan el código /6
- Esta clasificación es una modificación de la clasificación anterior de la WHO, teniendo en consideración los cambios en la comprensión de estas lesiones

Fuente: Breast Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Lyon, 2019

ANEXO N° 3
ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN

CLASIFICACIÓN TNM AJCC 8VA EDICIÓN	
Clasificación de las categorías y subcategorías de la 8va edición de la agrupación TNM para los tumores de mama	
T: tumor primario	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: - Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ - Tis (LCIS): carcinoma lobulillar in situ - Tis (Paget's): enfermedad de Paget del pezón NO asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (DCIS y/o LCIS) en el parénquima mamario subyacente.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión - T1mi: Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión - T1a: Tumor > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión - T1b: Tumor > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión - T1c: Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor ≥ 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor ≥ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos en piel) - T4a: Extensión a la pared torácica, no incluyendo solo adherencia/invasión del músculo pectoral - T4b: Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluido el peau d'orange) de la piel, que no cumplen los criterios para carcinoma inflamatorio - T4c: Ambos T4a y T4b - T4d: Carcinoma inflamatorio
• La invasión de la dermis no califica por sí solo para catalogarlo como T4. • La clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.	
N: compromiso ganglionar regional	
cN: compromiso ganglionar regional clínico (cN: clínico)	

cNx	Compromiso ganglionar regional no puede ser evaluado (ejm: previamente removido)
cN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
cN1	Metástasis a nivel ipsilateral móvil I, II ganglio linfático axilar o axilares
cN2	Metástasis a nivel ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos ó o en los ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes. - N2a: Metástasis ipsilateral en nódulos linfáticos nivel I, II a ganglios linfáticos axilares fijados entre sí (apelmazados) o en otras estructuras - N2b: Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente y en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares del nivel I, II clínicamente evidentes
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III) ipsilaterales con o sin afectación ganglionar axilar de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente con metástasis en ganglios linfáticos axilares de nivel I, II clínicamente evidentes; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos mamarios internos o axilares - N3a: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales - N3b: Metástasis in ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilares - N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es)
pN: compromiso ganglionar regional (pN: patológico)	
pNX	Compromiso ganglionar regional no puede ser evaluado (ejm: extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico)
pN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medio histológico - pN0(i–): No metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, inmunohistoquímica (IHC) negativa - pN0(i+): Células malignas en ganglio (s) linfático (s) regional (es) que no son> 0,2 mm [detectadas por tinción con hematoxilina y eosina (H&E) o IHC, incluidas agrupaciones de células tumorales aisladas (ITC) - pN0(mol–): No metástasis regionales de ganglios linfáticos histológicamente, hallazgos moleculares negativos (RT – PCR) - pN0(mol+): Resultados moleculares positivos (RT – PCR) 1, pero no se detectaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante histología o IHC
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares; y / o en los ganglios mamarios internos con metástasis detectadas por SLNB (biopsia de ganglio centinela) pero no detectadas clínicamente - pN1mi: Micrometástasis (> 0.2 mm y / o> 200 células, pero ninguna> 2.0 mm) - pN1a: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis> 2,0 mm - pN1b: Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB, pero no detectadas clínicamente - pN1c: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente

pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares - pN2a: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito de tumor> 2,0 mm) - pN2b: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectados en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel axilar III); o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares de nivel positivo I, II; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales - pN3a: Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito de tumor> 2,0 mm); o metástasis a los ganglios infraclaviculares (nivel linfático axilar nivel III) - pN3b: Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilateral clínicamente detectados en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB, pero no detectadas clínicamente - pN3c: Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

**Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imagenología (excluyendo la linfocentellografía), o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo (f), por ejemplo, cN3a (f).

M: metástasis a distancia	
M0	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia*
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero depósitos de células tumorales detectadas microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido nodal no regional que no > que 0.2 mm en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.
cM1	Metástasis a distancia detectada clínica y radiológicamente.
pM1	Metástasis detectables a distancia, determinadas por medios clínicos y radiográficos clásicos y / o histológicamente probadas > 0.2 mm
*Notar que los estudios de imágenes no son requeridos para asignar la categoría cM0	

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO CLINICO ANATÓMICO**

Agrupación en estadios clínicos anatómicos de acuerdo a la 8va edición

Estadio	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Notas:

- T1 incluye T1mi.
- Tumores T0 y T1 sólo con micrometástasis ganglionar (N1mi) son clasificados como EC IB.
- Tumores T2, T3 y T4 con micrometástasis ganglionar (N1mi) son clasificados usando la categoría N1.
- M0 incluye M0(i+).
- La designación pM0 no es válida, cualquier M0 es clínico.
- Si un paciente presenta enfermedad M1 previo a tratamiento neoadyuvante, el estadío es IV y permanece en IV independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia.
- La designación del estadio puede cambiar si los estudios de imágenes postquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre que los estudios se realicen dentro de los 4 meses del diagnóstico en ausencia de progresión de enfermedad, y siempre que el paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante.
- El estadío luego de terapia neoadyuvante es designado con el prefijo "yc" o "yp" a la clasificación T y N. No se tiene un estadío clínico anatómico asignado si se tiene una pCR, definida como ypT0ypN0cM0
- El sufijo ganglio centinela (sn) se utiliza cuando se realiza sólo la técnica del ganglio centinela sin disección ganglionar axilar subsecuente. Ejemplo: pN0 (sn).

*H&E: Hematoxilina y Eosina, IHC: Inmunohistoquímica, CTA: Células tumorales aisladas, RT - PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o reversa.

**Sólo debe usarse en regiones globales cuando las pruebas de biomarcadores no están disponibles de forma rutinaria.

Tomado de: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

GRADO HISTOLÓGICO DE CÁNCER INVASIVO
(Scarff-Bloom-Richardson SBR Grading System, Nottingham Modification)

GX	El grado no puede ser estimado.
G1	Grado histológico combinado bajo (favorable): SBR score de 3-5 puntos.

G2	Grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable): SBR score de 6-7 puntos
G3	Grado histológico combinado alto (desfavorable): SBR score de 8-9 puntos.

Todos los carcinomas invasivos deben ser asignados a un grado histológico. El grado histológico combinado de Nottingham (modificación Nottingham del sistema de grado SBR) está recomendado y se estipula su uso por el Colegio de Patología Americano (CAP). El grado del tumor está determinado evaluando características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear, conteo mitótico), asignando un valor desde 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica, y sumando los puntajes para las 3 categorías. Un score combinado de 3-5 puntos es designado como grado 1, un score combinado de 6-7 puntos es grado 2, un score combinado de 8-9 puntos es grado 3.

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO CLINICO PRONOSTICO

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
TisN0M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1*N0M0 T0N1miM0 T1*N1miM0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
T0N1**M0 T1N1**M0 T2N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA

T2N1***M0 T3N0M0	G2				Negativo	
		Negativo	Positivo		Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIB
	G3	Positivo	Positivo		Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
		Negativo	Positivo		Positivo	
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
	G1	Positivo	Positivo		Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIB
		Negativo	Positivo		Positivo	IIA
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
	G2	Positivo	Positivo		Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIB
		Negativo	Positivo		Positivo	IIA
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo		Positivo	IB
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
		Negativo	Positivo		Positivo	
					Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIB
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Positivo	Positivo		Positivo	IIA
					Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
		Negativo	Positivo		Positivo	IIA
					Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIB
	G2	Positivo	Positivo		Positivo	IIA
					Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
		Negativo	Positivo		Positivo	IIA
					Negativo	IIIA

				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIB
		G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
					Negativo	IIIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
					Negativo	
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIC
		G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
					Negativo	IIIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	
					Negativo	
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIC
	T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
					Negativo	IIIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	
					Negativo	
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIC
		G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
					Negativo	
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	IIIC
					Negativo	
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
	Cualquier T cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

El estadío clínico pronóstico aplica para todas las pacientes con cáncer de mama para una clasificación clínica y estadiaje. Se utiliza el tamaño tumoral clínico (T), ganglio (N) y metástasis (M) basados en la historia clínica, examen físico, e imágenes realizadas (no necesariamente para estadiaje clínico) y biopsias relevantes. Información sobre perfil genómico no está incluida en el estadio clínico pronóstico, así como información patológica de la cirugía es necesaria para determinar el pronóstico usando estas herramientas.

*T1 incluye T1mi

**N1 incluye N1mi. Tumores T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en el estadío pronóstico como T2N1, T3N1 y T4N1, respectivamente.

Notas:

1. Ya que la categorización N1mi requiere evaluación del ganglio completo, y no se puede asignar sobre la base de un FNA o biopsia core, N1mi sólo puede ser usado con el estadío clínico pronóstico cuando el estadío clínico está basado en un ganglio linfático resecado en ausencia de resección de un cáncer primario, como la situación cuando se realiza una biopsia de ganglio centinela previo a recibir quimioterapia neoadyuvante o terapia endocrina.
2. Para casos con compromiso ganglionar sin evidencia de tumor primario (ejm: T0N1, etc.) o carcinoma ductal mamario in situ (ejm: TisN1, etc.), el grado, HER2, RE, RP e información del tumor en el ganglio debe ser usado para asignar un estadío.
3. En casos cuando HER2 es determinado como "equívoco" por ISH (FISH o CISH) usando las guías 2013 ASCO/CAP HER2, la categoría HER2 "negativo" deber ser usada para estadiaje en estadio pronóstico.
4. El valor pronóstico de estos grupos de estadío pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer

de mama a quienes se les ha ofrecido y fueron mayormente tratadas con terapia endocrina y/o terapia sistémica (incluyendo terapia anti-HER2) apropiada.

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO PATOLÓGICO PRONOSTICO

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
TisN0M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1*N0M0 T0N1miM0 T1*N1miM0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T0N1**M0 T1N1**M0 T2N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA

		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
T2N1***M0 T3N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	

				Negativo	IIIC
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIC
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
Cualquier T cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

*T1 incluye T1mi
**N1 incluye N1mi. Tumores T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en el estadio pronóstico como T2N1, T3N1 y T4N1, respectivamente.

Notas:

1. Para casos con compromiso ganglionar sin evidencia de tumor primario (ejm: T0N1, etc.) o carcinoma ductal mamario in situ (ejm: TisN1, etc.), el grado, HER2, RE, RP e información del tumor en el ganglio debe ser usado para asignar un estadio.
2. En casos cuando HER2 es determinado como "equivoco" por ISH (FISH o CISH) usando las guías 2013 ASCO/CAP HER2, la categoría HER2 "negativo" deber ser usada para estadiaje en estadio pronóstico.
3. El valor pronóstico de estos grupos de estadio pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama a quienes se les ha ofrecido y fueron mayormente tratadas con terapia endocrina y/o terapia sistémica (incluyendo terapia anti-HER2) apropiada.

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

ANEXO N° 4

REGÍMENES DE AGENTES MODIFICADORES ÓSEOS (BMAs) EN CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Vía de administración	Frecuencia	Comentarios
Denosumab	120 mg	1, NCCN IA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO	SC	Q4W en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen.	• Indicado para prevención de SREs en pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos • Un estudio demostró la no inferioridad del uso de denosumab vs. ácido zoledrónico. Denosumab retrasó significativamente el tiempo al primer SRE en 18% comparado con ácido zoledrónico (HR: 0.82, IC 95%, 0.71 – 0.95, P < .001 para no inferioridad; P = .01 para superioridad) y el tiempo al primer SRE y subsecuente (P = .001). No se observó diferencias significativas en tiempo a la progresión u OS.
Ácido zoledrónico	4 mg	1, NCCN IA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO	EV	Q3W - Q4W o Q12W, en infusión EV mínimo 15 minutos.	• Tres ensayos (ZOOM, CALGB 70604, OPTIMIZE-2) han comparado la dosis Q4W vs. Q12W. La data de estos estudios mostró que en las pacientes con BC y metástasis ósea, el ácido zoledrónico administrado Q12W no fue inferior a Q4W (no comprometió su eficacia) y tuvieron similares tasas de SREs. • Las GPC NCCN recomiendan una dosis óptima de Q12W.
Ácido pamidrónico	90 mg	1, NCCN IA, ESMO Alta/Fuerte, ASCO	EV	Q3W - Q4W o Q12W en infusión EV mínimo 2 horas.	• Los estudios originales continuaron tratamiento hasta por 24 meses; no obstante, se tiene data limitada sobre continuar más allá de este tiempo. Los ensayos clínicos actuales soportan el uso de bifosfonatos hasta por 2 años.

EV: endovenoso, Q4W: cada 4 semanas; Q12W: cada 12 semanas; SC: subcutáneo; SRE: evento esquelético relacionado; UI: unidades internacionales

Notas: Todos los pacientes deben recibir suplementos con calcio (1200 - 1500 mg) y vitamina D (400 - 800 UI/día) **(IA, ESMO)**

Fuentes:

NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast cancer. Version 3. 2021

Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2020

ANEXO N° 5

REGÍMENES DE TERAPIA SISTÉMICA PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE RH (+)

HER2 negativo y postmenopáusica o premenopáusica recibiendo ablación ovárica o supresión

Regímenes preferidos

Primera línea de tratamiento

- Inhibidor de aromatasa (AI) + CDKi 4/6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib) **(categoría 1)**
- Down-regulator selectivo de receptor de estrógeno (SERDs): fulvestrant **(categoría 1)** [b] +/- AI no esteroideo (anastrozol, letrozol) **(categoría 1)** [b]
- Fulvestrant + CDKi 4/6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib) **(categoría 1)**
- AI no esteroideo (anastrozol 1 mg/día VO, letrozol 2.5 mg/día VO)
- AI esteroideo (exemestano 25 mg/día VO)
- Modulador selectivo de receptor de estrógeno (SERMs) (tamoxifeno 20 mg/día VO o toremifeno 60 mg/día VO)

Regímenes preferidos

Segunda línea y terapia subsecuente

- Fulvestrant + CDKi 4/6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib) **(categoría 1)** si un CDKi 4/6 no fue previamente usado **(categoría 1)** [a]
- Inhibidor PI3K (alpelisib) + fulvestrant para tumores con mutación PIK3CA **(categoría 1)**
- Everolimus + terapia endocrina (exemestano, fulvestrant, tamoxifeno) [a, d]
- AI no esteroideo (anastrozol, letrozol)
- AI esteroideo (exemestano)
- SERDs (fulvestrant 250 - 500 mg IM)
- SERMs (tamoxifeno o toremifeno)

Útiles en ciertas circunstancias

- Abemaciclib [a, c]
- Acetato de megestrol 160 mg/día VO
- Estradiol

Análogos (agonistas) de LHRH

- Goserelina 3.6 mg SC Q4W
- Leuprorelina 3.75 mg IM o SC Q4W
- Triptorelina 3.75 mg IM o SC Q4W

HER2 positivo y postmenopáusica [e,f,g] o premenopáusica recibiendo ablación ovárica o supresión

- AI +/- trastuzumab
- AI +/- lapatinib
- AI +/- lapatinib + trastuzumab
- Fulvestrant +/- trastuzumab
- Tamoxifeno +/- trastuzumab

Notas:

a) Si se tiene progresión de enfermedad cuando se utiliza un CDKi 4/6 o inhibidor PI3K, existe data limitada que soporte el uso una línea adicional de terapia con otro régimen que contiene CDKi 4/6 o inhibidor PI3K. Si se tiene progresión de enfermedad cuando se utiliza un régimen que contiene everolimus, no se tiene data que soporte el uso de una línea adicional de terapia con otro régimen que contiene everolimus.
b) Un estudio (S0226) en mujeres con MBC RH (+) y sin quimioterapia (ChT) previa, terapia biológica o terapia endocrina (ET) para enfermedad metastásica, demostró que la adición de fulvestrant + anastrozol resultó en una prolongación del tiempo a la progresión y OS. Un análisis sugirió que los pacientes sin terapia previa con tamoxifeno y más de 10 años desde el diagnóstico presentaban mayor beneficio. Dos estudios con diseño similar (FACT and SOFEA) demostraron que no hubo mejoría de tiempo a la progresión con la adición de fulvestrant a anastrozol.
c) Indicado luego de la progresión a ET previa y ChT previa en el escenario metastásico.
d) Se puede considerar la combinación de exemestano + everolimus para pacientes que cumplen los criterios de BOLERO-2 (progresión dentro de los 12 meses o a AI no esteroideo).
e) Un biosimilar aprobado por FDA es un sustituto apropiado para trastuzumab.
f) Trastuzumab y hyalorunidasa-oysk inyectable para vía subcutánea (SC) puede ser sustituido por trastuzumab EV. Este tiene diferente dosis y administración comparado con trastuzumab endovenoso (EV). No se debe sustituir trastuzumab y hyalorunidasa-oysk por o con T-DM1 o trastuzumab deruxtecan-nxki.
g) Si el tratamiento fue iniciado con ChT + trastuzumab + pertuzumab y la ChT fue suspendida, la ET puede ser añadida a la combinación de trastuzumab + pertuzumab.

Todas las recomendaciones son **categoría 2A**, a menos se indique lo contrario.

Fuentes:

NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast cancer. Version 3. 2021
Guía de Práctica Clínica de cáncer de mama. INEN. 2013

ANEXO N° 6

REGÍMENES DE TERAPIA SISTÉMICA PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE HER2 (+)

HER2 positivo [a,b,c]	
Primera línea [d]	**Segunda línea, tercera línea y subsecuentes**
Regímenes preferidos	**Segunda línea**
• **Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (categoría 1) [e]** - Pertuzumab 840 mg EV día 1, seguido de 420 mg EV - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días - Docetaxel 75 – 100 mg/m² EV día 1 Ciclo de cada 21 días • **Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel** - Pertuzumab 840 mg EV día 1, seguido de 420 mg EV - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días o Trastuzumab 4 mg/kg día 1, seguido de 2 mg/kg semanal - Paclitaxel 80 mg/m² EV día 1 semanal o Paclitaxel 175 mg/m² día 1 Ciclo de cada 21 días	**Regímenes preferidos** • **Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) (categoría 1)** - T-DM1 3.6 mg/kg EV día 1 Ciclo de cada 21 días **Tercera línea y subsecuentes** **Otros regímenes recomendados** • **Tucatinib + trastuzumab + capecitabina (categoría 1) [f]** - Tucatinib 300 mg VO BID días 1 - 21 - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días - Capecitabina 1000 mg/m² VO BID días 1 - 14 Ciclo de cada 21 días • **Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd) [g]** - T-DXd 5.4 mg/kg EV día 1 Ciclo de cada 21 días • **Trastuzumab + paclitaxel +/- carboplatino [h]** - Carboplatino 6 AUC EV día 1 - Paclitaxel 80 mg/m² EV día 1 semanal o Paclitaxel 175 mg/m² EV día 1 - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días o Trastuzumab 4 mg/kg día 1, seguido de 2 mg/kg semanal Ciclo de cada 21 días • **Trastuzumab + docetaxel [h]**

- Docetaxel 80 - 100 mg/m² EV día 1 cada 21 día o Docetaxel 35 mg/m² EV días 1, 8 y 15 semanal
- Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días o Trastuzumab 4 mg/kg día 1, seguido de 2 mg/kg semanal

Ciclo de cada 21 días

- **Trastuzumab + paclitaxel** [h]
  - Paclitaxel 80 mg/m² EV día 1 semanal o Paclitaxel 175 mg/m² EV día 1 cada 21 días
  - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días o Trastuzumab 4 mg/kg día 1, seguido de 2 mg/kg semanal

  Ciclo de cada 21 días
- **Trastuzumab + vinorelbina** [h]
  - Vinorelbina 25 mg/m² EV día 1 semanal, o Vinorelbina 20 - 35 mg/m² EV días 1 y 8 cada 21 días, o Vinorelbina 25 - 30 mg/m² EV días 1, 8 y 15 cada 28 días.
  - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días o Trastuzumab 4 mg/kg día 1, seguido de 2 mg/kg semanal

  Ciclo de cada 21 días
- **Trastuzumab + capecitabina** [h]
  - Capecitabina 1000 - 1250 mg/m² VO BID días 1 - 14 cada 21 días
  - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días o Trastuzumab 4 mg/kg día 1, seguido de 2 mg/kg semanal

  Ciclo de cada 21 días
- **Lapatinib + capecitabina** [h]
  - Lapatinib 1250 mg VO días 1 - 21

	- Capecitabina 1000 - 1250 mg/m² VO BID días 1 - 14 cada 21 días Ciclo de cada 21 días • **Trastuzumab + lapatinib (sin terapia citotóxica)** [h] - Lapatinib 1000 mg VO diario - Trastuzumab 8 mg/kg EV día 1, seguido de 6 mg/kg día 1 cada 21 días o Trastuzumab 4 mg/kg día 1, seguido de 2 mg/kg semanal Ciclo de cada 21 días • **Neratinib + capecitabina** [h] - Neratinib 240 mg VO días 1 - 21 - Capecitabina 750 mg/m² VO BID días 1 - 14 cada 21 días Ciclo de cada 21 días • **Trastuzumab + otros agentes** [h,i,j] • **Margetuximab-cmkb + ChT** [h] **(capecitabina, eribulina, gemcitabina, o vinorelbina)** - Margetuximab 15 mg/kg EV día 1 + - Capecitabina 1000 mg/m² VO BID días 1 - 14 o - Eribulina 1.4 mg/m² EV días 1 y 8 cada 21 o - Gemcitabina 1000 mg/m² EV días 1 y 8 o - Vinorelbina 25 - 30 mg/m² EV días 1 y 8 Ciclos de cada 21 días

Notas:

a) Un biosimilar aprobado por FDA es un sustituto apropiado para trastuzumab.

b) Trastuzumab y hyalorunidasa-oysk inyectable por vía subcutánea (SC) puede ser sustituido por trastuzumab EV. Este tiene diferente dosis y administración comparado con trastuzumab endovenoso (EV). No se debe sustituir trastuzumab y hyalorunidasa-oysk por o con T-DM1 o T-DXd.

c) Pertuzumab, trastuzumab y hyalorunidasa-zzxf inyectable para vía subcutánea puede sustituirse en cualquier indicación donde se administre la combinación de pertuzumab endovenoso y trastuzumab endovenoso como parte de la terapia sistémica. Pertuzumab, trastuzumab y hyalorunidasa-zzxf inyectable para vía subcutánea tiene diferente dosis e instrucciones de administración comparado con los productos endovenosos.

d) Se recomienda mantenimiento con pertuzumab + trastuzumab luego de alcanzar respuesta con ET concurrente [si es ABC HER2 (+)]
e) Los pacientes previamente tratados con ChT + trastuzumab en ausencia de pertuzumab en el escenario metastásico pueden ser considerados para una línea de terapia incluyendo pertuzumab + trastuzumab en combinación con o sin ChT (como vinorelbina o taxano). Se necesitan más estudios para determinar la estrategia ideal de secuenciamiento con terapia anti-HER2.
f) Indicado para pacientes con MBC HER2 (+) o irresecable, incluyendo pacientes con metástasis cerebral (BM) que han recibido 1 o más líneas de terapia previa anti-HER2 en el escenario metastásico. El régimen puede ser usado como tercera o cuarta línea; el secuenciamiento óptimo para tercera línea no está establecido. Se prefiere en pacientes con progresión sistémica y CNS a T-DM1.
g) Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki está indicado luego de 2 o más líneas de terapia anti-HER2 en el escenario metastásico. Se prefiere en pacientes con metástasis visceral si progresaron a T-DM1. Este agente está contraindicado en pacientes con neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial (ILD).
h) Múltiples líneas de ChT concurrente con terapia anti-HER2 (trastuzumab o TKI) ofrecen beneficio clínico y han sido estudiadas en ensayos fase II o III. La experiencia clínica sugiere beneficio clínico de estos tratamientos; sin embargo, no se tiene data significativa de uso para pacientes previamente tratados con ChT + pertuzumab, T-DM1, T-DXd, o tucatinib/trastuzumab/capecitabina. Por lo tanto, la secuencia óptima o el beneficio real del tratamiento es desconocido.
i) La combinación de trastuzumab con una antraciclina está asociado con una mayor toxicidad cardíaca. Se debe evitar el uso concurrente de trastuzumab y pertuzumab con una antraciclina.
j) Trastuzumab puede ser combinado de forma segura con regímenes monodroga que no contienen antraciclinas.

Todas las recomendaciones son **categoría 2A**, a menos se indique lo contrario.

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast cancer. Version 3. 2021

ANEXO N° 7

REGÍMENES DE TERAPIA SISTÉMICA PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE HER2 (-)

HER2 negativo

Regímenes preferidos

- **Antraciclinas**
  - **Doxorubicina**
    - 60 - 75 mg/m² EV día 1, ciclo cada 21 días o
    - 20 mg/m² EV día 1 semanal
  - **Doxorubicina liposomal**
    - 40 - 50 mg/m² día 1, ciclo cada 28 días
- **Taxanos**
  - **Paclitaxel**
    - 175 mg/m² EV día 1, ciclo cada 21 días o
    - 80 - 90 mg/m² EV día 1 semanal
  - **Docetaxel**
    - 75 - 100 mg/m² EV día 1, ciclo cada 21 días o
    - 35 - 40 mg/m² EV día 1 semanal
- **Antimetabolitos**
  - **Capecitabina**
    - 1000 - 1250 mg/m² VO BID días 1 – 14, ciclo cada 21 días
  - **Gemcitabina**
    - 800 - 1200 mg/m² EV días 1, 8 y 15 ciclo cada 28 días
- **Inhibidores de microtúbulos**
  - **Vinorelbina**

Otros regímenes recomendados [b]

- **Ciclofosfamida**
  - 50 mg VO diario, días 1 - 21

  Ciclo de cada 28 días
- **Docetaxel**
  - 60 - 100 mg/m² EV día 1

  Ciclo de cada 21 días o
  - 35 mg/m² EV semanal por 6 semanas, seguido de 2 semanas de descanso, luego repetir
- **Nab-paclitaxel**
  - 100 o 125 mg/m² EV días 1, 8 y 15

  Ciclo de cada 28 días o
  - 260 mg/m² EV día 1

  Ciclo de cada 21 días
- **Epirubicina**
  - 60 - 90 mg/m² EV día 1 o
  - 20 mg/m² EV día 1 semanal

  Ciclo de cada 21 días
- **Ixabepilona**
  - 40 mg/m² EV día 1

  Ciclo de cada 21 días
- **Sacituzumab govitecan-hziy (para TNBC)** [c]
  - 10 mg/m² EV días 1 y 8

  Ciclo de cada 21 días

Útiles en ciertas circunstancias [b]

- **AC (doxorubicina/ciclofosfamida)**
  - Doxorubicina 60 mg/m² EV día 1
  - Ciclofosfamida 600 mg/m² EV día 1

  Ciclo de cada 21 días
- **EC (epirubicina/ciclofosfamida)**
  - Epirubicina 75 - 90 mg/m² EV día 1
  - Ciclofosfamida 600 mg/m² EV día 1

  Ciclo de cada 21 días
- **Capecitabina/docetaxel**
  - Capecitabina 950 mg/m² VO BID días 1 - 14
  - Docetaxel 75 mg/m² EV día 1

  Ciclo de cada 21 días
- **GT (gemcitabina/paclitaxel)**
  - Gemcitabina 1200 - 1250 mg/m² EV días 1 y 8
  - Paclitaxel 175 mg/m² EV día 1

  Ciclo de cada 21 días
- **Bevacizumab/paclitaxel** [d]
  - Bevacizumab 10 mg/kg EV días 1 y 15
  - Paclitaxel 90 mg/m² EV días 1, 8 y 15

  Ciclo de cada 28 días
- **Combinaciones basadas en platino**
  - **Carboplatino/gemcitabina**
    - Carboplatino 6 AUC día 1 o 2 AUC EV días 1 y 8

- 25 mg/m² EV día 1 semanal o
- 20 – 35 mg/m² EV días 1 y 8, ciclo cada 21 días o
- 25 - 30 mg/m² EV días 1, 8 y 15 ciclo cada 28 días

- **Eribulina**
  - 1.4 mg/m² EV días 1 y 8, ciclo cada 21 días

- **Platinos (para TNBC y mutaciones germinales BRCA 1/2)**
  - **Carboplatino**
    - 6 AUC EV día 1, ciclo cada 21 - 28 días
  - **Cisplatino**
    - 75 mg/m² EV día 1, ciclo cada 21 días
- **Inhibidores PARP (para mutaciones germinales BRCA 1/2)** [a]
  - **Olaparib**
    - 300 mg VO BID diario, ciclo cada 28 días
  - **Talazoparib**
    - 1 mg VO diario, ciclo cada 28 días
- **Atezolizumab + nab-paclitaxel [para tumores PD-L1 (+)]**
  - Atezolizumab 840 mg EV días 1 y 15
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m² EV días 1, 8 y 15

  Ciclo cada 28 días

- Gemcitabina 1000 mg/m² EV días 1 y 8

  Ciclo de cada 21 días
- **Cisplatino/gemcitabina**
  - Cisplatino 60 - 75 mg/m² EV día 1
  - Gemcitabina 1000 - 1200 mg/m² EV días 1 y 8

  Ciclo de cada 21 días
- **Carboplatino/paclitaxel**
  - Carboplatino 6 AUC dia 1 o 2 AUC EV días 1, 8 y 15
  - Paclitaxel 175 - 200 mg/m² EV día 1 o 100 mg/m² dias 1, 8 y 15

  Ciclo de cada 21 días
- **Carboplatino/nab-paclitaxel**
  - Carboplatino 2 AUC EV días 1 y 8
  - Nab-paclitaxel 125 mg/m² EV días 1 y 8

  Ciclo de cada 21 días
- **Cisplatino/paclitaxel**
  - Cisplatino 75 mg/m² EV día 1
  - Paclitaxel 135 mg/m² día 1

  Ciclo de cada 21 días
- **Cisplatino/5-FU**
  - Cisplatino 75 - 100 mg/m² EV día 1
  - 5-FU 1000 mg/m² EV días 1 - 5

  Ciclo de cada 21 días

- **CM (ciclofosfamida/metrotexato)**
  - Ciclofosfamida 50 mg VO diario continuo
  - Metrotexato 2.5 mg BID VO días 1 y 2 semanal
- **CMF (ciclofosfamida/metrotexato/fluorouracilo)**

ANEXO N° 8

REGÍMENES DE TERAPIA DIRIGIDA ADICIONALES Y ASOCIADOS A TEST DE BIOMARCADORES PARA CÁNCER DE MAMA EC IV (M1) O RECURRENTE

Biomarcadores asociados con terapias aprobadas por FDA					
Subtipo de cáncer de mama	**Biomarcador**	**Detección**	**Agentes aprobados por FDA**	**Nivel de evidencia (NCCN)**	**Categoría de preferencia (NCCN)**
Cualquiera [a]	Mutación BRCA1 Mutación BRCA2	Secuenciación de la línea germinal	**Olaparib** [g] - 300 mg VO BID diario, ciclo cada 28 días **Talazoparib** - 1 mg VO diario, ciclo cada 28 días	Categoría 1 Categoría 1	Preferido
RH (+) /HER2 (-) [b]	Mutación PIK3CA	PCR [sangre (biopsia líquida) o bloque de tejido si sangre es negativo], test panel molecular	**Alpelisib + fulvestrant** [d] - Alpelisib 300 mg VO diario, días 1 - 28 + Fulvestrant 500 mg IM días 1 y 15, ciclo de 28 días por 1 ciclo, seguido de: - Alpelisib 300 mg VO diario días 1 - 28 + Fulvestrant 500 mg día 1 Ciclo de cada 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable	Categoría 1	Preferido (segunda línea de tratamiento)
RH (-) /HER2 (-) [c]	Expresión de PD-L1 (Punto de corte para positividad: ≥ 1% en las células inmunes infiltrantes del tumor)	IHC	**Atezolizumab + nab-paclitaxel** - Atezolizumab 840 mg EV días 1 y 15 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² EV días 1, 8 y 15 Ciclo cada 28 días	Categoría 1	Preferido

		- Ciclofosfamida 100 mg/m² VO días 1 – 14 o 600 mg/m² EV día 1 - Metrotexato 40 mg/m² EV días 1 y 8 - 5FU 600 mg/m² EV días 1 y 8 Ciclo de cada 28 días • **5-FU/adriamicina/ciclofosfamida** - 5-FU 500 - 600 mg/m² EV día 1 - Adriamicina 50 mg/m² EV día 1 - Ciclofosfamida 500 mg/m² EV día 1 Ciclo de cada 21 días • **5-FU/epirubicina/ciclofosfamida** - 5-FU 500 - 600 mg/m² EV día 1 - Epirubicina 50 - 100 mg/m² EV día 1 - Ciclofosfamida 500 - 600 mg/m² EV día 1 Ciclo de cada 21 días

Notas:

a) Se recomienda la evaluación de mutaciones germinales BRCA 1/2 en todas las pacientes con MBC o recurrente para identificar candidatos a terapia con inhibidores PARP.
b) Se prefiere terapia con agentes únicos de forma secuencial, pero los regímenes de ChT en combinación pueden ser usados en casos seleccionados (pacientes con alta carga de enfermedad, rápida progresión de enfermedad, crisis visceral o sospecha de crisis visceral).
c) Indicado en pacientes con mTNBC que han recibido al menos 2 terapias previas para enfermedad metastásica.
d) Ensayos clínicos randomizados en MBC han reportado que la adición de bevacizumab a algunos agentes de ChT en primera o segunda línea puede mejorar de manera modesta el tiempo a la progresión y las tasas de respuesta, pero no mejora la OS. El impacto del tiempo a la progresión (TTP) varía entre los agentes de ChT y parece mayor con la combinación de bevacizumab/paclitaxel semanal.

Todas las recomendaciones son **categoría 2A**, a menos se indique lo contrario.

Fuentes:

NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast cancer. Version 3. 2021
Guía de Práctica Clínica de cáncer de mama. INEN. 2013

	Expresión de PD-L1 (Punto de corte para positividad: score CPS ≥ 10)		**Pembrolizumab + quimioterapia** (nab-paclitaxel, paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) **Pembrolizumab + taxano (nab-paclitaxel o paclitaxel)** - Pembrolizumab 200 mg EV día 1, ciclo cada 21 días + - Nab-paclitaxel 100 mg/m² EV días 1, 8 y 15 (ciclo de cada 28 días), o - Paclitaxel 90 mg/m² días 1, 8 y 15 (ciclo cada 28 días), o **Pembrolizumab + gemcitabina y carboplatino** - Pembrolizumab 200 mg EV día 1 - Gemcitabina 1000 mg/m² EV días 1 y 8 - Carboplatino 2AUC EV días 1 y 8 Ciclo cada 21 días	Categoría 1	
Cualquiera	Fusión NTRK	FISH, NGS, PCR (bloque de tejido)	**Larotrectinib** [e] - 100 mg VO BID diario, días 1 - 28 Ciclo cada 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable **Entrectinib** [e] - 600 mg VO diario, días 1 - 28 Ciclo cada 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable	Categoría 2A Categoría 2A	Útil en ciertas circunstancias [e]
Cualquiera	MSI-H/dMMR	IHC, PCR (bloque de tejido)	**Pembrolizumab** [f] - 200 mg EV día 1, cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable, o	Categoría 2A	Útil en ciertas circunstancias [f]

	TMB-H (≥ 10 muts/mb)	NGS	- 400 mg EV día 1, cada 6 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable, o hasta por 24 meses	Categoría 2A	

Notas:

a) Se recomienda evaluación de mutaciones germinales BRCA 1/2 en todos los pacientes con MBC o recurrente para identificar candidatos para terapia con inhibidores PARP. Si bien olaparib y talazoparib están indicados por FDA para enfermedad HER2 (-), NCCN recomienda su uso en cualquier subtipo asociado con una mutación germinal BRCA1 o BRCA2.

b) Para pacientes con cáncer de mama RH (+) /HER2 (-), la evaluación de las mutaciones PIK3CA en el tumor o biopsia líquida para identificar candidatos para alpelisib más fulvestrant. La mutación PIK3CA puede ser evaluada en el tejido del tumor o ctDNA en sangre periférica (biopsia líquida). Si la biopsia líquida es negativa, el test de tejido tumoral está recomendado.

c) Para pacientes con TNBC, la evaluación de la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes del tumor es un biomarcador para identificar candidatos para atezolizumab + nab-paclitaxel.

d) La seguridad de alpelisib en pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 no controlada no ha sido establecida.

e) Larotrectinib y entrectinib están indicados para el tratamiento de tumores sólidos que tienen una fusión NTRK sin una mutación de resistencia adquirida conocida y que no tienen alternativas de tratamiento satisfactorias o que han progresado durante tratamiento.

f) Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos metastásicos o irresecables con MSI-H/dMMR, o tumores con TMB-H que han progresado a una terapia previa y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias. Si existe progresión de enfermedad (PD) con una terapia anti-PD-1/anti-PD-L1, no se tiene data que soporte una línea de terapia adicional con otro anti-PD-1/anti-PD-L1

g) Se tiene una formulación en cápsulas disponible. No obstante, no se debe sustituir las cápsulas por las tabletas debido a diferencias entre las dosis y biodisponibilidad.

Todas las recomendaciones son **categoría 2A**, a menos se indique lo contrario.

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast cancer. Version 3. 2021

ANEXO N° 9
MONITOREO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA EN CÁNCER DE MAMA

Principios de monitoreo en enfermedad metastásica

- Se debe tener presente sobre los síntomas de recurrencia de enfermedad, incluyendo nuevas masas, dolor óseo, dolor torácico, disnea, dolor abdominal, cefalea persistente, entre otros. El riesgo de recurrencia de BC continúa por 15 años y más luego del tratamiento primario. Se recomienda un monitoreo continuo por profesionales de salud expertos en vigilancia de pacientes con BC, incluyendo el examen de mamas irradiadas **(Baja/Moderada, ASCO)**
- El monitoreo de enfermedad metastásica incluye información sobre: síntomas reportados por el paciente, performance status (PS), cambios en el peso corporal, exámenes auxiliares (ejm: hemograma, función hepática, fosfatasa alcalina, calcio), imágenes radiológicas, y marcadores tumorales.

Componentes del monitoreo

- El monitoreo de enfermedad metastásica incluye información periódica sobre: síntomas, examen físico, performance status (PS), cambios en el peso corporal, exámenes auxiliares de rutina (ejm: hemograma, función hepática, fosfatasa alcalina, calcio), estudios de imágenes, y marcadores tumorales.
- NCCN clasifica los resultados del monitoreo como: respuesta/respuesta continua al tratamiento, enfermedad estable, incertidumbre sobre el estado de enfermedad, o progresión de enfermedad
- La frecuencia óptima de monitoreo no está determinada, y está basada en las estrategias de monitoreo utilizadas en los ensayos clínicos. La frecuencia de monitoreo debe tener un balance entre la necesidad de detectar progresión, evitar toxicidad inaceptable, y un inadecuado uso de recursos o costos.
- La reevaluación de enfermedad debe realizarse en pacientes con empeoramiento de signos o síntomas de progresión, independientemente del intervalo de tiempo de los estudios previos.

Definición de progresión de enfermedad

- Los hallazgos que pueden indicar progresión de enfermedad incluyen:
  - Empeoramiento de síntomas como dolor o disnea.
  - Evidencia de empeoramiento o nuevos signos de enfermedad al examen físico.
  - Deterioro de performance status (PS).
  - Pérdida de peso inexplicable.
  - Incremento de fosfatasa alcalina (FA), TGP, TGO, o bilirrubinas.
  - Hipercalcemia.

- Nuevas anormalidades radiológicas o incremento de tamaño de lesiones pre-existentes.
- Nuevas áreas de anormalidad en imágenes funcionales (ejm: gammagrafía ósea, PET/CT).
- Incremento de marcadores tumorales (CEA, CA 15-3, CA 27.4, CA 27.29).

Notas:

- CEA, CA 15-3, CA 27.4 y/o CA 27.29 se pueden utilizar como evaluaciones complementarias para la toma de decisiones sobre terapia en ABC **(Insuficiente/Moderada, ASCO) (Baja/C, SEOM).**
- El incremento de marcadores tumorales también puede observarse en el contexto de una enfermedad que responde al tratamiento. El incremento de los marcadores tumorales solos no debe ser usado para declarar progresión de enfermedad **(Insuficiente/Moderado, ASCO).**
- Los cambios en lesiones óseas a menudo son difíciles de evaluar en radiografía simple o en una gammagrafía ósea. Por lo tanto, los síntomas del paciente y los marcadores tumorales séricos pueden ser más útiles en pacientes con enfermedad metastásica predominante en el hueso.

Uso de criterios objetivos para determinar respuesta/estabilidad/progresión

- Las evaluaciones más precisas de la enfermedad ocurren típicamente cuando los estudios previamente anormales se repiten de forma seriada o regular. En general, se debe utilizar el mismo método de evaluación a lo largo del tiempo (ejemplo: una anormalidad encontrada en la CT de tórax se debe monitorizar con otra CT de tórax)
- Los sistemas de evaluación incluyen RECIST (versión 1.1) y los criterios de WHO.
- Los estudios de imágenes funcionales (gammagrafía ósea, PET/CT) son un desafío para evaluar la respuesta. En el caso de gammagrafía ósea, la enfermedad que responde puede provocar un brote o un aumento de la actividad que puede malinterpretarse como progresión de enfermedad, especialmente en la primera gammagrafía ósea después de iniciar una nueva terapia. Asimismo, no se cuenta con estándares reproducibles, validados y aceptados con el uso de PET/CT para evaluar la actividad de enfermedad.
- El uso de PET/CT durante el seguimiento se puede recomendar solo en casos de hallazgos equívocos o controversiales por imágenes convencionales **(Baja/C, SEOM).**
- Las imágenes de mama son una opción a considerar durante el seguimiento de estos pacientes **(VC, ESMO).**

Intervalos de seguimiento

- La evaluación de la respuesta a la terapia debe realizarse generalmente cada 2 - 4 meses para ET o luego de 2 – 4 ciclos para ChT, dependiendo de la dinámica de la enfermedad, la localización y la extensión de la metástasis, y el tipo de tratamiento. La imagen de una lesión target puede ser suficiente en algunos pacientes. En algunos pacientes, como por ejemplo aquellos con enfermedad indolente, es aceptable un seguimiento menos frecuente. Se debe realizar imágenes adicionales, independientemente de los intervalos planificados, si se sospecha PD o aparecen nuevos síntomas.

Siempre se debe realizar una adecuada evaluación de síntomas y examen físico **(VB, ESMO).**

Intervalos sugeridos para monitoreo en pacientes con enfermedad metastásica (NCCN guidelines) [a]

	Basal previo a una nueva terapia	Quimioterapia (ChT)	Terapia endocrina (ET)	Re-estadiaje si hay sospecha de progresión de enfermedad
Evaluación de síntomas	Sí	Previo a cada ciclo	Cada 1 - 3 meses	Sí
Examen físico	Sí	Previo a cada ciclo	Cada 1 - 3 meses	Sí
Performance status (PS)	Sí	Previo a cada ciclo	Cada 1 - 3 meses	Sí
Peso	Sí	Previo a cada ciclo	Cada 1 - 3 meses	Sí
Pruebas de función hepática, hemograma	Sí	Previo a cada ciclo, si está indicado	Cada 1 - 3 meses	Sí
Tomografía computarizada (CT) tórax/abdomen-pelvis con contraste	Sí	Cada 2 - 4 ciclos	Cada 2 - 6 meses	Sí
Gammagrafía ósea	Sí	Cada 4 - 6 ciclos	Cada 4 - 6 meses	Sí
PET/CT	Si está clínicamente indicado	Si está clínicamente indicado	Si está clínicamente indicado	Si está clínicamente indicado
Marcadores tumorales	Si está clínicamente indicado	Si está clínicamente indicado	Si está clínicamente indicado	Si está clínicamente indicado

[a] La frecuencia puede ser reducida en pacientes que alcanzan enfermedad estable a largo plazo.

Fuentes:

NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer. Version 3. 2021. Principles of monitoring metastatic disease
Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women with Metastatic Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline

ANEXO N° 10

FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

FORMATO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS TITULARES DE REGISTRO SANITARIO Y DEL CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO

CONFIDENCIAL

Nº Notificación de la empresa	Nº Notificación del CENAFyT

A. DATOS DEL PACIENTE

Código de identificación del paciente (*)	Edad(*)	Sexo(*)	Peso(Kg)	Diagnóstico Principal o CIE 10
		☐ F ☐ M		

B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS

Marcar con "X" si la notificación corresponde a :

☐ Reacción adversa ☐ Error de medicación ☐ Problema de calidad ☐ Otro(Especifique)

Describir la reacción adversa (*)

Fecha de inicio de RAM (*):: ___/___/____
Fecha final de RAM ___/___/____

Gravedad de la RAM(Marcar con X)

☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave

Solo para RAM grave(Marcar con X)

☐ Muerte Fecha ___/___/____
☐ Puso en grave riesgo la vida del paciente
☐ Produjo o prolongó hospitalización
☐ Produjo discapacidad/incapacidad
☐ Produjo anomalía congénita

Desenlace (Marcar con X)

☐ Recuperado ☐ Recuperado con secuela
☐ No recuperado ☐ Mortal ☐ Desconocido

Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (indicar fechas):

Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas pre-existentes, patologías concomitantes(ejemplo Alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática,etc)

C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACEUTICO(S) SOSPECHOSO(S) (En el caso de productos biológicos es necesario registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)

Nombre comercial y genérico (*)	Fabricante y país(*)	Lote	Dosis/ Frecuencia (*)	Vía de Adm.(*)	Fecha inicio (*)	Fecha final (*)	Motivo de prescripción o CIE 10

Suspensión (Marcar con X)	Si	No	No aplica	Reexposición (Marcar con X)	Si	No	No aplica
(1)¿Desapareció la reacción adversa a suspender el medicamento u otro producto farmacéutico?				(1)¿Reapareció la reacción adversa al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmaceutico?			
(2)¿Desaparecio la reacción adversa al disminuir la dosis?				(2)¿El paciente ha presentado anteriormente la reacción adversa al medicamento u otro producto farmaceutico?			

El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa ☐ Si ☐ No Especifique.

En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: Nº Registro Sanitario: Fecha de vencimiento ___/___/___

D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACEUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ULTIMOS MESES (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)

Nombre comercial y genérico	Dosis/ Frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción

E. DATOS DEL NOTIFICADOR

Fecha de recepción por el titular de R.S. ___/___/____	Fuente de información de la reacción adversa: ☐ Espontáneo ☐ Estudio ☐ Literatura ☐ Otro (Especificar):	Nombre , correo electrónico y teléfono del Responsable de FCVG
Fecha de notificación al CENAFyT ___/___/____	Persona que notifica la reacción adversa(*) ☐ Profesional de salud(Especifique): ☐ Usuario ☐ Otro(Especifique):	Evaluación de causalidad por parte del Responsable de FCVG
Tipo de notificación: ☐ Inicial ☐ Seguimiento Nº..... ☐ Final	Procedencia de la reacción adversa: ☐ Hospitalario ☐ Extrahospitalario Provincia/Departamento:	La persona que notifica también comunicó al CENAFyT ☐ Si ☐ No ☐ Desconocido

Los campos (*) son obligatorios

Correo electrónico: farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe

ANEXO N° 11
FICHA DE REGISTRO DE INCIDENTES Y EVENTOS ADVERSOS

PERÚ | Ministerio de Salud

FICHA DE REGISTRO DE INCIDENTES, EVENTOS ADVERSOS Y EVENTOS CENTINELAS

N° DE FICHA

FECHA DE NOTIFICACIÓN	
CODIGO RENIPRESS DEL ESTABLECIMIENTO	
NOMBRE DEL ESTABLECMIENTO DE SALUD	
MICRORED DE SALUD	
RED DE SALUD	
DIRESA/GERESA/DIRIS	

A.DATOS GENERALES DEL PACIENTE

N° DE HISTORIA CLINICA	
TIPO DE SEGURO	
SEXO DEL PACIENTE	
EDAD	
DIAGNOSTICO PRINCIPAL (CIE10)	
DIAGNOSTICO PRINCIPAL	

B.UBICACIÓN ACTUAL DEL PACIENTE

UPSS/SERVICIO	

C.SEVERIDAD (MARCAR CON UNA "X" SEGÚN CORRESPONDA)

INCIDENTE* ☐ EVENTO ADVERSO** ☐ EVENTO CENTINELA*** ☐

* Es una circunstancia que podria haber ocasionado un daño innecesario a un paciente
** Daño involuntario al paciente por un acto de comisión o de omisión, no por la enfermedad o el transtorno de fondo del paciente
*** Es un evento adverso que produce la muerte, lesión física/psicológica grave o la pérdida permanente e importante de una función.

D.DESCRIPCIÓN DEL INCIDENTE / EVENTO ADVERSO

FECHA DEL INCIDENTE / EVENTO ADVERSO	
HORA APROX. DEL INCIDENTE / EVENTO ADVERSO	
CATEGORIA	
TIPO	

BREVE DESCRIPCIÓN DEL INCIDENTE/EVENTO ADVERSO

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70:7-30. Available at: doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8
2. GLOBOCAN 2018. Incidence and mortality by breast cancer. International Agency for Research on Cancer 2018. Available at: https://gco.iarc.fr/
3. Payet E, Pérez P, Poquioma E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012. Volumen V. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Available at: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf
4. Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Special Article. Annals of Oncology 0;1-27, 2019. Available at: doi:10.1093/annonc/mdz173
5. Plan Nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017-2021 (RM N° 442-2017/MINSA). Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Cáncer – Lima. 2017. Available at: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS 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;24(9):2206-2223.
7. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. A review. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):288-300. Available at: doi: 10.1001/jama.2018.19323
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Version 3. 2021 - March 29, 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
9. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)†. Ann Oncol (2020). Available at: doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
10. NICE guidelines. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidance. Advanced breast cancer overview. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/breast-cancer
11. ASCO. American Society of Oncology. Breast Cancer. 2020. Available at: https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer
12. López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gregori JG, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):31-45. Available at: doi: 10.1007/s12094-018-02010-w
13. Guía de Práctica Clínica de cáncer de mama. Resolución Jefatural N° 650-2013-J/INEN. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Lima, Perú. Available at: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_MAMA.pdf
14. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology. 2020 Aug;77(2):181-185. Available at: doi: 10.1111/his.14091
15. Guiu S, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. Annals of Oncology 2102; 23:2997-3006. Available from: doi:10.1093/annonc/mds586
16. Giuliano A, Hortobagyi G, et al. Breast Cancer Staging System: AJCC cancer staging manual. Eighth Edition. The American College of Surgeons (ACS). Chicago, Illinois. 2017
17. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016
18. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016.

Breast 2017; 31: 46–50.

19. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, et al. Contemporary outcomes of Metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. Eur J Cancer. 2020;96:17-24
20. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. Eur J Cancer. 2018; 96:17-24
21. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, et al. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. Breast Cancer Res Treat 2018; 167(2): 579–590.
22. Holzel D, Eckel R, Bauerfeind I et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. J Cancer Res Clin Oncol 2017; 143(9): 1701–1712.
23. Cardoso F, Cataliotti L, Costa A et al. European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units. Eur J Cancer 2017; 72: 244–250
24. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer. 1994 Jul 1;74(1 Suppl):416-23. Available at: doi: 10.1002/cncr.2820741329.
25. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open 2017; 1(6): e000142.
26. Donohoe KJ, Cohen EJ, Giammarile F, et al. Appropriate Use Criteria for Bone Scintigraphy in Prostate and Breast Cancer: Summary and Excerpts. J Nucl Med. 2017; 58(4):14N-17N. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373397/
27. Iagaru A, Minamimoto R. Nuclear Medicine Imaging Techniques for Detection of Skeletal Metastases in Breast Cancer. PET Clin. 2018; 13(3):383-393. Available at: doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.002.
28. Cox Ch, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. J Am Coll Surg. 2008 Jul;207(1):57-61. Available at: doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.01.017
29. Poodt IG, Vugts G, Schipper RJ, et al. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis. Ann Surg Oncol. 2018 May;25(5):1329-1339. Available at: doi: 10.1245/s10434-018-6358-0
30. Arslan C, Sari E, Aksoy S, et al. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. Expert Opin Ther Targets. 2011 Jan;15(1):21-30. Available at: doi: 10.1517/14656566.2011.537260
31. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, et al. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. Oncologist. 2010;15(11):1164-8. Available at: doi: 10.1634/theoncologist.2010-0059
32. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. Virchows Arch. 2011 Jul;459(1):1-10. Available at: doi: 10.1007/s00428-011-1097-7
33. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. Clin Cancer Res. 2011 Apr 1;17(7):2055-64. Available at: doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1920
34. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1380-8. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00135-7
35. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stag

IV breast cancer (TBCRC 013). Journal of Clinical Oncology. Volume 34. Issue 15 suppl. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006

36. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(11):3141-3149. Available at: doi: 10.1245/s10434-018-6494-6
37. ECOG ACRIN. Surgery and radiation do not extend survival in newly diagnosed metastatic breast cancer. ASCO 2020 Plenary Features E2108 Results. NCT01242800. Early Surgery or Standard Palliative Therapy in Treating Patients With Stage IV Breast Cancer. Available at: https://ecog-acrin.org/news-and-info/press-releases/surgery-and-radiation-did-not-extend-survival-in-newly-diagnosed-metastatic-breast-cancer
38. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2013 Jun;14(7):663-70. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(13)70174-8
39. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs. Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients with Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jan 3;317(1):48-58. Available at: doi: 10.1001/jama.2016.19425
40. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women with Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017 Jul 1;3(7):906-912. Available at: doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316.
41. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer. 2000 Mar 1; 88(5): 1082-90. Available at: doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1082::aid-cncr20>3.0.co;2-z
42. Stopeck AT, Lipton A, Body J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec 10;28(35):5132-9. Available at: doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101
43. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. Annu Rev Med. 2011; 62: 233–247. Available at: doi: 10.1146/annurev-med-070909-182917
44. Yang J, Nie J, Xuelei M, Wei Y, Peng Y, Wei X. Targeting PI3K in cancer: mechanism and advances in clinical trials. Molecular Cancer. Feb 19, 2019; 18:26. Available at: doi: 10.1186/s12943-019-0954-x
45. Ellis M, Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. Cancer Discov. 2013 Jan;3(1):27-34. Available at: doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0462
46. Ding W, Li Z, Wang C, et al. The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer. A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 May;97(20): e10746. Available at: doi: 10.1097/MD.0000000000010746
47. Li J, Fu Fangmeng F, Yu L, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Breast Cancer Res Treat. 2020 May;97(20): e10746. Available from: doi: 10.1097/MD.0000000000010746
48. Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. Lancet 2020; 395: 817–27. Available at: 10.1016/S0140-6736(20)30165-3
49. Park YH, Kim TY, Kim GM, et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GNRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). J Clin Oncol 2019; 37: 1007. Available at: doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1007

50. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 17; 375(20):1925-1936. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1607303
51. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Research and Treatment, 2019, 74, 719–29. Available at: doi:10.1007/s10549-018-05125-4
52. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1609709
53. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdy155
54. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
55. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):307-316. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1903765
56. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017; 35:3638-3646. Available at: doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155
57. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4530-5. Available at: doi: 10.1200/JCO.2008.21.1136
58. Robertson JF, O Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Res Treat. 2012 Nov;136(2):503-11. Available at: doi: 10.1007/s10549-012-2192-4
59. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3781-7. Available at: doi: 10.1200/JCO.2015.61.5831
60. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4594-600. Available at: doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415
61. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1): djt337. Available at: doi: 10.1093/jnci/djt337
62. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3
63. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1919-25. Available at: doi: 10.1200/JCO.2011.38.1095
64. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus

exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10):989-98. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(13)70322-X

65. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012 Aug 2;3607(5):435-44. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1201622
66. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1226-1234. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1811714
67. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clin Breast Cancer. 2009 Feb;9(1):39-44. Available at: doi: 10.3816/CBC.2009.n.007
68. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. J Clin Oncol 1991;9:1283-1297. Available at: doi: 10.1200/JCO.1991.9.7.1283
69. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30):4883-90. Available at: doi: 10.1200/JCO.2007.14.4659
70. Turner NC, Ro J, André F, et at. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Engl J Med 2015; 373:209-219. Available at: 10.1056/NEJMoa1505270
71. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 425–39. Available at: doi: 10.1016/ S1470-2045(15)00613-0
72. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. Available at: doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909
73. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) +/- ribociclib (RIB). Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1911149
74. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. Available at: doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585
75. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Sep 29;6(1):116-124. Available at: doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
76. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1052-6. Available at: doi: 10.1200/JCO.2005.04.1053
77. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer:

results from EFECT. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1664-70. Available at: doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822

78. Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase α-selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study. J Clin Oncol 2018; 36:1291-9. Available at: doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107
79. Andre F, Ciruelos EM, Rubovsky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1813904
80. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Overall survival (OS) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC). Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. Available at: doi: 10.1016/annonc/annonc325
81. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI). Cancer Res 2010; 70(24 Supplement): Abstract: S1-6. Available at: doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708
82. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):520-9. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1109653
83. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR (+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther. 2013 Oct;30(10):870-84. Available at: doi: 10.1007/s12325-013-0060-1
84. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 Oct 1;4(10):1367-1374. Available at: doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2262
85. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2318-27. Available at: doi: 10.1016/s0959-8049(03)00630-0
86. Thürlimann B, Robertson JF, Nabholtz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2310-7. Available at: doi: 10.1016/s0959-8049(03)00602-6
87. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR +/HER2 - Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2017 Sep 1;23(17):5218-5224. Available at: doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754.
88. DeLaurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Interim results from the full population of the phase 3b CompLEEment-1 study of ribociclib (RIBO) plus letrozole (LET) in the treatment of HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 1041-1041. Available at: doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1041
89. Park YH, Kim TY, Kim GM, et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GNRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 1007-1007. Available at: doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1007
90. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Abstract GS2-07: Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL)

combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; December 10-14. Available at: doi: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS2-07

91. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 1007-1007. Available at: doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1007
92. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al: Alpelisib + fulvestrant in patients with *PIK3CA*-mutated hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor + aromatase inhibitor: BYLieve study results. ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract 1006. Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 1006-1006. Available at: doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006
93. Albanell J, Martinez MT, Ramos-Vásquez M, et al; GEIMAC and CANCER TRIAL IRELAND. GEICAM/2014-12 (FLIPPER) study: First analysis from a randomized phase II trial of fulvestrant (F)/palbociclib (P) versus (vs.) F/placebo (PL) as first-line therapy in postmenopausal women with HR (Hormone Receptor) +/HER2– endocrine sensitive advanced breast cancer (ABC). Presented at: 2020 European Society of Medical Oncology Virtual Congress; September 19-21, 2020; Virtual. Abstract LBA19
94. Baselga J, Cortés J, Kim SB. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. CLEOPATRA trial. N Engl J Med. 2012 Jan 12; 366(2): 109-19. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1113216
95. Swain S, Baselga J, Kim S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastasic Breast Cancer. CLEOPATRA study. N Engl J Med 2015; 372: 724-734. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1413513
96. Swain S, Miles D, Kim S, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020. Published Online. March 12, 2020. Available at: doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0
97. Food and Drug Administration. FDA approves breast cancer treatment that can be administered at home by health care professional. June 29, 2020. Available at: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-breast-cancer-treatment-can-be-administered-home-health-care-professional
98. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):766-773. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdz061.
99. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansina (T-DM1) (+/-) pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxano (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC. Primary results from the MARIANNE study. ASCO Meeting Abstracts 2015; 33:507. Available at: https://ascopubs.org/toc/jco/33/28_suppl
100. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. EMILIA study group. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1209124
101. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):689-99. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0
102. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of

physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2017. Published online May 16, 2017. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3

103. Murthy R, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. HER2CLIMB trial. N Engl J Med, February 13, 2020; 382: 597-609. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1914609
104. FDA Approves First New Drug Under International Collaboration, A Treatment Option for Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. April 17, 2020. Available at: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-new-drug-under-international-collaboration-treatment-option-patients-her2
105. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. DESTINY-Breast01 trial. N Engl J Med 2020; 382:610-621. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1914510
106. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2-positive-breast-cancer
107. Geyer Ch, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006 Dec 28;355(26):2733-43. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa064320
108. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist. 2010;15(9):924-34. Available at: doi: 10.1634/theoncologist.2009-0181
109. Baselga J, Gelmon K, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1138-44. Available at: doi: 10.1200/JCO.2009.24.2024
110. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol. 2019 May 1;37(13):1081-1089. Available at: doi: 10.1200/JCO.18.01511
111. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 1002-1002. Available at: doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1002
112. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5529-37. Available at: doi: 10.1200/JCO.2008.20.6847
113. Huober J, Fasching PA, Petruzelka L, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Available at: Breast. 2012 Feb;21(1):27-33. Available at: doi: 10.1016/j.breast.2011.07.006
114. Johnston S, Pippen J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5538-46. Available at: doi: 10.1200/JCO.2009.23.3734
115. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line Trastuzumab Plus an

Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2018 Oct 1;36(28):2826-2835. Available at: doi: 10.1200/JCO.2017.76.7863

116. Gradishar WJ, Hegg R, Im SA, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl (May 20, 2017) 1004-1004. Available at: doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1004
117. Rugo HS, Im SA, Shaw Wright GL, et al. SOPHIA primary analysis. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1000. Presented June 4, 2019. Available at: https://ascopost.com/issues/july-10-2019/sophia-trial/
118. Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Phase 3 SOPHIA study of Margetuximab + chemotherapy vs trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. Presented at 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2019; San Antonio, TX. Abstract GS1-02. Available at: http://www.hoparx.org/summaries-of-allied-organization-meetings/highlights-from-the-2019-san-antonio-breast-cancer-symposium
119. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
120. Emens LA, Cruz C, Paul Eder J, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. JAMA Oncol. 2019 Jan 1;5(1):74-82. Available at: doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4224
121. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 1003-1003. Available at: doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003
122. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. IMpassion130: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. Available at: doi: 10.1016/annonc/annonc325
123. Stovgaard ES, Dyhl-Polk A, Roslind A, et al. PD-L1 expression in breast cancer: expression in subtypes and prognostic significance: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):571–84. Available at: doi: 10.1007/s10549-019-05130-1.
124. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380:741-751. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1814213
125. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. Available at: doi: 10.1016/annonc/annonc325
126. Miles D, Andre F, Gligorov J, et al. IMpassion131: Phase III Study Comparing 1L Atezolizumab with Paclitaxel vs. Placebo with Paclitaxel in Treatment-Naive Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC). Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v74-v108. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdx365
127. Miles D, Gligorov J, Andre F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer

(mTNBC). Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. Available at: doi: 10.1016/annonc/annonc325

128. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2020; 396: 1817–28. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
129. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003372. Available at: doi: 10.1002/14651858.CD003372.pub2.
130. Giarratano T, Frezzini S, Zanocco M, et al. Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. Breast J. 2020 Jul;26(7):1296-1301. Available at: doi: 10.1111/tbj.13711.
131. Stockler MR, Wilcken NJ, Coates AS. Chemotherapy for Advanced Breast Cancer – How Long Should it Continue? Breast Cancer Res Treat 81, 49–52 (2003). Available at: doi: 10.1023/A:1026316806601
132. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2144-9. Available at: doi: 10.1200/JCO.2010.31.5374
133. Claessens AK, Bos ME, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: The Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Breast Cancer Res Treat. 2018 Nov;172(2):413-423. Available at: doi: 10.1007/s10549-018-4906-8
134. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Nov 15;19(22):4216-23. Available at: doi: 10.1200/JCO.2001.19.22.4216
135. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1642-9. Available at: doi: 10.1200/JCO.2007.11.6699
136. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2010 Feb;36(1):69-74. Available at: doi: 10.1016/j.ctrv.2009.10.006
137. Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. Am J Clin Oncol. 1991 Feb;14(1):38-44. Available at: doi: 10.1097/00000421-199102000-00009
138. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. J Clin Oncol 2000; 18:2385-2394. Available at: doi: 10.1200/JCO.2000.18.12.2385
139. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004 Mar;15(3):440-9. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdh097
140. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2004 Mar;40(4):536-42. Available at: doi: 10.1016/j.ejca.2003.11.007
141. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide,

methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2001 Sep;12(9):1247-54. Available at: doi: 10.1023/a:1012281104865

142. Cortes J, O'Shaughnessy JA, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6
143. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):594-601. Available at: doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892
144. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. Clin Breast Cancer. 2019 Apr;19(2):e306-e318. Available at: doi: 10.1016/j.clbc.2018.12.004
145. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol. 1995 Oct;13(10):2567-74. Available at: doi: 10.1200/JCO.1995.13.10.2567
146. Abraxane® for injectable suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension). Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021660s045lbl.pdf
147. Roché H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. J Clin Oncol. 2007 Aug 10;25(23):3415-20. Available at: doi: 10.1200/JCO.2006.09.7535
148. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33): 5210-7. Available at: doi: 10.1200/JCO.2007.12.6557
149. Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol. 2007 Aug 10;25(23):3407-14. Available at: doi: 10.1200/JCO.2006.09.3849
150. O'Shaughnessy JA, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol. 2002 Jun 15;20(12):2812-23. Available at: doi: 10.1200/JCO.2002.09.002
151. O'Shaughnessy JA, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer
152. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1763-1770. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdy201
153. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007 Dec 27;357(26):2666-76. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa072113
154. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1252-60. Available at: doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982
155. O'Shaughnessy JA, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment fo

patients with metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15): Abstract 1005. Available at: https://ascopubs.org/jco/meeting

156. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 1;29(34):4498-504. Available at: doi: 10.1200/JCO.2010.33.9101
157. Umanzor G, Rugo HS, Barrios FJ, et al. Oral paclitaxel with encequidar (OPE): The first orally administered paclitaxel shown to be superior to IV paclitaxel on confirmed response and survival with less neuropathy: a phase 3 clinical study in metastatic breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, held December 10-14, 2019. Abstract GS6-01
158. Umanzor G, Rugo HS, Barrios FJ, et al. Oral Paclitaxel and Encequidar (oPac+E) versus IV paclitaxel (IVPac) in the treatment of metastatic breast cancer (mBC) patients (Study KX-ORAX-001): progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) updates. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, held December 8-11, 2020. Abstract PD1-08
159. Rugo HS, Umanzor G, Barrios FJ, et al. Lower rates of neuropathy with Oral Paclitaxel and Encequidar (oPac+E) compared to IV Paclitaxel (IVPac) in treatment of metastatic breast cancer (mBC): Study KX-ORAX-001. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020. Abstract PS13-06
160. O'Shaughnessy J, Piccart M, Schwartzberg LS, et al. CONTESSA: A multinational, multicenter, randomized, phase III registration study of tesetaxel plus a reduced dose of capecitabine in patients (pts) with HER2-, hormone receptor + (HR+) locally advanced or metastatic breast cancer (LA/MBC) who have previously received a taxane. Abstracts: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2019; San Antonio, Texas. Available at: doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS1107
161. Schwartzberg LS, Vidal GA. Targeting PIK3CA Alterations in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2eNegative Advanced Breast Cancer: New Therapeutic Approaches and Practical Considerations. Clin Breast Cancer. 2020 Aug;20(4): e439-e449. Available at: doi: 10.1016/j.clbc.2020.02.002
162. Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1360–72. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30450-3
163. Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18(7):904-916. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5
164. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):87-100. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30688-5
165. Dent S, Cortés J, Im YH, et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):197-207. Available at: doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.596
166. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer Res. 2006 Aug 15;66(16):8297-308. Available at: doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503
167. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Performance of prediction models for BRCA mutation

carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Apr;18(4):1084-91. Available at: doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1090

168. Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: A phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (Olaparib Expanded). Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 1002-1002. Available at: doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1002
169. Robson ME, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):523-533. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1706450
170. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2019 Apr 1;30(4):558-566. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdz012
171. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):753-763. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1802905
172. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib in germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from randomized phase 3 EMBRACA trial. AACR virtual annual meeting; 27-28 April, 2020. Abstract CT071
173. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 May;24(5):628-637. Available at: doi: 10.1038/s41591-018-0009-7
174. Diéras V, Han HS, Kaufman B, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. Published Online August 27, 2020. Available at: doi: 10.1016/ S1470-2045(20)30447-2
175. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018 December; 15(12): 731–747. Available at: doi: 10.1038/s41571-018-0113-0
176. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22; 378(8): 731-739. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1714448
177. Drilon A, Siena S, Ou SH I, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multi-Targeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib (RXDX-101): Combined Results from Two Phase 1 Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discovery, 2017; 7(4), 400–409. Available at: doi:10.1158/2159-8290.cd-16-1237
178. Kim I, Sanchez K, McArthur HL, et al. Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: Present and Future. Curr Breast Cancer Rep 11, 259–271 (2019). Available at: doi: 10.1007/s12609-019-00345-z
179. Alva AS, Mangat PK, Garret-Mayer E, et al. Pembrolizumab in Patients with Metastatic Breast Cancer with High Tumor Mutational Burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 1014-1014. Available at: doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014
180. FDA. Pembrolizumab (KEYTRUDA) for injection, for intravenous use. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf
181. Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. Ann Transl Med. 2018 May; 6(9):163. Available at: doi: 10.21037/atm.2018.04.35
182. Bowman KM, Kumthekar P. Medical management of brain metastases and leptomeningeal

disease in patients with breast carcinoma. Future Oncology, 2018, 14(4), 391-407. Available at: doi: 10.2217/fon-2017-0255

183. Kabraji S, Ni J, Lin N, et al. Drug Resistance in HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases: Blame the Barrier or the Brain? Clin Cancer Res, 2018; 24(8); 1795–804. Available at: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3351
184. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on Disease Management for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2014 Jul 1;32(19), 2100–2108. Available at: doi:10.1200/jco.2013.54.0955
185. Lin N. Abstract ES3-3: Systemic therapy for breast cancer brain metastases. Program and abstracts of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Published February 2019. Abstract ES3-3. Available at: doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-ES3-3
186. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14(1): 64-71. Available at: doi: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1
187. Okines A, Irfan T, Khabra K, et al. Development and responses of brain metastases during treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2 positive advanced breast cancer: A single institution experience. Breast J. 2018 May; 24(3) :253-259. Available at: doi: 10.1111/tbj.12906
188. Fabi A, Alesini D, Valle E, et al. T-DM1 and brain metastases: Clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. Breast. 2018 Oct; 41 :137-143. Available at: doi: 10.1016/j.breast.2018.07.004
189. Laakmann E, Müller V, Schmidt M, et al. Systemic Treatment Options for HER2-Positive Breast Cancer Patients with Brain Metastases beyond Trastuzumab: A Literature Review. Breast Care (Basel). 2017; 12(3): 168-171. Available at: doi: 10.1159/000467387
190. Anders C, Lee Rhun E, Bachelot, et al. A phase II study of abemaciclib in patients (pts) with brain metastases (BM) secondary to HR+, HER2- metastatic breast cancer (MBC). Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 1017-1017. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1017
191. Lauko A, Thapa B, Venur VA, et al. Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018 Aug 18;18(10):70. Available at: doi: 10.1007/s11910-018-0877-8
192. O'Rourke K. Breast Cancer Brain Metastases: New Initial Therapy Options. Medscape. September 17, 2019. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/917894
193. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. Ann Oncol. 2017;28 Suppl 4:iv84-iv99.
194. NCCN guidelines. Central Nervous System Cancers. Version 3.2020 – September 11, 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
195. Le Rhun E, Preusser M, van den Bent M, et al. How we treat patients with leptomeningeal metastases. ESMO Open. 2019;4(Suppl 2):e000507.
196. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, et al. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. J Clin Oncol. 1987 Oct;5(10):1655-62. Available at: doi: 10.1200/JCO.1987.5.10.1655
197. Zagouri F, Sergentanis TN, Bartsch R, et al. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. Breast Cancer Res Treat 139, 13–22 (2013). Available at: doi: 10.1007/s10549-013-2525-y
198. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD, et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate f

central nervous system metastases. J Neurooncol. 2006 Jul;78(3):255-60. Available at: doi: 10.1007/s11060-005-9044-6

199. Stackievicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. Isr Med Assoc J. 2010 May;12(5):290-5. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929083/
200. Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. JNCI Cancer Spect 2018;2(2):pky018. Available at: doi: 10.1093/jncics/pky018
201. Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med 2018; 378:2311-2320. Available at: doi: 10.1056/NEJMra1707939
202. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Fulvestrant and male breast cancer: a case series. Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):265-6. Available at: doi: 10.1093/annonc/mds597
203. Olson Jr JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol. 2000 Jul;7(6):411-5. Available at: doi: 10.1007/s10434-000-0411-4.
204. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. Oncology. 2006;71(5-6):456-9. Available at: doi: 10.1159/000107111
205. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem MV, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. Eur Radiol. 2003 Sep;13(9):2128-32. Available at: doi: 10.1007/s00330-002-1674-x
206. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, et al. Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. Breast J. 1999 Jul;5(4):230-234. Available at: doi: 10.1046/j.1524-4741.1999.99004.x
207. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists joint review. J Clin Oncol. 2018;36(16):1631-1641. Available at: doi: 10.1200/JCO.2017.76.8671
208. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3483-9. Available at: doi: 10.1200/JCO.2014.56.2561
209. Janni WJ, Yab TC, Hayes DF, et al: Clinical utility of repeated circulating tumor cell enumeration as early treatment monitoring tool in metastatic breast cancer: A global pooled analysis with individual patient data. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS4-08. Presented December 11, 2020. Available at: https://ascopost.com/issues/december-25-2020/ctc-enumeration-predicts-survival-early-in-treatment-of-metastatic-breast-cancer/
210. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66. Available at: doi: 10.1038/s41572-019-0111-2
211. Rugo HS, Loi S, Adams S, et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): post-hoc analysis of IMpassion130. Ann Oncol. 2019;30(suppl_5): v851-v934.
212. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. Journal of Clinical Oncology. March 26, 2021. Available at: doi: 10.1200/JCO.20.02977
213. Hyland C, Varghese F, Yau C, et al. Use of 18F-FDG PET/CT as an Initial Staging Procedure for Stage II–III Breast Cancer: A Multicenter Value Analysis. Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 18 Issue 11 | November 2020. Available at: doi: 10.6004/jnccn.2020.7598
214. Jacene, H, DiPiro P, Bellon J, et al. Discrepancy between FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT in the staging of patients with inflammatory breast cancer: implications for treatment planning. Breast Cancer Res Treat 2020; 181, 383–390. Available at: doi: 10.1007/s10549-020-05631-4

215. van Uden D, Prins M, Siesling S, et al. E.[18F] FDG PET/CT in the staging of inflammatory breast cancer: A systematic review, Critical Reviews in Oncology/Hematology 2020; 151,102943,ISSN 1040-8428. Available at: doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102943
216. Aguiar P, Pinheiro L, Mota R, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Acta Cirúrgica Brasileira 2012; 27 (12): 912-918. Available at: doi: 10.1590/S0102-86502012001200014
217. Aksoy S, Sevinc A, Unal M, et al. Management of the axilla with sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Medicine 2020; 99:49. Available at: doi: 10.1097/MD.0000000000023538
218. Arjunan R, Ramamani T, Ramachandra C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy - an Indian Perspective. Indian J Surg Oncol. 2020 Jun;11(2):242-247. Available at: doi: 10.1007/s13193-020-01035-4
219. Sato A, Sakai T, Iwase T, Kano F, Kimura K, Ogiya A et al. Altered lymphatic drainage patterns in re-operative sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. Radiat Oncol. 2019 Sep 2; 14(1):159. Available at: doi: 10.1186/s13014-019-1367-0