

Guía de Práctica Clínica

Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama

Código	Revisión	Fecha de Aprobación
GA.DC.G.54	00	08 – 05 - 18
GA.DC.G.54	01	04 – 06 – 18
GA.DC.G.54	02	11 – 06 – 18
GA.DC.G.54	03	22 – 11 – 18
GA.DC.G.54	04	13 – 12 – 19
GA.DC.G.54	05	25 – 05 – 20
GA.DC.G.54	06	14 – 07- 23
GA.DC.G.54	07	29 – 11- 23
GA.DC.G.54	08	06 – 09 – 24

Referenciar como: Auna. Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama con preferencias institucionales. 2023.

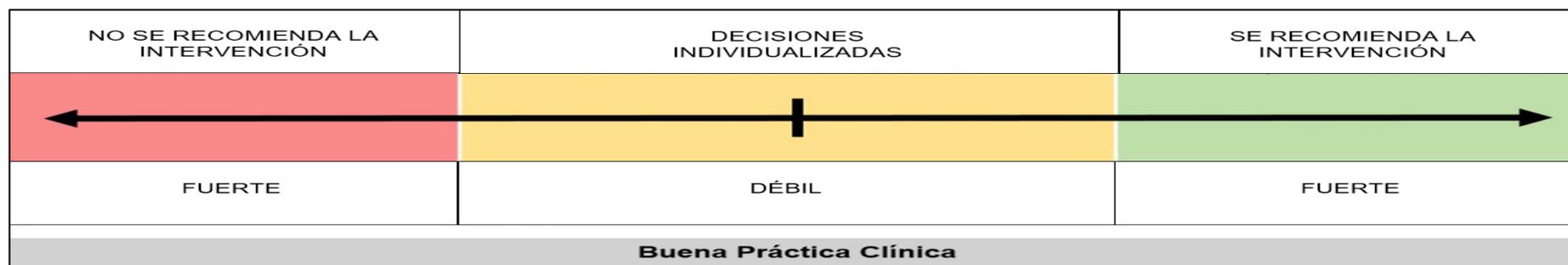
GRUPO ELABORADOR DE GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA CON PREFERENCIAS INSTITUCIONALES	
NOMBRE COMPLETO	ESPECIALIDAD Y FUNCIÓN
Dr. Henry Gómez Moreno	Oncología Médica. Líder del tumor board de mama. Red de Clínicas Auna.
Dra. Silvia Neciosup Delgado	Oncología Médica. Red de Clínicas Auna.
Dra. Zaida Morante Cruz	Oncología Médica. Red de Clínicas Auna.
Dr. Bruno Muñante Luna	Oncología Médica. Red de Clínicas Auna.
Dra. Pamela Rebaza Vásquez	Cirugía Oncológica. Red de Clínicas Auna
Dra. Jeannette Consuelo Marchena Arias	Ginecología y obstetricia. Unidad de Medicina Reproductiva, Red de Clínicas Auna.
Dr. Bernardo Vizcarra LDG	Radioncología. Red de Clínicas Auna.
Dr. Cristihan Rau Vargas	Radioncología. Red de Clínicas Auna.
Dra. Joseana Ayala Moreno	Radioncología. Red de Clínicas Auna.
Dr. Pedro Tapia Puente Arnao	Radiología. Red de Clínicas Auna.
Dr. Patrick Pilkington Woll	Medicina Nuclear. Red de Clínicas Auna.
Dr. Richard Dyer Velarde-Alvarez	Anatomía Patológica. Red de Clínicas Auna.
Dr. Franco Doimi García	Patología Oncológica. Red de Clínicas Auna
Dra. Pamela Mora Alférez	Genética. Red de Clínicas Auna.
Dra. Karina Aliaga Llerena	Oncología médica. Jefa de la Unidad de Guías de Práctica Clínica. Red de Clínicas Auna.
Dra. Fátima Muro Cieza	Oncología médica. Coordinadora de la Unidad de Guías de Práctica Clínica. Red de Clínicas Auna.
Dr. Fradis Gil Olivares	Auditoría médica. Metodólogo de la Unidad de Guías de Práctica Clínica. Red de Clínicas Auna.
Dra. Laura Pérez Tazzo	Auditoría médica. Metodólogo de la Unidad de Guías de Práctica Clínica. Red de Clínicas Auna.

METODOLOGÍA ADOPCIÓN

Fuerza de las recomendaciones

La fuerza de la recomendación nos indica con qué frecuencia se va a usar la recomendación en la práctica asistencial. Existen cuatro factores fundamentales que influyen en la fuerza de las recomendaciones según GRADE: el balance entre los beneficios y riesgos, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes y, finalmente, disponibilidad de la tecnología.

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte	Cuando los beneficios de una intervención claramente superan los eventos adversos. Se recomienda la intervención en todos o en casi todos los pacientes. Cuando los eventos adversos de una intervención claramente superan los beneficios. No se recomienda la intervención en todos o en casi todos los pacientes.
Débil	Cuando la diferencia entre los beneficios de una intervención y los eventos adversos es menos clara por evidencia de baja calidad, preferencias de los pacientes o accesibilidad a la tecnología. Se sugiere o no se sugiere hacerlo en algunos pacientes.
Punto de buena práctica	Práctica aceptada, basada en la experiencia clínica del GEG** y/o obtención de evidencia a través de una búsqueda no sistemática.



Fuente: Modificado de The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Manual GRADE, versión en español. 2017.

**GEG: Grupo elaborador de la Guía

Características de las GPC

N	Guía de Práctica Clínica (GPC)	Región de Origen	Graduación de la Evidencia	Metodología	Alcance de la GPC
1	NCCN. Breast Cancer. 2023	Internacional	NCCN Consensus	Basada en un consenso de expertos	Manejo del cáncer de mama
2	St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021	Europa	Europa	Basada en un consenso de expertos	Manejo del cáncer de mama temprano
3	ESMO. Breast cancer guidelines. 2021	Europa	PHSGS system	Basada en evidencias	Manejo del cáncer de mama
4	ASCO. Breast Cancer guidelines: 2022	USA	Guidelines Into Decision Support methodology	Basada en evidencias	Manejo del cáncer de mama

*Adicionalmente, se revisó el documento “Guía de Práctica clínica para el diagnóstico estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de pacientes con cáncer de mama luminal A y B, Estadio Clínico I y II (Versión extensa y versión usuaria final) aprobado con Resolución Jefatural N° 270-2022-J-INEN.

Selección de GPC según herramienta AGREE II

N	GPC	Alc.	Particip.	Rigor metod.	Claridad	Aplicab.	Indep. Edit.	Recomendación Global
1	ESMO	74%	53%	64%	82%	68%	54%	Recomendada
2	ASCO	86%	82%	60%	83%	59%	54%	Recomendada con modificaciones
3	St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021	86%	92%	72%	88%	62%	72%	Recomendada
4	NCCN	53%	69%	35%	67%	13%	54%	Recomendada con modificaciones

TABLA DE RECOMENDACIONES MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA CON PREFERENCIAS INSTITUCIONALES

N°	RECOMENDACIONES	Fuerza y Dirección de Recomendación*	Referencia
DIAGNÓSTICO			
Biopsia			
1	Se recomienda que el reporte de biopsia percutánea guiada por imágenes incluya: Procedimiento (tipo de biopsia) Lateralidad Ubicación del tumor Tipo histológico Grado histológico (según el score histológico de Nottingham, que incluye: diferenciación glandular/tubular, pleomorfismo nuclear, índice mitótico) Carcinoma ductal in situ (determinar su presencia o no, incluyendo: patrón de arquitectura, grado nuclear, necrosis) Invasión linfovascular Microcalcificaciones	FUERTE	(1)
2	Se recomienda que el reporte patológico incluya la presencia/ausencia de carcinoma ductal in situ, el tipo histológico y el grado.	FUERTE	(1)
Biomarcadores			
3	Se recomienda analizar los siguientes biomarcadores por inmunohistoquímica: Receptor de estrógeno (RE) Receptor de progesterona (RP) Ki-67	FUERTE	(2-4)
4	Se recomienda evaluar el estatus del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) mediante inmunohistoquímica, y FISH (Fluorescence in situ hybridization) o equivalentes en caso de HER2 dudoso.	FUERTE	(2-4)
5	Se recomienda emplear el score Allred o el score H para cuantificar los hallazgos inmunohistoquímicos del RE y del RP.	FUERTE	(2-4)
6	Se sugiere realizar la cuantificación de los linfocitos intratumorales (TILs), la cual tiene valor pronóstico predictivo.	DÉBIL	(5,6)

Inmunohistoquímica (IHQ) y pruebas moleculares en sobreexpresión de HER2			
7	<p>Se recomienda considerar cáncer de mama HER2 positivo cuando:</p> <p>El resultado de la IHQ para HER2 es 3+ El FISH presenta un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 con ≥ 4.0 señales HER2 por célula El resultado de la IHQ para HER2 es 2+ y el ratio HER2/CEP17 es < 2.0 con ≥ 6.0 señales HER2 por célula</p>	FUERTE	(7-9)
8	<p>Se recomienda considerar cáncer de mama HER2 negativo cuando:</p> <p>El resultado de la IHQ para HER2 es 0 ó 1+ El FISH presenta un ratio HER2/CEP17 < 2.0 con < 4.0 señales HER2 por célula El resultado de la IHQ para HER2 es 2+ y el ratio HER2/CEP17 es ≥ 2.0 con < 4.0 señales HER2 por célula El resultado de la IHQ para HER2 es 2+ y el ratio HER2/CEP17 es < 2.0 con ≥ 4.0 y < 6.0 señales HER2 por célula</p>	FUERTE	(7-9)
9	<p>Si el resultado de la evaluación del HER2 por IHQ es 2+ (se considera equívoco) se recomienda confirmar mediante FISH o equivalente en el mismo espécimen, o realizar una nueva evaluación para HER2 (en un nuevo espécimen) que incluya IHQ, FISH o equivalente.</p>	FUERTE	(7-9)
10	<p>Si el resultado inicial del HER2 en la biopsia core es negativo, se recomienda realizar un nuevo examen para HER2 en la pieza quirúrgica si se presenta alguno de los siguientes hallazgos:</p> <p>Tumor grado 3 El componente tumoral invasivo en la biopsia core es pequeño La pieza quirúrgica contiene carcinoma de alto grado que es morfológicamente distinto de aquel de la biopsia core El resultado del HER2 en la biopsia core es equívoco luego de realizar tanto la IHQ como el FISH Existen dudas respecto al procesamiento correcto de la muestra de biopsia core</p>	FUERTE	(7-9)
11	<p>Si el resultado inicial en la biopsia core fue HER2 negativo, no se recomienda realizar un nuevo test para HER2 en la pieza quirúrgica si se presentan los siguientes hallazgos histopatológicos:</p> <p>Carcinoma grado 1 de los siguientes tipos: Carcinoma ductal o lobulillar infiltrante, RE y RP positivos Patrón tubular (90% puro como mínimo) Patrón mucinoso (90% puro como mínimo) Patrón cribiforme (90% puro como mínimo)</p>	FUERTE	(7-9)

	Carcinoma adenoide quístico (90% puro) y frecuentemente triple negativo		
12	<p>Si el resultado inicial en la biopsia core fue HER2 positivo, se recomienda realizar un nuevo test para HER2 en la pieza quirúrgica si se presentan los siguientes hallazgos histopatológicos:</p> <p>Carcinoma grado 1 de los siguientes tipos: Carcinoma ductal o lobulillar infiltrante, RE y RP positivos Patrón tubular (90% puro como mínimo) Patrón mucinoso (90% puro como mínimo) Patrón cribiforme (90% puro como mínimo) Carcinoma adenoide quístico (90% puro) y frecuentemente triple negativo</p>	FUERTE	(7–9)
Imágenes			
13	En mujeres con sospecha de cáncer de mama, se recomienda mamografía y en pacientes con mamas densas o menores de 30 años, se recomienda mamografía con tomosíntesis.	FUERTE	(10,11)
14	En mujeres con sospecha de cáncer de mama, se recomienda ecografía mamaria de acuerdo a criterio clínico (Ej. adenopatía axilar).	FUERTE	(12–14)
15	En mujeres < 40 años con masa palpable en mama, se recomienda ecografía mamaria y de acuerdo a los hallazgos realizar mamografía.	FUERTE	(12–14)
16	La RMN de mama como método diagnóstico, solo se recomienda ante la presencia de secreción sospechosa por el pezón o cuando la mamografía y la ecografía no son concluyentes.	FUERTE	(15,16)
17	<p>En pacientes con cáncer de mama probable y/o confirmado se recomienda tomografía (TEM) de tórax, abdomen y pelvis con contraste en alguno de estos escenarios:</p> <p>Presencia de signos, síntomas o valores de laboratorio (elevación de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia) que sugieran la presencia de enfermedad metastásica. Adenopatías axilares clínicamente positivas. Tumores grandes (≥ 5 cm). Histología Triple negativo, HER2 o luminal de alto riesgo</p>	FUERTE	(17,18)
18	En cáncer de mama avanzado (localmente avanzado y metastásico) con sospecha de metástasis cerebral se sugiere realizar resonancia magnética (RM) cerebral.	DÉBIL	(19)

Plataforma Genómica			
19	<p>Se recomienda el uso de Oncotype Dx en pacientes con cáncer de mama invasivo temprano con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con las siguientes características:</p> <p>Mayor de 18 años que esté de acuerdo con la realización de la prueba. Receptores hormonales positivos (estrógeno o progesterona, o ambos) de acuerdo a lo establecido por el colegio americano de patólogos ($\geq 1\%$). Receptores hormonales positivos pT1b (>0.5 cm a 1 cm) y grado histológico 2 o 3, grado nuclear alto o invasión linfovascular. pT1c o pT2 Ganglios negativos o enfermedad ganglionar micrometastásica. Premenopausicas – menores de 50 años (Sin ganglio comprometidos) Postmenopáusicas (Ganglios positivos 1 – 3)</p>	FUERTE	(20–22)
20	<p>En pacientes > 70 años con indicación de quimioterapia evaluar la posibilidad de interconsulta a geriatría (considerando la posibilidad de quimioterapia en caso de un resultado de riesgo)</p>	BPC	-
21	<p>En pacientes que no acepten el tratamiento con quimioterapia en caso de contar con un resultado de alto riesgo, no supeditar el inicio del tratamiento hormonal al resultado de la plataforma genómica</p>	BPC	-
Consulta Genética			
22	<p>Se recomienda consulta genética en pacientes con cáncer de mama invasivo de cualquier edad con cualquiera de los siguientes criterios:</p> <p>Con al menos un familiar con diagnóstico de cáncer de ovario, páncreas, próstata metastásico, mama ≤ 50 años o próstata de alto grado (score de gleason ≥ 7) o al menos 2 familiares con cáncer de mama a cualquier edad.</p> <p>Cáncer de mama en pacientes ≤ 50 años. Cáncer de mama triple negativo Segundo cáncer de mama primario. Cáncer de mama lobulares Ascendencia judía Ashkenazi.</p>	FUERTE	(23,24)
23	<p>Considerar la consulta genética para la evaluación de la presencia de variantes patogénicas/probablemente patogénicas, pronósticas y/o predictivas para el manejo integral del paciente con cáncer de mama.</p>	BPC	-

Fertilidad & Cáncer de mama			
24	Todos los oncólogos deben estar preparados para informar sobre infertilidad como un riesgo potencial secundario al tratamiento. Esta discusión debe tener lugar lo antes posible una vez que se realiza un diagnóstico de cáncer y puede ocurrir simultáneamente con la estadificación y la formulación de un plan de tratamiento.	FUERTE	(25)
25	En pacientes premenopáusicas mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama y paridad insatisfecha se debe ofrecer consejería de fertilidad en la Unidad de Medicina Reproductiva desde el ingreso a la institución. Los menores de 18 años deben tener consentimiento de sus tutores. La consejería debe incluir una discusión sobre el deseo familiar actual o futuro del paciente, su salud y pronóstico, el impacto potencial de la enfermedad y/o el tratamiento anticancerígeno propuesto en su fertilidad y función gonadal, posibilidades de concepción futura, resultados del embarazo y descendencia, así como la necesidad de contar con métodos anticonceptivos eficaces en el contexto del tratamiento del cáncer sistémico.	FUERTE	(26)
26	Las pacientes potenciales candidatas a preservación de fertilidad deben discutirse en Tumor Board de Mama o en Junta Médica, considerando los siguientes factores: edad, estadio de la enfermedad, biología del tumor, pronóstico, plan de tratamiento, comorbilidades y expectativa de recolección ovocitaria.	BPC	-
27	En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano/localmente avanzado con indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante donde sea factible retrasar el inicio de quimioterapia por más de dos semanas, realizar estimulación, recolección y posterior vitrificación de los ovocitos.	FUERTE	(27)
28	En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano/localmente avanzado con indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante donde no sea factible retrasar el inicio de quimioterapia por más de dos semanas, se sugiere preservación del tejido ovárico.	DEBIL	(27)
29	En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano/localmente avanzado con indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante donde no sea factible retrasar el inicio de quimioterapia por más	BPC	-

	de dos semanas, se sugiere iniciar el tratamiento sistémico y realizar estimulación (el día 1 - 3 post quimioterapia), recolección y posterior vitrificación de los ovocitos (el día 17 post quimioterapia), este procedimiento se debe realizar previa junta médica.		
30	En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama operadas, se puede posponer el inicio del tratamiento sistémico adyuvante hasta un máximo de dos ciclos menstruales (2 meses) para realizar estimulación, recolección y posterior vitrificación de los ovocitos; previa reunión multidisciplinaria individualizando su riesgo biológico.	FUERTE	(28)
31	Se debe ofrecer el uso concomitante de análogos de GnRH con quimioterapia (neo)adyuvante para reducir el riesgo de falla ovárica prematura. El uso concomitante de GnRH durante la quimioterapia no reemplaza los métodos establecidos de preservación de la fertilidad, que todavía debería ofrecerse a todas las pacientes premenopáusicas.	FUERTE	(29,30)
32	En pacientes con cáncer de mama temprano y/o localmente avanzado HER-2 positivo/ Triple negativo con ovocitos vitrificados, se debe esperar al menos un año luego de terminado el tratamiento sistémico adyuvante para cumplir el deseo genésico.	FUERTE	(31-33)
33	En pacientes con cáncer de mama temprano/ localmente avanzado HER-2 negativo receptores hormonales positivo en tratamiento hormonal endocrino durante más de 18 meses y deseen quedar embarazadas, se recomienda realizar una junta médica multidisciplinaria que evalúe el riesgo de interrumpir el tratamiento por lo menos 06 meses antes de iniciar el embarazo.	FUERTE	(34)
Estadaje			
34	Se recomienda ecografía de mama y axila como parte del estadaje inicial, para la identificación de enfermedad multifocal y de adenopatías axilares metastásicas	FUERTE	(12-14)
35	En cáncer de mama avanzado (localmente avanzado y metastásico), no realizar TC de cerebro en forma rutinaria para pacientes asintomáticas.	BPC	-

36	<p>Se recomienda RMN de mama bilateral en los siguientes casos:</p> <p>Si existe discrepancia en relación a la extensión de la enfermedad con respecto al examen clínico, la mamografía y la ecografía.</p> <p>Para definir la extensión a nivel local y la presencia de enfermedad multifocal o multicéntrica.</p> <p>Si la densidad de la mama impide una evaluación mamográfica precisa.</p> <p>En pacientes con carcinoma lobulillar invasivo pobremente definido en la mamografía, ecografía o el examen físico.</p> <p>Para una evaluación detallada del tamaño tumoral si se considera realizar cirugía conservadora.</p> <p>Para descartar enfermedad contralateral al momento del diagnóstico.</p>	FUERTE	(15,16)
37	<p>Se recomienda el uso de PET/CT en situaciones en las que los estudios de estadiaje estándar son equívocos o no concluyentes, especialmente en el escenario de enfermedad localmente avanzada o metastásica. (Ver anexo sobre indicaciones para el uso de PET-CT)</p>	FUERTE	(35–37)
38	<p>El PET-CT no está indicado para completar el estadiaje de enfermedad en estadio clínico I, II o III operable (T3N1).</p>	FUERTE	(35–37)
MANEJO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU			
38	<p>En pacientes con carcinoma ductal in situ, se recomienda cirugía conservadora seguida de radioterapia total adyuvante con o sin boost como una opción de manejo.</p>	FUERTE	
39	<p>En pacientes con carcinoma ductal in situ, se recomienda cirugía conservadora seguida de radioterapia parcial a la mama (APBI) como una opción de manejo</p>	FUERTE	
40	<p>En pacientes > 50 años con carcinoma ductal in situ, se recomienda cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, si cumple los siguientes criterios: detectado por tamizaje, grado histológico bajo o intermedio, tamaño < 2 cm, márgenes negativos > 3mm.</p>	FUERTE	
41	<p>En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria a la mama como técnica de APBI, se recomienda radioterapia externa complementaria, si cumple los siguientes criterios: no detectado por tamizaje, grado histológico alto, tamaño > 2 cm, márgenes negativos < 3 mm.</p>	FUERTE	
42	<p>En pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora, se recomienda márgenes de resección quirúrgica mínimo de 2 mm.</p>	FUERTE	
43	<p>En pacientes con carcinoma ductal in situ, se recomienda mastectomía con o sin biopsia de ganglio centinela como una opción de manejo.</p>	FUERTE	
44	<p>En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas, se recomienda Tamoxifeno por 5 años como una opción de manejo.</p>	FUERTE	
45	<p>En pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos operadas (posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo), se recomienda Inhibidor de aromatasa como una opción de manejo.</p>	FUERTE	

MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO			
46	En pacientes con cáncer de mama localizado, se recomienda resección quirúrgica con estadiaje axilar quirúrgico	FUERTE	(38–41)
47	En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a cirugía conservadora, se recomienda márgenes de resección quirúrgica “no ink on tumor” tanto en componente infiltrante como en componente in situ asociado al infiltrante.	FUERTE	(38–41)
48	En pacientes con cáncer de mama localizada axila clínicamente negativa se recomienda biopsia del ganglio centinela para la estadificación ganglionar axilar	FUERTE	(38–41)
49	En pacientes con cáncer de mama localizado axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela negativo, no se recomienda disección radical de axila.	FUERTE	(38–41)
50	En pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) localizado, se recomienda resección quirúrgica de la tumoración o región afectada	FUERTE	(38–41)
MANEJO SISTÉMICO (ADYUVANCIA) DEL CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO			
Manejo sistémico (adyuvancia) del cáncer de mama localizado HER-2 negativo receptores hormonales positivo			
51	En pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo receptores hormonales positivo T1ab N0 se recomienda terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa por un periodo de hasta 05 años como una opción de manejo en postmenopausia?	FUERTE	(42)
52	En pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo receptores hormonales positivo T1ab N0 se recomienda terapia adyuvante con tamoxifeno por un periodo de hasta 05 años como una opción de manejo en premenopausia?	FUERTE	(42)
53	En pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo receptores hormonales positivo T1ab N0 en terapia con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa se recomienda terapia de supresión ovárica sobre todo en pacientes que requieran quimioterapia, menores de 40 años, grado intermedio o alto (puntaje de recurrencia 16-25)	FUERTE	(42)
54	En pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo receptores hormonales positivo con tumor T2 N0 se recomienda terapia endocrina adyuvante extendida por un periodo de hasta 10 años como una opción de manejo	FUERTE	(42)
55	En pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo receptores hormonales positivo con tumor T2 N0 con terapia endocrina adyuvante extendida por un periodo de hasta 10 años se recomienda terapia de supresión ovárica sobre todo en pacientes que requieran quimioterapia, menores de 40 años, grado intermedio o alto (puntaje de recurrencia 16-25)	FUERTE	(42)
56	En pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo receptores hormonales positivo con tumor T2 N1-3 se recomienda terapia endocrina adyuvante extendida por un periodo de hasta 10 años como una opción de manejo	FUERTE	(42)

57	En pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo receptores hormonales positivo con tumor T2 N1-3 con terapia endocrina adyuvante extendida por un periodo de hasta 10 años se recomienda terapia de supresión ovárica	FUERTE	(42)
Manejo sistémico (adyuvancia) del cáncer de mama localizado HER-2 positivo			
58	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica con tumor < 0.5 cm y pN1mi, se recomienda quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab	FUERTE	(43–48)
59	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica con tumor de 0.6 a 1 cm, se recomienda quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab	FUERTE	(43–48)
60	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica con tumor > 1 cm o cualquier tumor con al menos pN1, se recomienda quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab,	FUERTE	(43–48)
61	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica con \geq pN1, se recomienda quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab	FUERTE	(43–48)
62	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica se sugiere tratamiento adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab.	FUERTE	(43–48)
63	<p>En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica se recomienda tratamiento adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo</p> <p>*En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo temprano post operadas sin o con compromiso de 1 a 3 ganglios, se recomienda Trastuzumab + QT (por 6 ciclos) + Trastuzumab por 11 ciclos como adyuvancia. (Preferencia Institucional)</p> <p>*En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo temprano post operadas y con hallazgos de compromiso ganglionar (> 4 ganglios), se recomienda Pertuzumab + Trastuzumab + QT (por 6 ciclos) + Pertuzumab + Trastuzumab por 11 ciclos (Preferencia Institucional)</p>	FUERTE	(43–48)
64	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado (EC I o II) sometidas a resección quirúrgica y contraindicación a quimioterapia con antraciclinas, se recomienda Docetaxel/Ciclofosfamida/Trastuzumab como una opción de manejo	FUERTE	(43–48)
65	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado (pT1, N0) sometidas a resección quirúrgica se recomienda quimioterapia adyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo.	FUERTE	(43–48)

Manejo Adyuvante del Cáncer de Mama Localizado triple negativo (TNBC)			
66	En pacientes TNBC localizado postcirugía y sin compromiso ganglionar (T <1 cm) se sugiere quimioterapia adyuvante con radioterapia.	DÉBIL	(49,50)
67	En pacientes TNBC localizado postcirugía y con compromiso ganglionar (T >1 cm) se recomienda quimioterapia adyuvante con radioterapia.	FUERTE	(49,50)
MANEJO DE RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO			
68	En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con mastectomía, con ganglios axilares negativos, tumor < 5 cm y márgenes > 1 mm y sin factores de recurrencia de alto riesgo (tumores centrales/mediales o tumores ≥2 cm con <10 ganglios axilares extirpados y al menos uno de los siguientes: grado 3, receptores hormonales negativo o invasión linfovascular), no se recomienda radioterapia	FUERTE	(51–56)
69	En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con estadiaje axilar quirúrgico y tumor > 5 cm, ganglios axilares negativos y márgenes positivos, se recomienda radioterapia a parrilla costal con o sin irradiación axilar, infraclavicular, supraclavicular y considerar irradiar la mama interna	FUERTE	(51–56)
70	En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con ganglios positivos (1 - 3 ganglios) por biopsia de ganglio centinela, se recomienda radioterapia a toda la mama, lecho axilar de riesgo y supraclavicular y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores > 2 cm ubicados en cuadrantes internos.	FUERTE	(51–56)
71	En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con ganglios positivos (> 4 ganglios), se recomienda radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores > 2 cm ubicados en cuadrantes internos.	FUERTE	(51–56)
72	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica se recomienda radioterapia a toda la mama a dosis convencionales, hipofraccionamiento moderado c/s boost adicional/ integrado.	FUERTE	(51–56)
MANEJO SISTÉMICO (NEOADYUVANTE) DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO			
Manejo Neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzado HER-2 positivo			
73	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (> cT2 y/o > cN1), se recomienda tratamiento neoadyuvante basado en el bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino como una opción de manejo.	FUERTE	(57–60)

	*Neoadyuvancia con Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia por 4 ciclos en pacientes con cáncer de mama temprano (tumor > o = a 3cm o con compromiso de ganglios) (Preferencia Institucional)		
74	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, se recomienda tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo	FUERTE	(57-60)
75	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, se recomienda tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo.	FUERTE	(57-60)
76	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, se sugiere tratamiento neoadyuvante con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel/Trastuzumab con o sin Pertuzumab como una opción de manejo luego de discusión por junta médica	DÉBIL	(57-60)
77	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, se sugiere tratamiento neoadyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida/Trastuzumab como una opción de manejo.	DÉBIL	(57-60)
78	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado no candidatos a dosis intensas de Antraciclinas o Docetaxel o adultos mayores con mal estado funcional, se sugiere tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo.	DÉBIL	(57-60)
Manejo Neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzado triple negativo			
79	En pacientes TNBC localmente avanzado se recomienda terapia neoadyuvante con quimioterapia como una opción de manejo	FUERTE	(61,62)
80	En pacientes TNBC de alto riesgo (estadio II-III) localmente avanzado se recomienda terapia neoadyuvante con pembrolizumab semanalmente	DÉBIL	(63)
MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO			
81	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ($\leq T3$ y $N1$), expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínica y radiológica completa se recomienda disección selectiva de axila o biopsia de ganglio centinela con resección de >3 ganglios.	FUERTE	(64-66)
82	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ($>cT3$ y/o $N>1$) expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínica y radiológica parcial o completa, se recomienda mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II.	FUERTE	(64-66)
83	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y compromiso axilar clínico o radiológico (cN+) previo al tratamiento neoadyuvante, se recomienda disección radical de axila independiente de la respuesta alcanzada post quimioterapia neoadyuvante.	FUERTE	(64-66)

84	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con biopsia de ganglio centinela positivo posterior a la neoadyuvancia (ypN+) y células aisladas, se recomienda disección radical de axila.	FUERTE	(64–66)
85	En pacientes TNBC localmente avanzado postneoadyuvancia que tiene criterios de resecabilidad se recomienda resección quirúrgica	FUERTE	(67–69)
MANEJO SISTÉMICO (ADYUVANCIA) DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO			
Manejo sistémico (adyuvancia) del cáncer de mama localmente avanzado HER-2 negativo receptores hormonales positivos			
86	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo negativo receptores hormonales positivo estadio III se recomienda quimioterapia seguido de terapia endocrina extendida con supresión ovárica	FUERTE	(42)
Manejo sistémico (adyuvancia) del cáncer de mama localmente avanzado HER-2 Positivo (Enfermedad residual)			
87	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que alcancen respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante con Trastuzumab/Pertuzumab y quimioterapia se recomienda completar 14 ciclos con Trastuzumab (Preferencia Institucional)	FUERTE	(70–72)
88	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, con enfermedad residual posterior al tratamiento neoadyuvante se recomienda completar 14 ciclos con Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). (Preferencia Institucional)	FUERTE	(70–72)
89	En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, receptores hormonales positivos con enfermedad residual posterior a neoadyuvancia se sugiere continuar tratamiento extendido con neratinib, luego de Trastuzumab.	DÉBIL	(70–72)
MANEJO DE RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO			
Manejo de radioterapia del cáncer de mama localmente avanzado HER-2 Positivo			
90	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante y resección quirúrgica, se recomienda radioterapia a la pared torácica, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y regiones de riesgo en el lecho axilar.	FUERTE	(73–77)
91	En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado expuestos a quimioterapia neoadyuvante seguido de resección quirúrgica, se recomienda radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, cadena mamaria interna y regiones de riesgo en el lecho con o sin boost.	FUERTE	(73–77)

Manejo de Radioterapia de cáncer de mama localmente avanzado triple negativo			
92	En pacientes TNBC localmente avanzado post resección quirúrgica con respuesta patológica completa y que hayan recibido pembrolizumab previo a la cirugía se recomienda radioterapia y continuar con pembrolizumab	FUERTE	(73–77)
93	En pacientes TNBC localmente avanzado post resección quirúrgica con respuesta patológica completa se recomienda radioterapia y vigilancia.	FUERTE	(73–77)
94	En pacientes TNBC localmente avanzado post resección quirúrgica con respuesta patológica completa con mutación gBRCA se recomienda radioterapia y olaparib	FUERTE	(73–77)
95	En pacientes TNBC localmente avanzado post resección quirúrgica con enfermedad residual se recomienda radioterapia y capecitabina	FUERTE	(73–77)
96	En pacientes TNBC localmente avanzado postneoadyuvancia que no tiene criterios de resecabilidad se recomienda radioterapia con o sin quimioterapia	FUERTE	(73–77)
MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA AVANZADO CON RECURRENCIA LOCAL			
97	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y compromiso axilar, se recomienda mastectomía total o cirugía conservadora y disección radical de axila	FUERTE	(78–82)
98	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y axila negativa, se recomienda mastectomía con reestadiaje axilar.	FUERTE	(78–82)
99	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local y axila negativa, se sugiere cirugía conservadora con reestadiaje axilar.	DÉBIL	(78–82)
100	En pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía (mastectomía o cirugía conservadora) y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia regional axilar, se recomienda disección radical de axila o exéresis de recurrencia con o sin radioterapia.	FUERTE	(78–82)
101	En pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía con disección radical de axila y radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local, se recomienda resección quirúrgica de ser técnicamente posible o terapia sistémica para lograr una respuesta local y luego evaluar la posibilidad de resección	FUERTE	(78–82)
102	En pacientes con cáncer de mama con enfermedad oligometastásica, se sugiere manejo local de las metástasis con cirugía o radiocirugía	DÉBIL	(78–82)
103	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente con respuesta al tratamiento o enfermedad estable, se sugiere resección del tumor primario	DÉBIL	(78–82)

MANEJO DE RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA AVANZADO (RECURRENTE O METASTÁSICO)			
104	En pacientes con cáncer de mama operadas no expuestas a radioterapia adyuvante que presenten recurrencia local o ganglionar aislada (axilar, supraclavicular, infraclavicular o cadena mamaria interna), se recomienda radioterapia c/s resección quirúrgica como una opción de manejo	FUERTE	(83–85)
105	En pacientes con cáncer de mama operadas que recibieron radioterapia adyuvante locoregional previo a la operación y que presenten recurrencia local o ganglionar aislada (axilar, supraclavicular, infraclavicular o cadena mamaria interna), se sugiere radioterapia c/s resección quirúrgica como una opción de manejo	DÉBIL	(83–85)
MANEJO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA AVANZADO (RECURRENTE O METASTÁSICO)			
Manejo sistémico del cáncer de mama avanzado HER-2 negativo receptores hormonales positivo			
106	En pacientes premenopaúsicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo, se recomienda ablación o supresión ovárica más terapia endocrina como una opción de manejo.	FUERTE	(86–91)
107	En pacientes premenopaúsicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, que no deseen o no toleren supresión ovárica, se recomienda Tamoxifeno como una opción de manejo.	FUERTE	(86–91)
108	En pacientes premenopaúsicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas o con más de 1 año sin exposición a terapia endocrina, se recomienda supresión ovárica con Ribociclib asociado a terapia endocrina. (Preferencia Institucional)	FUERTE	(86–91)
109	En pacientes posmenopaúsicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, se recomienda Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo	FUERTE	(86–91)
110	En pacientes posmenopaúsicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin enfermedad visceral y no expuesta a terapia endocrina, se recomienda Fulvestrant como una opción de manejo	FUERTE	(86–91)
111	En pacientes posmenopaúsicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin enfermedad visceral y no expuesta a terapia endocrina, se recomienda primera línea de tratamiento con Ribociclib/Fulvestrant como una opción de manejo.	FUERTE	(86–91)

112	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no expuestas a terapia endocrina, se recomienda Ribociclib/Letrozol como una opción de manejo. (Preferencia Institucional)	FUERTE	(86–91)
113	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, se recomienda Inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano) como una opción de manejo	FUERTE	(86–91)
114	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, se recomienda Ribociclib/Fulvestrant como una opción de manejo. (Preferencia Institucional)	FUERTE	(86–91)
115	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos HER2 negativo y refractario a Letrozol o Anastrozol, se recomienda Everolimus/Exemestano como una opción de manejo	FUERTE	(86–91)
116	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina con un Inhibidor de aromatasa, se sugiere Everolimus/Tamoxifeno como una opción de manejo	DÉBIL	(86–91)
117	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina y resistencia a Anastrozol o Letrozol, se sugiere Everolimus/Fulvestrant como una opción de manejo	DÉBIL	(86–91)
118	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, se sugiere acetato de megestrol o etinilestradiol como una opción de manejo	DÉBIL	(86–91)
119	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a múltiples líneas de terapia endocrina, se sugiere abemaciclib como una opción de manejo	DÉBIL	(86–91)
120	En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo no resistentes a la terapia endocrina y que alcancen máxima respuesta, se sugiere continuar con terapia endocrina hasta la progresión como una opción de manejo	BPC	(86–91)
Manejo sistémico del cáncer de mama avanzado HER-2 positivo: Primera Línea			
121	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, se recomienda Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como una opción de manejo. (Preferencia Institucional)	FUERTE	(92–96)

122	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, se recomienda Pertuzumab/Trastuzumab/Paclitaxel semanal como una opción de manejo	FUERTE	(92–96)
123	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, se sugiere Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) como una opción de manejo.	DÉBIL	(92–96)
124	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo, se sugiere Trastuzumab con quimioterapia.	DÉBIL	(92–96)
Manejo sistémico del cáncer de mama avanzado HER-2 positivo: Segunda Línea			
125	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, se recomienda Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) como tratamiento de segunda línea (Preferencia Institucional)	FUERTE	(97–102)
126	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, se recomienda Lapatinib/Capecitabina como una opción de manejo.	FUERTE	(97–102)
127	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, se recomienda Trastuzumab/Lapatinib como una opción de manejo. (Preferencia Institucional)	FUERTE	(97–102)
128	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo expuestos a Trastuzumab, se sugiere Trastuzumab/Capecitabina como una opción de manejo. (Preferencia Institucional)	DÉBIL	(97–102)
129	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 y RH positivo expuestos a Trastuzumab, se sugiere terapia anti HER2/terapia antiestrogénica como una opción de manejo.	DÉBIL	(97–102)
Manejo con Radioterapia del cáncer de mama avanzado HER-2 positivo: Segunda Línea			
130	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 con progresión a primera línea, metástasis cerebral activa (1-10), volumen de lesiones y factores pronósticos favorables, se sugiere tratamiento quirúrgico cerebral y/o posterior radioterapia estereotáctica como tratamiento de segunda línea.	DÉBIL	(103,104)
131	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 con progresión a primera línea, metástasis cerebral activa (>10) con factores pronósticos desfavorables, se sugiere radioterapia cerebral total como tratamiento de segunda línea.	DÉBIL	(103,104)
Manejo sistémico del cáncer de mama avanzado HER-2 positivo: Tercera Línea o Posteriores			

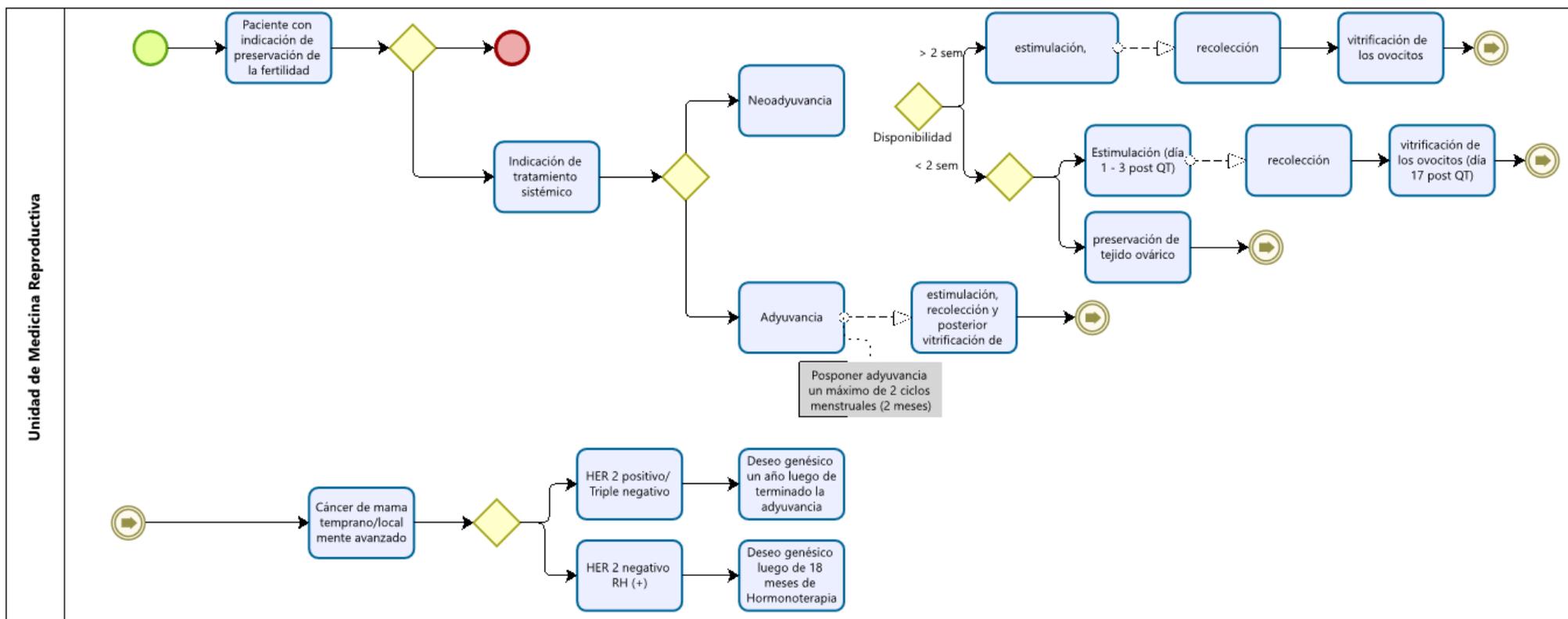
132	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 con progresión a segunda línea, metástasis cerebral desconocida o estable, se recomienda trastuzumab/ChT (quimioterapia).	FUERTE	(105,106)
133	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo con progresión a segunda línea, metástasis cerebral desconocida o estable, se recomienda Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	FUERTE	(105,106)
134	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo con progresión a segunda línea, metástasis cerebral desconocida o estable, se sugiere neratinib/ ChT	DÉBIL	(107–109)
135	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 con progresión a segunda línea, metástasis cerebral activa, y contraindicación a cirugía cerebral se sugiere trastuzumab/ChT como tratamiento posterior a segunda línea.	DÉBIL	(105,106)
136	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo con progresión a segunda línea, metástasis cerebral activa, y contraindicación a cirugía cerebral, se sugiere neratinib/ ChT como tratamiento posterior a segunda línea	DÉBIL	(107–109)
Manejo Radioterapia del cáncer de mama avanzado HER-2 positivo: Tercera Línea o Posteriores			
137	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 con progresión a primera línea, metástasis cerebral activa (1-10), volumen de lesiones y factores pronósticos favorables, se sugiere tratamiento quirúrgico cerebral y/o posterior radioterapia estereotáctica como tratamiento posterior segunda línea.	DÉBIL	(110,111)
138	En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 con progresión a primera línea, metástasis cerebral activa (>10) con factores pronósticos desfavorables, se sugiere radioterapia cerebral total como tratamiento posterior segunda línea.	DÉBIL	(110,111)
Manejo sistémico del cáncer de mama avanzado triple negativo: Primera Línea			
139	En pacientes TNBCm CPS ≥ 10 independientemente del estado de mutación BRCA se recomienda pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino más gemcitabina/paclitaxel)	FUERTE	(112–114)
140	En pacientes TNBCm CPS < 10 BRCA “wild type” se recomienda se recomienda quimioterapia sistémica (paclitaxel o capecitabina)	FUERTE	(115–117)
141	En pacientes TNBCm CPS < 10 con mutación BRCA, se recomienda iPARP (olaparib, talazoparib)	FUERTE	(118,119)
142	En pacientes TNBCm CPS < 10 con mutación BRCA, se recomienda cisplatino o carboplatino	FUERTE	(115–117)
Manejo sistémico del cáncer de mama avanzado triple negativo: Segunda Línea			
143	En pacientes TNBCm recurrente se recomienda quimioterapia sistémica como terapia de segunda línea según medicamentos previamente recibidos	FUERTE	(115–117)

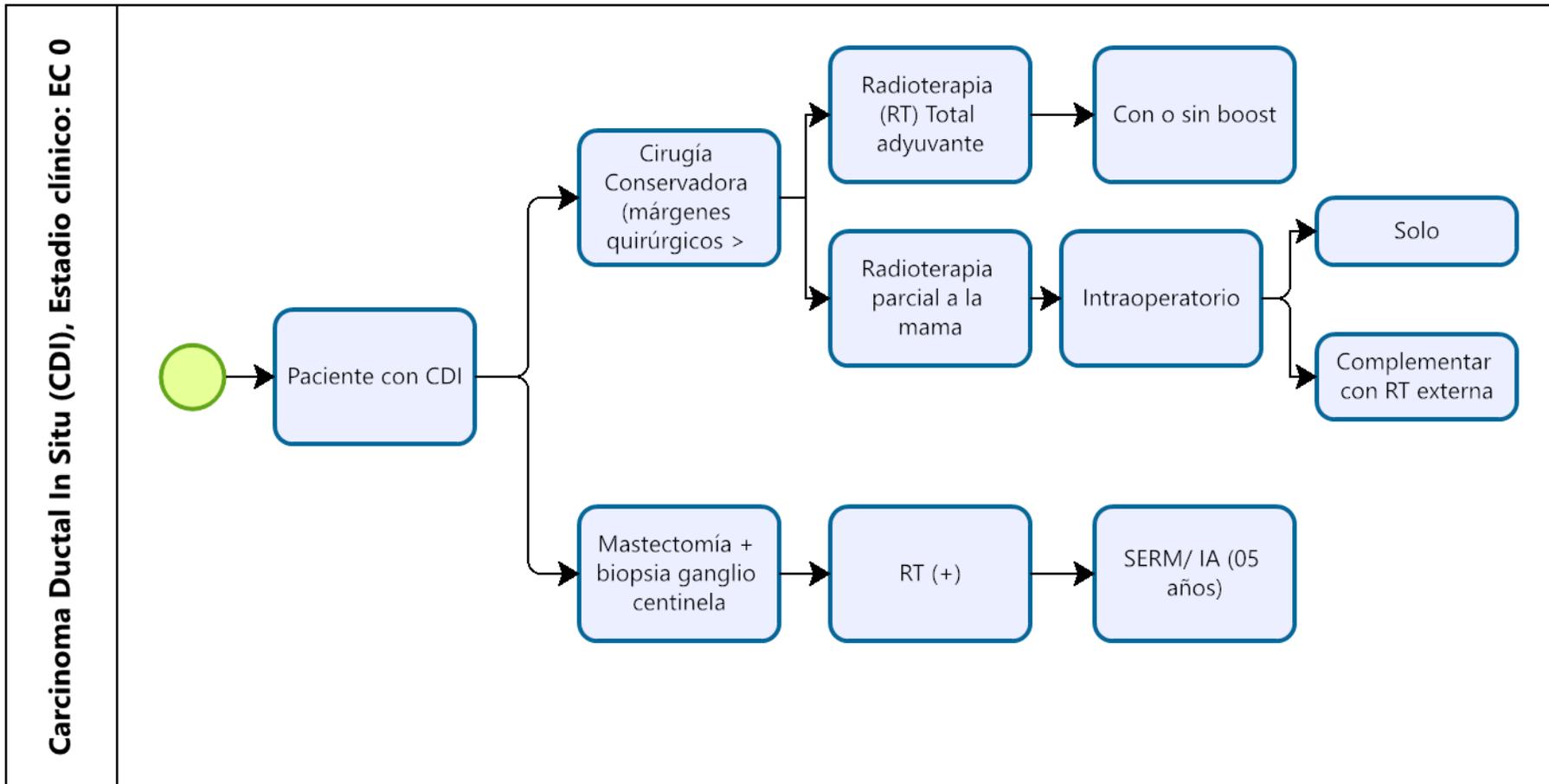
144	En pacientes TNBCm con mutación BRCA recurrente se recomienda iPARP (olaparib, talazoparib) como terapia de segunda línea	FUERTE	(118,119)
Manejo sistémico del cáncer de mama avanzado triple negativo: Tercera Línea y posteriores			
145	En pacientes TNBCm con biomarcadores positivos (MSI-H) se recomienda terapia dirigida como terapia posterior a segunda línea	FUERTE	(120)
146	En pacientes TNBCm posterior a segunda línea de tratamiento se recomienda quimioterapia.	FUERTE	(115–117)
RECOMENDACIONES ADICIONALES: Manejo quirúrgico profiláctico de pacientes portadoras de mutaciones genéticas			
147	En pacientes portadoras de mutaciones genéticas de penetrancia alta (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53) o alta sospecha de ser portadoras de tener estas mutaciones se recomienda ofrecer mastectomía profiláctica o vigilancia activa.	FUERTE	(121–128)
148	En pacientes portadoras de mutaciones genéticas de penetrancia moderada (BARD1, CHEK2, CDH1, STK11)/ baja (ATM, BRIP1, NF1, RAD51C, RAD51D, FANCC) o alta sospecha de ser portadoras de tener estas mutaciones se sugiere ofrecer mastectomía profiláctica o vigilancia activa.	DÉBIL	(121–128)
149	En pacientes portadoras de mutaciones genéticas de penetrancia alta (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53) y con diagnóstico de cáncer de mama se recomienda ofrecer mastectomía contralateral profiláctica o vigilancia activa	FUERTE	(121–128)
150	En pacientes portadoras de mutaciones genéticas de penetrancia moderada (BARD1, CHEK2, CDH1, STK11) y con diagnóstico de cáncer de mama se recomienda ofrecer mastectomía contralateral profiláctica o vigilancia activa	FUERTE	(121–128)
151	En pacientes con cáncer de mama con mutaciones genéticas de penetrancia baja (ATM, BRIP1, NF1, RAD51C, RAD51D, FANCC) y con diagnóstico de cáncer se sugiere vigilancia activa	DÉBIL	(121–128)
152	En pacientes con sospecha de cáncer de mama familiar sin mutaciones genéticas identificadas se recomienda ofrecer vigilancia activa	FUERTE	(121–128)
153	En pacientes con cáncer de mama con mutaciones genéticas a quienes se les ofrezca mastectomía profiláctica o mastectomía contralateral profiláctica se recomienda considerar los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> - Edad del diagnóstico (Predictor más fuerte de futuro cáncer de mama contralateral) - Antecedentes familiares de cáncer de mama - Pronóstico general de este u otro cánceres (p.e. cáncer de ovario). - La capacidad de la paciente para someterse a una vigilancia adecuada de las mamas. - Comorbilidades 	FUERTE	(121–128)

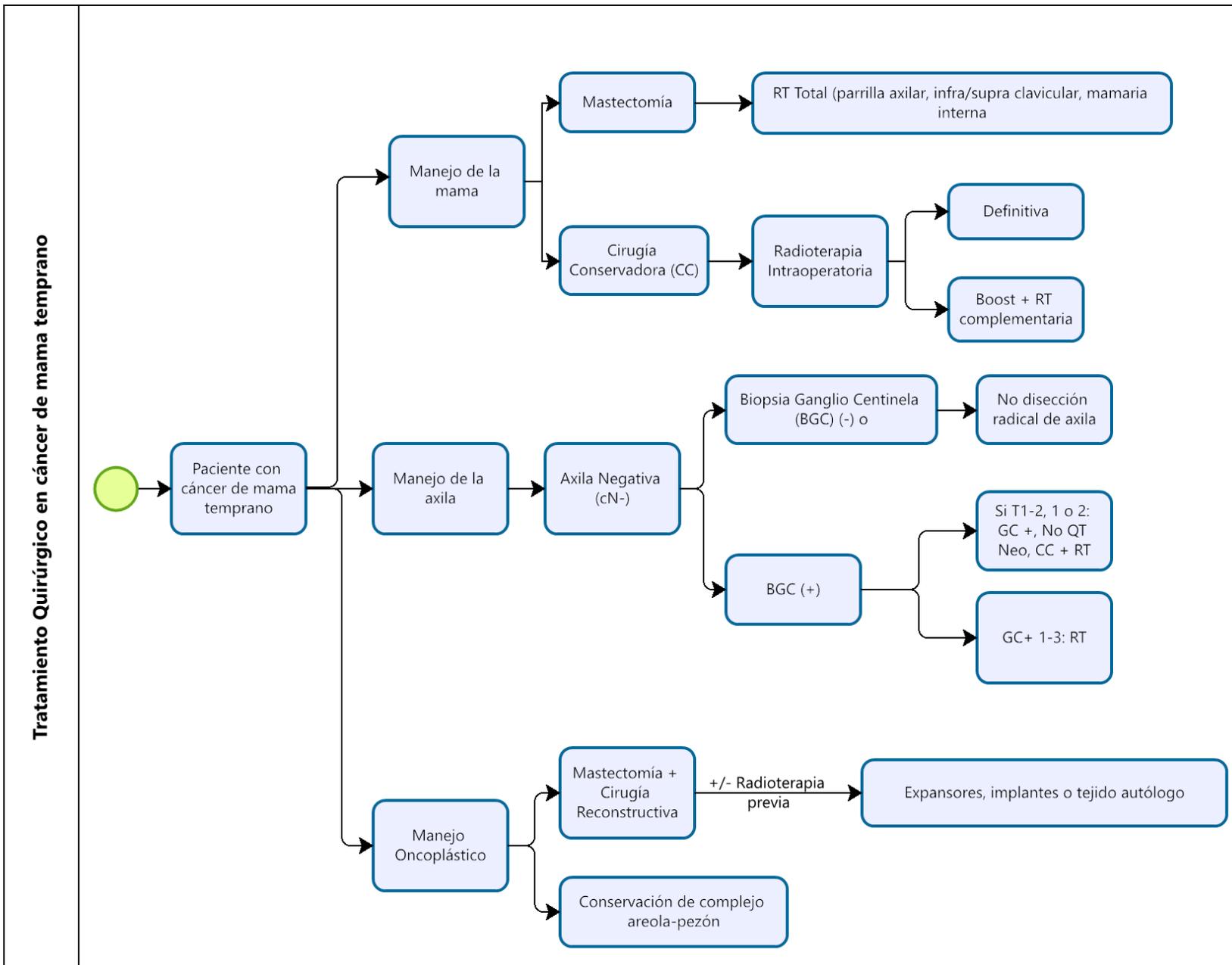
	- Esperanza de vida		
--	---------------------	--	--

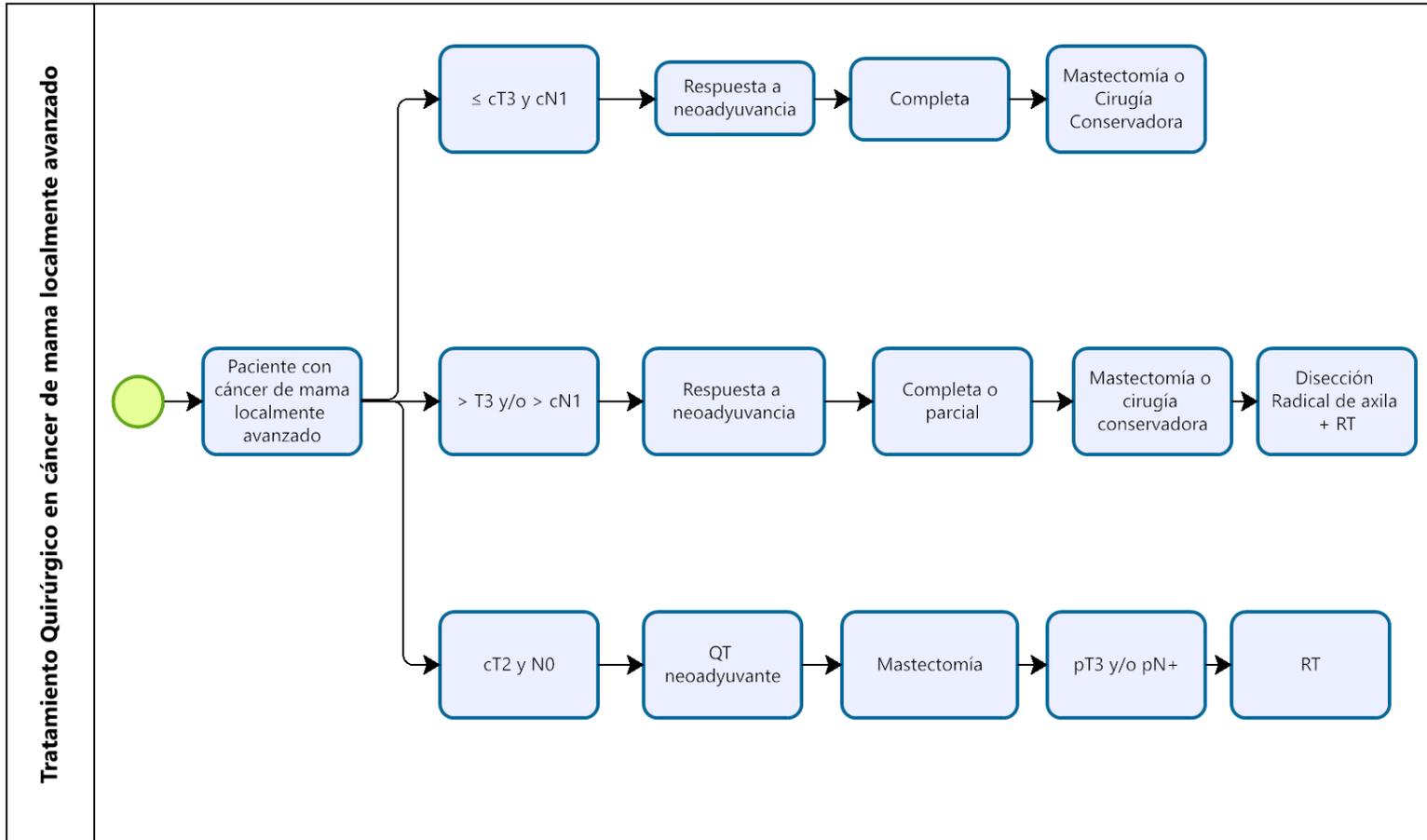
ANEXOS

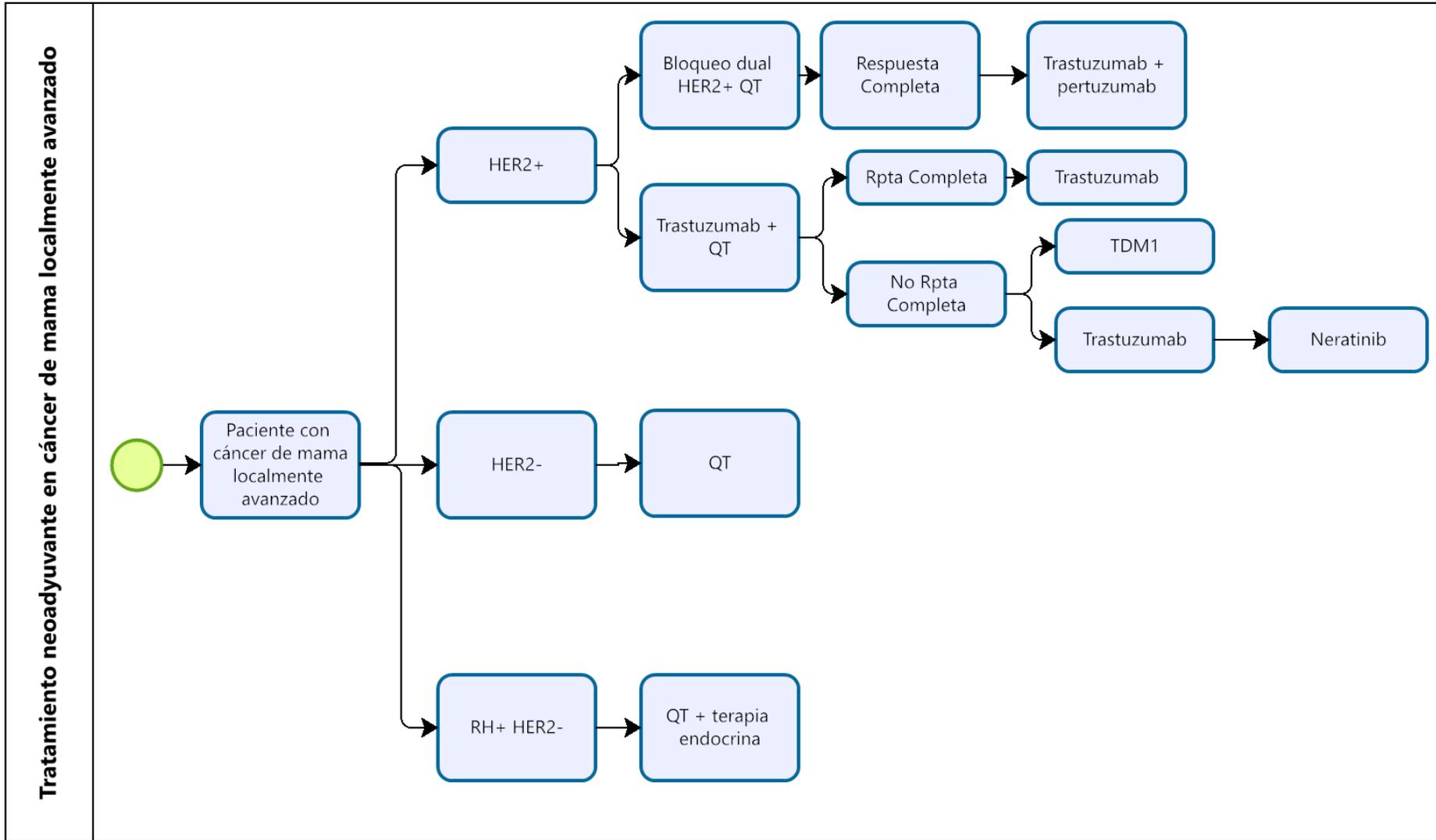
Anexo 1. Flujogramas para el manejo multidisciplinario de cáncer de mama.











Anexo 2. Seguimiento de Pacientes Asintomáticos con Cáncer de mama luminal HER-2 negativo.

		CÁNCER DE MAMA LUMINAL HER2 NEGATIVO																						
ASINTOMÁTICAS	EC I-III			AÑO 1					AÑO 2					AÑO 3				AÑO 4		AÑO 5		AÑO 6-10		
				Basal	3m	6m	9m	12m	15m	18m	21m	24m	27m	30m	33m	36m	42m	48m	54m	60m	Aduvancia extendida		Observación	
																						c/ 6 meses	Anual	Anual
		PREMENOPAUSIA	Presencial	X	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
			Teleorientación (renovación de receta)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
			Consulta oncológica quirúrgica presencial	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
			Mamografía o Tomosíntesis y ecografía de mama				x			x			x		x		x		x		x	x		
			Resonancia magnética de mama*				x			x			x		x		x		x		x	x		
			Hemograma	X																				
			Creatinina	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
			Perfil hepático	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
			Perfil lipídico	X			x			x			x		x		x		x		x	X		
			Perfil Hormonal (estradiol, FSH, LH) **	x			x	Anual hasta status de postmenopausia																
				x	x	x	x	Cada 3-6 meses hasta status de postmenopausia																
			Examen Pélvico (Tamoxifeno)	x			x			x			x		x		x		x		x	x		
			Densitometría ósea (IA/Bloqueoovárico)	x			x			x			x		x		x		x		x	x		
			Ecocardiografía (Previo uso de antraciclina)				x			x														
			Consejería/Evaluación de adherencia a tratamiento	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
				Basal	3m	6m	9m	12m	15m	18m	21m	24m	27m	30m	33m	36m	42m	48m	54m	60m	c/ 6 meses	Anual	Anual	
		POSTMENOPAUSIA	Presencial	X	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
			Teleorientación (renovación)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
			Consulta oncológica quirúrgica presencial	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
			Mamografía o Tomosíntesis + ecografía de mama				x			x			x		x		x		x		x	x		
			Resonancia magnética de mama*				x			x			x		x		x		x		x	x		
			Hemograma	X																				
			Creatinina	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
			Perfil hepático	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
			Perfil lipídico	X			x			x			x		x		x		x		x	x		
			Perfil Hormonal	x																				
			Examen Pélvico (Tamoxifeno)	x			x			x			x		x		x		x		x	x		
			Densitometría ósea (IA)	x			x			x			x		x		x		x		x	x		
			Ecocardiografía (Previo uso de antraciclina)				x			x														
			Consejería/Evaluación de adherencia a tratamiento	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		

*Resonancia magnética de mama en mujeres menores de 45 años, con mutaciones de alto riesgo no sometidas a mastectomía de reducción de riesgo y aquellas de alto riesgo por antecedente familiar de síndrome asociado a cáncer de mama. **De acuerdo con criterio médico puede reducirse la frecuencia si se encuentran resultados alterados y/o el paciente cursa con eventos adversos secundario al tratamiento y/o signos y síntomas que hagan sospechar recurrencia. ***Previo al inicio de IA o en bloqueo ovárico.

Anexo 3. Seguimiento de Pacientes Asintomáticos con Cáncer de mama no luminal.

		CÁNCER DE MAMA NO LUMINAL																						
		AÑO 1					AÑO 2					AÑO 3					AÑO 4		AÑO 5			AÑO 6-10		
		Basal	3m	6m	9m	12m	15m	18m	21m	24m	27m	30m	33m	36m	42m	48m	54m	60m	c/ 6 meses	Anual	Observación			
EC I-III	Consulta oncológica clínica																							
	Presencial	X	x		x		x		X		x		x		x		x		x					
	Teleconsulta			x	x		x		x		x		x		x		x		x					
	Consulta oncológica quirúrgica presencial	X		x	x		x		x		x		x		x		x		x					
	Mamografía o tomosíntesis+ ecografía				x				x				x		x		x		x					
	Resonancia magnética de mama*	x			x				x				x		x		x		x					
	Hemograma	X																						
	Creatinina	X																						
	Perfil hepático	X																						
	Ca 15.3 ***	x		x				x		x		x		x		x		x		x				
Ecocardiografía (Previo uso de antraciclina)				x				x																
Tomografía Tórax/Abdomen/Pelvis con contraste				x				x					x		x		x		x					

*Resonancia magnética de mama en mujeres menores de 45 años, con mutaciones de alto riesgo no sometidas a mastectomía de reducción de riesgo y aquellas de alto riesgo por antecedente familiar de síndrome asociado a cáncer de mama

*** EC III

Anexo 4. Definiciones Operacionales

Palabra/ Término	Definición
Paciente sintomático	<p>Paciente que cursa con síntomas y/o signos que hagan sospechar recurrencia de enfermedad considerando el riesgo de recurrencia del paciente.</p> <p>Los síntomas dependen de la localización de la recurrencia y pueden incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> Un bulto debajo del brazo o a lo largo de la pared torácica Dolor constante, que empeora y que no se alivia con medicamentos de venta libre, como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) Dolor de huesos, espalda, cuello o articulaciones, fracturas o hinchazón, que son posibles signos de metástasis óseas Dolores de cabeza, convulsiones, mareos, confusión, cambios de personalidad, pérdida del equilibrio, náuseas, vómitos o cambios en la visión, que son posibles signos de metástasis cerebrales Tos crónica o dificultad para respirar, que son posibles síntomas de metástasis pulmonares. Dolor abdominal, prurito o sarpullido, o ictericia, que puede estar asociada con metástasis hepáticas Cambios en los niveles de energía, como sentirse enfermo o extremadamente cansado Tener poco apetito y/o pérdida de peso Náuseas o vómitos Sarpullido o cambios en la piel del seno o de la pared torácica Cambios en la forma o el tamaño del seno, o hinchazón en el seno o el brazo
Seguimiento	<p>El seguimiento de mujeres tratadas por cáncer de mama incluye la evaluación de cualquier tratamiento en curso, efectos secundarios, evaluación del estado de la enfermedad, detección de recurrencia, proveer información y apoyo psicosocial. El tiempo establecido por el presente protocolo es de 10 años en cáncer de mama luminal y 5 años en HER2 negativo.</p>
Largo superviviente	<p>En general, se define como largo superviviente de cáncer a aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad, lo que en la mayoría de los casos significa curación. Este periodo de 5 años puede ser más reducido en algunos tumores agresivos propios de edades tempranas como ciertos tumores infantiles, tumores testiculares o linfomas agresivos y puede ser más extenso en algunos tumores como el cáncer de mama y el cáncer de próstata. Así mismo, este periodo puede abarcar hasta 10 años cuando el cáncer es detectado en estadios clínicos II o III.</p>
No Adherencia	<p>Omisión intencional o no intencional de tomar los medicamentos según lo prescrito.</p>

Pobre tolerancia a hormonoterapia	La pobre tolerancia a la hormonoterapia se refiere a la falta de capacidad del paciente para tolerar los efectos secundarios de la hormonoterapia. Estos efectos secundarios pueden incluir cambios en el estado de ánimo, sofocos, sudores nocturnos, disminución del deseo sexual, problemas de sueño, aumento de peso, fatiga y dolor en las articulaciones. Si un paciente no puede tolerar estos efectos secundarios, puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento o cambiar a otro tipo de tratamiento.
No persistencia	Interrupción de la medicación antes de la duración prescrita
Evaluación basal	Aquella que se lleva a cabo al momento de la prescripción del tratamiento hormonal adyuvante luego de la firma del consentimiento informado en pacientes con cáncer de mama luminal o en la evaluación realizada cuando se indica pase a observación en pacientes con cáncer de mama no luminal
Paciente de alto riesgo	Mujeres portadoras de cáncer de mama de 45 años o menos, mujeres con cáncer de mama de cualquier edad con mutaciones de alto riesgo no sometidas a mastectomía de reducción de riesgo y aquellas de alto riesgo por antecedente familiar de síndrome asociado a cáncer de mama.
Postmenopausia	Cese permanente de la menstruación que incluye disminución profunda y permanente de la síntesis ovárica de estrógeno. los criterios para su determinación son: -Ooforectomía bilateral previa -Edad igual o mayor a 60 años -Edad menor de 60 años y amenorrea por 12 meses o más en ausencia de tratamiento con quimioterapia, tamoxifeno o bloqueo ovárico, y con estradiol y FSH en rango de menopausia -Edad menor de 60 años y en tratamiento solo con tamoxifeno con niveles de FSH (más de 40 miliunidades internacionales por mililitro, o mIU/mL) y estradiol (debajo de 30 pg/mL) en rangos de menopausia
Premenopausia	Etapa previa a la menopausia. Por lo general la menopausia natural se presenta a los 50 años de edad y los síntomas incluyen sofocos, cambios del estado de ánimo, sudores nocturnos, sequedad vaginal, problemas para concentrarse y esterilidad
Mutaciones genéticas de riesgo alto (penetrancia alta)	Aquellas mutaciones que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama en más de 3 veces. Se encuentran en este grupo los genes BRCA1/2, PALB2, TP53
Mutaciones genéticas de riesgo moderado (penetrancia moderada)	Aquellas mutaciones que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre 2 a 3 veces. Se encuentran en este grupo los genes BARD1, CHEK2, CDH1, STK11
Mutaciones genéticas de riesgo bajo (penetrancia baja)	Aquellas mutaciones que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre 1 a 2 veces. Se encuentran en este grupo los genes ATM, BRIP1, NF1, RAD51C, RAD51D, FANCC.
Vigilancia activa en pacientes con mutaciones genéticas	Seguimiento de pacientes que tengan mutaciones genéticas independientemente del grado de penetrancia. Incluye la realización de mamografía y resonancia magnética c/s prevención antiestrogénica.
Paciente con sospecha de de cáncer de mama familiar	personas con uno o más miembros de la familia afectados por cáncer de mama, de ovario o relacionado, como el cáncer peritoneal primario

Criterios de resecabilidad posterior a mastectomía	Extensión menor a 5 cm (compromiso cutáneo), movilidad del tumor, no infiltración de parrila costal, Ecog < 2. Los otros casos tendrán que ser discutidos en equipo multidisciplinario
--	--

Anexo 5. Estadaje TNM en cáncer de mama.

Tumor Primario (T)

TNM		Descripción
Tx		Tumor primario no puede ser evaluado
T0		No hay evidencia de tumor primario
T1		Tumor clínicamente inaparente que no es palpable
Tis (DCIS)		Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)		La enfermedad de Paget del pezón NO está asociada con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados a la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad del parénquima, aunque aún debe señalarse la presencia de la enfermedad de Paget
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 (redondear cualquier medida >1,0–1,9 mm a 2 mm)
	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 macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
	T4a	Extensión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4
	T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos homolaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple los criterios de carcinoma inflamatorio

	T4c	Ambos T4a y T4b están presentes
	T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios regionales (N), Clínicamente

TNM		Descripción
cNX*		No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados previamente)
cN0		Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imágenes o examen clínico)
cN1		Metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) móvil(es) ipsilateral(es) de nivel I, II
	cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
cN2		Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II que están clínicamente fijos o apelmazados; o en los ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
	cN2a	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II fijados entre sí (enmarañados) o a otras estructuras
	cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3		Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilar) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) con metástasis en ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o mamaros internos
	cN3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
	cN3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
	cN3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Nota: los sufijos (sn) y (f) deben agregarse a la categoría N para indicar la confirmación de metástasis mediante biopsia de ganglio centinela o aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa, respectivamente.

*La categoría cNX se usa con moderación en los casos en que los ganglios linfáticos regionales se extirparon quirúrgicamente con anterioridad o cuando no hay documentación del examen físico de la axila.

**cN1mi rara vez se usa, pero puede ser apropiado en los casos en que la biopsia del ganglio centinela se realiza antes de la resección del tumor, lo que es más probable que ocurra en los casos tratados con terapia neoadyuvante

Ganglios regionales (N), Patología

TNM		Descripción
pNX		Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar (p. ej., no se extirparon para un estudio patológico o se extirparon previamente)
pN0		No se identificaron metástasis en ganglios linfáticos regionales o solo ITC
	pN0(i+)	Solo ITC (agrupaciones de células malignas de no más de 0,2 mm) en los ganglios linfáticos regionales
	pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectaron TIC
pN1		Micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares; y/o en ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis por biopsia de ganglio centinela
	pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
	pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm
	pN1b	Metástasis en ganglios centinela mamarios internos ipsolaterales, excluyendo TIC
	pN1c	PN1a y pN1b combinadas.
pN2		Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales positivos mediante imágenes en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
	pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
	pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos

pN3		Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III); o ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales positivos mediante imágenes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos de nivel I, II; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y micrometástasis o macrometástasis por biopsia de ganglio centinela en ganglios linfáticos mamaros internos homolaterales clínicamente negativos; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
	pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis a los ganglios infraclaviculares (linfa axilar de nivel III)
	pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (nódulos mamaros internos positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b
	pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales

Nota: los sufijos (sn) y (f) deben agregarse a la categoría N para indicar la confirmación de metástasis mediante biopsia de ganglio centinela o biopsia por aspiración con aguja fina/aguja gruesa respectivamente, SIN resección adicional de ganglios

Metástasis a distancia (M)

TNM	Descripción
M0	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia*
cM0(i+)	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o mediante técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
cM1	Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos y radiográficos.
pM1	Cualquier metástasis comprobada histológicamente en órganos distantes; o si en ganglios no regionales, metástasis mayores de 0,2 mm

Anexo 6. Estadaje Anatómico. Clasificación AJCC de cáncer de mama.

Estadaje	Grupo		
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIc	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Notas:

1. T1 incluye T1mi.
2. Los tumores T0 y T1 con micrometástasis ganglionares (N1mi) se clasifican como Estadio IB.
3. Los tumores T2, T3 y T4 con micrometástasis ganglionares (N1mi) se estadifican utilizando la categoría N1.
4. M0 incluye M0(i+).
5. La designación pM0 no es válida; cualquier M0 es clínico.

6. Si un paciente presenta enfermedad M1 antes de la terapia sistémica neoadyuvante, la etapa se considera Etapa IV y sigue siendo Etapa IV independientemente de la respuesta a terapia neoadyuvante.

7. La designación de la etapa puede cambiarse si los estudios de imagen posquirúrgicos 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 la enfermedad, y siempre que el paciente no ha recibido terapia neoadyuvante.

8. La estadificación después de la terapia neoadyuvante se designa con el prefijo "yc" o "yp" a la clasificación T y N. No hay un grupo de estadio anatómico asignado si hay una respuesta patológica completa (pCR) a la terapia neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

Anexo 7. Tipos Histopatológicos. Clasificación WHO de cáncer de mama.

Carcinoma in situ
- Carcinoma ductal in situ (DCIS) (grado nuclear bajo, grado nuclear intermedio y grado nuclear alto)
- Neoplasias papilares in situ (CDIS papilar, carcinoma papilar encapsulado, carcinoma papilar in situ)
Carcinoma Invasivo
- Carcinoma de mama invasivo de ningún tipo especial (ductal y otros patrones especiales)
- Carcinoma microinvasivo
- Carcinoma lobulillar invasivo
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma mucinoso
- Cistoadenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma papilar invasivo
- Carcinoma papilar sólido invasivo
- Carcinoma con diferenciación apocrina
- Carcinoma metaplásico (células fusiformes, escamosas, con diferenciación heteróloga, carcinoma adenoescamoso de bajo grado, metaplásico similar a fibromatosis de bajo grado y mixto)
- Tumor neuroendocrino (TNE)
- Carcinoma neuroendocrino (NEC)
- Tipo glándula salival (células acinares, adenoide quístico, secretora, mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo)
- Carcinoma de células altas con polaridad invertida
Tipos Histológicos favorables
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma mucinoso
- Adenoide quístico
- Carcinoma metaplásico carcinoma adenoescamoso de bajo grado
- Carcinoma metaplásico similar a la fibromatosis de bajo grado

Anexo 8. Sistema Allred de puntuación para receptores de estrógeno y progesterona

Células positivas, %	Puntuación de proporción	Intensidad	Puntuación de intensidad
0	0	Ninguna	0
<1	1	Débil	1
1-10	2	Intermedia	2
11-33	3	Fuerte	3
34-66	4		
>/=67	5		

La puntuación de Allred combina el porcentaje de células positivas y la intensidad del producto de reacción en la mayoría de los carcinomas. Las 2 puntuaciones se suman para obtener una puntuación final con 8 valores posibles. Las puntuaciones de 0 y 2 se consideran negativas. Las puntuaciones de 3 a 8 se consideran positivas.

Anexo 9. Indicaciones para el uso del PET-CT con 18F-FDG en el manejo de pacientes con cáncer de mama.

Estadio	Indicaciones
Cáncer de mama en estadios tempranos (hasta el estadio III1 – T1 N2 M0)	<ul style="list-style-type: none"> - El PET-CT con F-18FDG puede ser recomendado para completar la estadificación del cáncer de mama a partir del estadio IIB, y se puede realizar en lugar de, y no en combinación con, las modalidades de imagen comúnmente utilizadas para este fin (p.ej. gammagrafía ósea, radiografía de tórax o TC de tórax, ecografía de hígado o TC de abdomen). - El PET-CT con F-18FDG puede ser de ayuda en estadificaciones de pacientes en estadio IIA, como por ejemplo en aquellos considerados como de “alto riesgo”.
Cáncer de mama localmente avanzado (Estadio IIIA – IIIC)	<ul style="list-style-type: none"> - El PET-CT con F-18FDG puede ser recomendado para completar la estadificación del cáncer de mama localmente avanzado, y se puede realizar en lugar de, y no en combinación con, las modalidades de imagen comúnmente utilizadas para este fin (p.ej. gammagrafía ósea, radiografía de tórax o TC de tórax, ecografía de hígado o TC de abdomen).

	<ul style="list-style-type: none"> - El PET-CT con F-18FDG está recomendado en la estadificación del cáncer de mama de tipo “inflamatorio”. - El PET-CT con F-18FDG está recomendado para mejorar la planificación de radioterapia. - El PET-CT con F-18FDG puede ser utilizado para la valoración de la respuesta temprana al tratamiento.
Cáncer de mama metastásico (Estadio IV)	<ul style="list-style-type: none"> - El PET-CT con F-18FDG es útil para detectar el lugar y la extensión de las recurrencias cuando las técnicas de imagen convencionales son negativas o dan resultados dudosos - El PET-CT con F-18FDG puede ser recomendado: <ul style="list-style-type: none"> o En pacientes con signos y síntomas sugestivos de recurrencias de la enfermedad o En pacientes con elevación de marcadores tumorales o Para guiar el lugar de la biopsia o Para mejorar la planificación de la radioterapia. - El PET-CT con F-18FDG puede sustituir a la TC y/o a la gammagrafía ósea para la evaluación de lesiones óseas. - El PET-CT con F-18FDG podría tener un papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Anexo 10. Grupos de riesgo según GEC-ESTRO para la selección de pacientes a braquiterapia y el boost al lecho tumoral.

Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
Reúne todos los siguientes criterios: Pacientes \geq 50 años. Tumor \leq 3 cm. Tumor unicéntrico o unifocal. Márgenes quirúrgicos al menos 2 mm. No componente intraductal extenso. No infiltración linfovascular. Ganglios axilares negativo por biopsia del	Reúne cualquiera de los siguientes criterios: -Pacientes \geq 50 años y al menos uno de los siguientes factores de riesgo: Márgenes quirúrgicos $<$ 2 mm. Tumor $>$ 3 cm. Tumor unicéntrico o unifocal. Componente intraductal extenso. Infiltración linfovascular	Reúne cualquiera de los siguientes criterios mayores de riesgo: -Márgenes de resección positiva (independiente de la edad) -Edad \leq 40 años, y al menos uno de los siguientes factores de riesgo: Márgenes quirúrgicos $<$ 2 mm. Componente intraductal extenso.

ganglio centinela o DRA. Tumor no triple negativo.	Ganglios axilares positivos Tumor triple negativo. Después de quimioterapia neoadyuvante (en casos de tumor residual). -Edad > 40 años y < 50, independiente de cualquier factor de riesgo. -Edad menor ≤ 40 años sin ningún criterio mayor.	Tumor triple negativo.
Boost no es necesario (si este es considerado, debería ser dado a 10-16 Gy)	Boost a dosis de 10-16 Gy.	Boost a dosis de 10-16 Gy.
DRA: disección radical de axila (si al menos 6 ganglios son examinados en la patología). *En caso de pN+ con ≤3 ganglios positivos y no hay otro factor de riesgo y edad mayor de 60 años, puede ser justificable omitir el Boost.		

Anexo 11. Esquemas de Tratamiento Sistémico por Escenarios clínicos.

Escenario	Esquemas	Dosis
Neoadyuvancia Her2 positivo	Docetaxel Carboplatino Trastuzumab +/-Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 75 mg/m² EV día 1, • Carboplatino: 6 AUC* EV día 1, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos
	Paclitaxel Carboplatino Trastuzumab +/-Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel: 80mg/m² EV semanal por 12 semanas, • Carboplatino: 6 AUC* EV día 1, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año. • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.
	Doxorrubicina Ciclofosfamida Docetaxel Trastuzumab +/-Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de • Docetaxel: 75 - 100 mg/m² EV día 1, y • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.

	Doxorrubicina Ciclofosfamida Paclitaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de • Paclitaxel: 80 mg/m² EV semanal por 12 semanas, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año y • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.
	Docetaxel Ciclofosfamida Trastuzumab +/- Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 75 mg/m² EV día 1, • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, y • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.
	Paclitaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel: 80 mg/m² EV semanal por 12 semanas, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año y • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.
	Ado-Trastuzumab emtansine	<ul style="list-style-type: none"> • Ado-Trastuzumab emtansine: 3.6 mg/kg EV día 1, cada 21 días
	<p>* AUC: Área bajo la curva. Formula de Calvert: Dosis Total (mg) = AUC x (TFG + 25), TFG: Tasa filtración glomerular Se debe considerar el uso de factor estimulante de colonias (FEC) en cada uno de lo esquemas de acuerdo a tolerancia y SP del paciente</p>	
Adyuvancia Her2 positivo	Doxorrubicina Ciclofosfamida Paclitaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de • Paclitaxel: 80 mg/m² EV semanal por 12 semanas o 175 mg/m² EV día 1, cada 14 días por 4 ciclos y • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.
	Doxorrubicina Ciclofosfamida Docetaxel Trastuzumab +/- Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de • Docetaxel: 100 mg/m² EV día 1 cada 21 días por 4 ciclos y • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.

	Docetaxel Carboplatino Trastuzumab +/- Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 75 mg/m² EV día 1, • Carboplatino: 6 AUC* EV día 1, cada 21 días por 6 ciclos, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos.
	Docetaxel Ciclofosfamida Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 75 mg/m² EV día 1, • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, y • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año
	Paclitaxel Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel: 80mg/m² EV semanal por 12 semanas, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año
	Neratinib	<ul style="list-style-type: none"> • Neratinib 240mg VO día
	<p>* AUC: Área bajo la curva. Formula de Calvert: Dosis Total (mg) = AUC x (TFG + 25), TFG: Tasa filtración glomerular Se debe considerar el uso de factor estimulante de colonias (FEC) en cada uno de lo esquemas de acuerdo a tolerancia y SP del paciente</p>	
Metastásico HER2 positivo	Docetaxel Pertuzumab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 75 - 100 mg/m² EV día 1, • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.
	Paclitaxel Pertuzumab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel: 80mg/m² EV semanal, • Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, y • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días
	Ado-Trastuzumab emtansine +	<ul style="list-style-type: none"> • Ado-Trastuzumab emtansine: 3.6 mg/kg EV día 1, cada 21 días
	Paclitaxel Carboplatino Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel: 80mg/m² EV semanal • Carboplatino: 6 AUC* EV día 1, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días hasta completar 1 año
	Docetaxel Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 80 - 100 mg/m² EV día 1, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.

	Paclitaxel Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel: 80 mg/m² EV semanal, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.
	Vinorelbine Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbine: 25mg/m² EV semanal, • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.
	Capecitabina Lapatinib +	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina: 1000 - 1250 mg/m² VO bid los días 1 al 14, • Lapatinib: 1000 mg VO diarios cada 21 días
	Capecitabina Trastuzumab +	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina: 1000 - 1250 mg/m² VO bid los días 1 al 14 • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.
	Lapatinib Trastuzumab +	<ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib: 1000 mg VO diarios y • Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días.
+: Indicado en pacientes previamente expuestos a Trastuzumab		
Neoadyuvancia y Adyuvancia HER2 negativo	Doxorrubicina Ciclofosfamida Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de • Paclitaxel: 80mg/m² EV semanal por 12 semanas o 175 mg/m² EV día 1, cada 14 días por 4 ciclos
	Doxorrubicina Ciclofosfamida Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos, seguido de • Docetaxel: 100 mg/m² EV día 1 cada 21 días por 4 ciclos
	Doxorrubicina Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos
	Docetaxel Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 75 mg/m² EV día 1, • Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 4 ciclos
	Docetaxel Doxorrubicina Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel: 75 mg/m² EV día 1 cada 21 días por 4 ciclos • Doxorrubicina: 50 mg/m² EV día 1 • Ciclofosfamida: 500 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 6 ciclos

	Ciclofosfamida Metotrexato 5-Fluorouracilo	<ul style="list-style-type: none"> ● Ciclofosfamida: 100 mg/m² VO días 1 al 14, ● Metotrexato: 40mg/m² EV días 1 y 8; y ● 5 - Fluorouracilo: 600 mg/m² EV días 1 y 8, cada 28 días por 6 ciclos
	Epirubicina Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ● Epirubicina: 100 mg/m² EV día 1 y ● Ciclofosfamida: 830 mg/m² EV día 1, cada 21 días por 8 ciclos.
Metastásico HER2 negativo	Doxorrubicina	<ul style="list-style-type: none"> ● Doxorrubicina: 60 - 75 mg/m² EV día 1 cada 21 días
	Doxorrubicina liposomal pegilada	<ul style="list-style-type: none"> ● Doxorrubicina liposomal pegilada: 50 mg/m² EV día 1 cada 21 días
	Epirubicina	<ul style="list-style-type: none"> ● Epirubicina: 60 - 90 mg/m² EV día 1 cada 21 días
	Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Paclitaxel: 80mg/m² EV semanal o 175 mg/m² EV día 1, cada 21 días
	Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Docetaxel: 60 - 100 mg/m² EV día 1 cada 21 días
	Nab Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Nab Paclitaxel: 100 - 125 mg/m² EV días 1, 8 y 15, cada 28 días o 260 mg/m² EV, cada 21 días
	Capecitabina	<ul style="list-style-type: none"> ● Capecitabina: 1000 - 1250 mg/m² VO bid los días 1 al 14, cada 21 días
	Gemcitabina	<ul style="list-style-type: none"> ● Gemcitabina: 800 - 1200 mg/m² EV los días 1, 8 y 15 cada 28 días
	Carboplatino	<ul style="list-style-type: none"> ● Carboplatino: 6 AUC* EV día 1 cada 21 días
	Cisplatino	<ul style="list-style-type: none"> ● Cisplatino: 75 mg/m² EV día 1 cada 21 días
	Vinorelbine	<ul style="list-style-type: none"> ● Vinorelbine: 25 mg/m² EV día 1 semanal
	Ixabepilone	<ul style="list-style-type: none"> ● Ixabepilone: 40 mg/m² EV día 1, cada 21 días.
	Doxorrubicina Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ● Doxorrubicina: 60 mg/m² EV día 1 ● Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días.

	Ciclofosfamida Epirrubicina 5-Fluorouracilo	<ul style="list-style-type: none"> ● Ciclofosfamida: 400 mg/m² EV día 1, ● Epirrubicina: 50 mg/m² EV días 1 y 8 y ● 5 - Fluorouracilo: 500 mg/m² EV días 1 y 8, cada 28 días.
	Ciclofosfamida Doxorrubicina 5-Fluorouracilo	<ul style="list-style-type: none"> ● Ciclofosfamida: 500 mg/m² EV día 1, ● Doxorrubicina: 50 mg/m² EV día 1 y ● 5 - Fluorouracilo: 500 mg/m² EV días 1 y 8 cada 21 días
	Epirrubicina Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ● Epirrubicina: 75 mg/m² EV día 1 y ● Ciclofosfamida: 600 mg/m² EV día 1, cada 21 días.
	Ciclofosfamida Metotrexato 5-Fluorouracilo	<ul style="list-style-type: none"> ● Ciclofosfamida: 100 mg/m² VO días 1 al 14, ● Metotrexato: 40mg/m² EV días 1 y 8; y ● 5 - Fluorouracilo: 600 mg/m² EV días 1 y 8, cada 28 días.
	Capecitabina Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Capecitabina: 950 mg/m² VO bid los días 1 al 14 y ● Docetaxel: 75 mg/m² EV día 1, cada 21 días.
	Gemcitabina Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Gemcitabina: 1250 mg/m² EV los días 1 y 8 ● Paclitaxel 175mg/m² EV día 1 cada 21 días
	Gemcitabina Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Gemcitabina: 1250 mg/m² EV los días 1 y 8, ● Docetaxel: 100mg/m² EV día 1 cada 21 días
	Gemcitabina Carboplatino	<ul style="list-style-type: none"> ● Gemcitabina: 1250 mg/m² EV los días 1 y 8 ● Carboplatino: 2AUC* EV días 1 y 8 cada 21 días
	Atezolizumab Nab-Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Atezolizumab 840mg EV los días 1 y 15 cada 28 días ● Nab-paclitaxel 100mg/m² los días 1, 8 y 15.
	Olaparib	<ul style="list-style-type: none"> ● Olaparib 300mg c/12 horas VO día
	* AUC: Área bajo la curva. Fórmula de Calvert: Dosis Total (mg) = AUC x (TFG + 25), TFG: Tasa filtración glomerular	
Neoadyuvancia y	Tamoxifeno	<ul style="list-style-type: none"> ● Tamoxifeno: 20 mg VO diarios

Adyuvancia RH positivos, HER2 negativo	Anastrozol	<ul style="list-style-type: none"> Anastrozol: 1 mg VO diarios
	Letrozol	<ul style="list-style-type: none"> Letrozol: 2.5 mg VO diarios
	Exemestano	<ul style="list-style-type: none"> Exemestano: 25 mg VO diarios
	Goserelina	<ul style="list-style-type: none"> Goserelina: 3.6 mg SC cada 28 días ó 10.8 mg SC cada 90 días
	Triptorelina	<ul style="list-style-type: none"> Triptorelina: 3.75 mg IM cada 4 semanas ó 11.25 mg IM cada 12 semanas
	Leuprolide	<ul style="list-style-type: none"> Leuprolide: 22.5 mg SC cada 3 meses ó 30 mg SC cada 4 meses
Metastásico RH positivos, HER2 negativo	Tamoxifeno	<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifeno: 20 mg VO diarios
	Anastrozol	<ul style="list-style-type: none"> Anastrozol: 1 mg VO diarios
	Letrozol	<ul style="list-style-type: none"> Letrozol: 2.5 mg VO diarios
	Exemestano	<ul style="list-style-type: none"> Exemestano: 25 mg VO diarios
	Fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> Fulvestrant: 500 mg IM día 1 y 15 del 1º ciclo, luego 500 mg en ciclos de cada 28 días.
	Ribociclib Fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 600 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días Fulvestrant: 500 mg IM día 1 y 15 del 1º ciclo, luego 500 mg en ciclos de cada 28 días.
	Palbociclib Letrozol	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib: 125 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días y Letrozol: 2.5 mg VO diarios.
	Ribociclib Letrozol	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 600 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días y Letrozol: 2.5 mg VO diarios.
	Ribociclib Tamoxifeno	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 600 mg VO diarios por 3 semanas, con descanso de 1 semana cada 28 días y Tamoxifeno: 20 mg VO diarios.

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

Anexo 12. Eventos adversos o colaterales del tratamiento sistémico

AGENTE	TOXICIDADES
ALQUILANTES: • Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológica: la mielosupresión es dosis limitante, la neutropenia ocurre entre el 7^o – 14^o día y se recupera al 21^o día, la trombocitopenia suele ocurrir con altas dosis de tratamiento. ● Cardíaca: es observada con altas dosis de la droga y se hace frecuente luego de la infusión de antraciclinas. ● GI: náuseas y vómitos a partir de las 2 – 4 horas de infusión hasta las 24 h. ● Renal: Insuficiencia renal. SIADH ● Cistitis hemorrágica (5 – 10%) ● Piel y anexos: hiperpigmentación de piel y uñas, alopecia: inicia 3 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento. ● Hipersensibilidad: rinitis e irritación faríngea, usualmente se resuelve a los 3 días de culminada la infusión o uso de la misma. ● Fertilidad: amenorrea con falla ovárica, la esterilidad podría ser permanente.
ANTRACICLINAS • Doxorrubicina • Doxorrubicina liposomal • Epirubicina	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológica: Doxorrubicina: Neutropenia (75%, entre el 10^o – 14^o día y se recupera en la 3^o semana), trombocitopenia y anemia. Doxorrubicina liposomal: neutropenia (12 – 62%), anemia (6 – 74%), trombocitopenia (13 – 65%). Epirubicina: neutropenia (80%), anemia (13 - 72%), trombocitopenia (5 - 48%). la trombocitopenia suele ocurrir con altas dosis de tratamiento. ● Cardiovascular: Doxorrubicina: cardiomiopatía aguda o tardía (5 – 8% a una dosis acumulada de 450mg/m², 6 – 20% a 500mg/m²). Doxorrubicina liposomal: < 10% bajo riesgo. Epirubicina: cardiomiopatía (0.9% a una dosis acumulada de 550mg/m², 1.6% a 700mg/m² y 3.3% a 900mg/m²). ● GI: Doxorrubicina: náuseas (90% si dosis es > 60mg/m²; 30 – 90%, si dosis es < 60mg/m²), vómitos y mucositis. Dox. Liposomal: náuseas y vómitos (17 - 46%), mucositis (<14%), astenia (40%), constipación (<30%), diarrea (5 – 21%). Epirubicina: Náuseas y vómitos (92%), mucositis (58%) y diarrea (7 – 25%) ● SNC: Doxorrubicina liposomal: fiebre (8 – 21%) Epirubicina: letargia (1 – 46%) ● Piel y anexos: Doxorrubicina liposomal: síndrome mano pie (45%), rash (28%), alopecia (20%). Epirubicina: alopecia (70 - 95%) ● Fertilidad: Doxorrubicina: amenorrea (60 – 75%) Epirubicina amenorrea. (72%). ● Neoplasias: Doxorrubicina: LMA/SMD en combinación con ciclofosfamida y radioterapia (0.21%, 1.5% a los 5 y 8 años). Epirubicina: LMA/SMD:0.27%, 0.46%, 0.55% a los 3, 5 y 8 años.
PLATINOS • Cisplatino • Carboplatino	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológica: cisplatino: anemia (25 – 30%), carboplatino: anemia (71 – 90%) neutropenia severa (18%), trombocitopenia severa luego de 2 – 3 semanas (25%) ● GI: cisplatino: náuseas y vómitos (70 – 100%), carboplatino: vómitos (65 – 80%)

	<ul style="list-style-type: none"> ● Ototoxicidad: cisplatino: dosis dependiente (30%) ● Hidro-electrolítico: cisplatino y carboplatino: hipomagnesemia, hipocalemia, hipocalcemia (20 – 40%) ● Renal: cisplatino: insuficiencia renal (28 – 36%) ● Hepática: cisplatino y carboplatino: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%) ● Sensorial: cisplatino y carboplatino: neuropatía sensorial reversible (5 – 10%).
ANTIFOLATOS • Metotrexate	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológica: la mielosupresión es dosis limitante, el nadir de la leucopenia se da entre el 4 – 7º día y se revierte a partir del día 14. ● Hepática: hipertransaminasemia transitoria se da a las 12 – 24 horas de iniciado el tratamiento , falla hepática, cirrosis y fibrosis. ● GI: náuseas, vómitos (de acuerdo a dosis del 10 – 90%) diarrea, estomatitis ulcerativa, mucositis (dosis dependiente, aparece en 3º a 7º día de iniciada la terapia y se resuelve en 2 semanas), gingivitis, glositis ● Renal: insuficiencia renal aguda, azoemia, retención urinaria ● SNC: Aracnoiditis, disfunción cerebral aguda, convulsiones (5 – 15%), encefalopatía desmielinizante, leucoencefalopatía crónica ● Piel y anexos: eritema en piel, lesiones psoriáticas, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica. ● Fertilidad: amenorrea, abortos o muertes fetales, oligospermia con falla testicular.
ANÁLOGOS DE PIRIMIDINAS • 5-Fluorouracilo (5FU) • Capecitabina • Gemcitabina	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológica: 5FU: mielosupresión (nadir 9 – 14ª, se recupera al día 30 día) Capecitabina: linfopenia (94%), neutropenia (2 – 26%) trombocitopenia (24%) anemia (72 – 80%). Gemcitabina: neutropenia (7 – 63%), trombocitopenia (24 – 36%), anemia (2 – 73%) ● Cardiovascular: 5FU: Angina, arritmia, falla cardiaca isquemia miocárdica Capecitabina: edema periférico (9 – 15%). Gemcitabina: edema periférico (20%) ● GI: 5FU: náuseas, vómitos y mucositis, diarrea. Capecitabina: diarrea (47 – 57%), nauseas (34 – 53%), vómitos (15 – 37%, estomatitis (22 – 25%), constipación (9 – 15%), anorexia (9 – 23%), incremento de bilirrubina (22 – 48%). Gemcitabina: náusea y vómitos (3 - 70%), diarrea (19 – 30%), estomatitis (10 – 11%), elevación de transaminasas (4 – 72%), incremento de bilirrubinas (4 – 26%) ● Renal: Gemcitabina: proteinuria (32 – 45%), hematuria (1 – 35%), BUN incrementado (16%) ● Neurológico: 5FU: síndrome agudo cerebelar, confusión euforia, parestesias, cefalea. Capecitabina: fatiga (15 – 42%), fiebre (7 – 18%), dolor (12%), parestesias (21%). Gemcitabina: fiebre (40% a las 6 – 12 horas de terminada la infusión), somnolencia (11%) ● Ocular: 5FU: lagrimeo, estenosis del ducto lagrimal, fotofobia. Capecitabina: irritación ocular (13 – 15%)

	<ul style="list-style-type: none"> ● Piel y anexos: 5FU y capecitabina: síndrome mano pie (45%), alopecia, dermatitis, fotosensibilidad. Gemcitabina: rash (30%), alopecia (16%), prurito (13%).
ALCALOIDES DE LA VINCA • Vinorelbine	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológica: neutropenia (28 – 85%, al 5 – 10º día y se recupera al 7 – 14º día), anemia (9 – 38%). ● GI: náuseas y vómitos (2 – 40%) constipación (35%), diarrea (12 – 17%), dolor abdominal (10 – 18%), incremento de transaminasas (2 – 67%), incremento de bilirrubina (3 – 13%) ● Renal: incremento de creatinina (13%) ● Neurológico: fatiga (27%), neuropatía periférica (1 – 25%), debilidad (36%) ● Piel y anexos: alopecia (12 – 30%).
TAXANOS • Paclitaxel • Docetaxel • Nab paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológica: Paclitaxel: neutropenia (14 – 98%, nadir 11º día y se recupera al 15- 21º día), trombocitopenia (1 – 20%), anemia (2 – 90%). Docetaxel: neutropenia (75 - 99% al 7 – 10º día y se recupera a la 2 semana), anemia (9 – 94%), trombocitopenia (1 – 14%) Nab-Pac: neutropenia (9 – 80%), anemia (1 – 33%), trombocitopenia (2 – 18%) ● Cardiovascular: Paclitaxel: EKG anormal (14 – 23%), edema (21%), hipotensión (4 – 12%). Docetaxel: retención de fluidos (13 – 60%). Nab-Pacl: EKG anormal (35 – 60%) ● GI: Paclitaxel: Náuseas y vómitos (52%), diarrea (38%), mucositis (3 - 35%) dolor abdominal con paclitaxel intraperitoneal, elevación de transaminasas (19%), y de fosfatasa alcalina (22%), astenia. Docetaxel: estomatitis (8 – 53%), náusea y vómitos (22 – 42%) elevación de transaminasas (4 – 19%), astenia (62%). Nab-Pacl: náuseas y vómitos (12 – 30%) elevación de transaminasas (39%) y fosfatasa alcalina (36%), astenia (47%). ● Renal: Nab-Pacl: incremento de creatinina (1 – 11%) ● Neurológico: Paclitaxel: neuropatía periférica (7 – 70%), artralgias/mialgias (60%), debilidad (17%). Docetaxel: neuropatía periférica (20 – 60%) fiebre (35%), debilidad (18 – 66%), mialgia (3 – 23%). Nab-Pacl: neuropatía periférica dosis acumulable (10 - 70%), fatiga (25%), mialgia/artralgia (44%) ● Piel y anexos: Paclitaxel síndrome mano pie, alopecia (87%), rash (12%). Docetaxel: alopecia (56 – 76%), rash (47%), onicólisis (11 – 40%), síndrome mano pie (15%). Nab-Pac: alopecia (56%), mialgia (44%) ● Ocular: Nab-Pacl: disturbios visuales(queratitis 11%) ● Reacción de hipersensibilidad: Paclitaxel: 31 – 45%

EPOTILONES • Ixabepilone • Eribulin	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológica: Ixabepilone: neutropenia (23 - 30%) Eribulin (28 – 82%, nadir 13º día, se recupera 21º día), anemia 2 – 58% • GI: Ixabepilone: náusea y vómito (29 – 42%), mucositis/estomatitis (29%), diarrea (22%), anorexia (19%, constipación (16%), dolor abdominal (13%), astenia (56%), Eribulin: náuseas y vómitos (18 – 35%), astenia (54%), anorexia y pérdida de peso (21%), incremento de transaminasas (18%) • Neurológico: Ixabepilone: cefalea (11%), neuropatía periférica dosis acumulada (65%), mialgia/artralgia (49%), debilidad (56%). Eribulin neuropatía periférica (8 – 35%), fiebre (21%), cefalea (19%), debilidad (58%), artralgia/mialgia (22%). • Piel y anexos: Ixabepilone: alopecia (48%), síndrome mano pie (5%). Eribulin: alopecia (45%), onicolisis.
ANTI Her2 • Trastuzumab • Pertuzumab • Lapatinib • T-DM1	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológica: Pertuzumab: neutropenia (49 – 53%), anemia (3 – 23%). Lapatinib: neutropenia (1 – 23% con capecitabina) anemia (1 – 56% con capecitabina), trombocitopenia (1 – 18%) • Cardíaca: Trastuzumab: disminución del FEVI (4 - 22%). Pertuzumab: disminución de FEVI al combinarse con trastuzumab. Lapatinib disminución de la FEVI (4%) • GI: Trastuzumab: diarrea (25%). náusea y vómitos, diarrea (4 – 33%), diarrea (7 – 25%), dolor abdominal (2 – 22%), anorexia (14%), Pertuzumab: náuseas y vómitos (15 – 24%) diarrea (8 – 67%), estomatitis (19%), dolor abdominal (12%), Lapatinib: diarrea (1 - 65%), náusea y vómitos (17 - 40%), dolor abdominal y dispepsia (15%) mucositis y estomatitis (15%), anorexia (11%) hipertransaminasemia (1 – 46%) e hiperbilirrubinemia (1 - 45%) • Respiratorio: Trastuzumab: tos (5 – 26%), disnea (3 – 22%), rinitis/faringitis (12 – 14%) Lapatinib: disnea (12%), epistaxis (11%) • Neurológico: Trastuzumab: dolor (47%), fiebre (6 – 36%), cefalea (10 – 26%), insomnio (14%), dolor de espalda (5 – 22%), debilidad (4 – 42%). Pertuzumab: fatiga (38%), cefalea (21%), fiebre (19%). Lapatinib: fatiga (10 – 20%), cefalea (14%), debilidad (12%) • Piel y anexos: Trastuzumab: rash (4 - 18%). Pertuzumab: rash (1 – 34%), prurito (14%) resecaedad de piel (11%). Lapatinib: síndrome mano pie (12 - 53% con capecitabina), rash (28 – 44%), resecaedad de piel (13%), prurito (12%), desórdenes en las uñas (11%) • Hipersensibilidad: Trastuzumab: reacción con la infusión (21 - 40%), Pertuzumab: reacción con la infusión (1 – 13%)
INH. mTOR • Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológica: linfopenia (1/8 – 54%), neutropenia (9 – 46%), trombocitopenia (3 – 54%), anemia (1 – 92%) • Cardiovascular: edema periférico (4 – 45%), hipertensión (4 – 30%) • GI: alteración del gusto (1 – 88%), estomatitis (8 – 86%), diarrea (5 - 50%), constipación (10 – 38%), dolor abdominal (3 – 36%), náuseas y vómitos (8 – 29%), anorexia (1 – 30%), hipertransaminasemia (1 – 89%), incremento de fosfatasa alcalina (32 – 74%) • Renal: incremento de creatinina (11 – 50%). • Respiratorio: sinusitis (3 – 39%), tos (7 – 30%), disnea (6 – 24%), epistaxis (22%), neumonitis (1 – 19%), rinitis (14%)

	<ul style="list-style-type: none"> • Endocrinológico: hipercolesterolemia (17 – 85%), hiperglicemia (12 – 75%), hipertrigliceridemia (73%), Hipofosfatemia (9 – 49%), hipocalcemia (17 – 37%), hipoglicemia (32%), hipocalemia (12 – 29%), amenorrea (17%), hiponatremia (16%). • Neurológico y neuromuscular: fatiga (7 – 45%), fiebre (15 – 329), cefalea (18 – 30%) convulsiones (5 – 29%), ansiedad/agresión (21%), debilidad (13 – 33%), artralgias (20%) • Otorrinolaringológico: otitis (6 – 36%) • Piel y anexos: rash (18 – 59%), dermatitis acneiforme (3 – 25%), desórdenes en uñas (5 – 22%), acné (3 – 22%), prurito (13 – 21%)
ANTIESTRÓGENO • Tamoxifeno • Fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: Tamoxifeno: vasodilatación (41%), flushing (33%), hipertensión (11%), edema periférico (11%), eventos tromboembólicos (2 - 5%). • GI: Tamoxifeno: náuseas y vómitos (5 - 26%), pérdida de peso (23%). Fulvestrant: hipertransaminasemia (2 - 14%), incremento de fosfatasa alcalina 2 - 15%), • Endocrinológico y metabólico:: Tamoxifeno: sofocos (25 - 81%), retención de fluidos (32%), alteraciones menstruales (13 - 25%), amenorrea (16%). Fulvestrant: sofocos (7 - 13%). • Respiratorio: Tamoxifeno : faringitis (14%) • Neurológico: Tamoxifeno: cambios de humor (12 - 18%), dolor (3 - 13%, depresión (2 - 12%) • Neuromuscular y esquelético:: Tamoxifeno: debilidad (18%), artralgias/mialgias (11 - 14%). Fulvestrant: desórdenes articulares (14 - 19%) • Genital: Tamoxifeno: sangrado vaginal (2 - 23%), secreción vaginal (13 - 55%) • Local: Fulvestrant: dolor en sitio de inyección (12 - 14%) • Piel y anexos: Tamoxifeno : cambios en la piel (6 - 19%), rash (13%) • Neoplasias: Tamoxifeno: cáncer de endometrio (0.8%)
INH.AROMATASA • Anastrozol • Letrozol • Exemestane	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: Anastrozol: vasodilatación (25 - 36%), enfermedad isquémica cardiovascular (4 - 17% mayor en pacientes con enfermedad isquémica preexistente), hipertensión (2 - 13%), angina (2 - 12%). Letrozol: edema (7 - 18%). Exemestane: hipertensión (5 - 15%). • GI: Anastrozol: náuseas y vómitos (8 - 19%). Letrozol: náusea (9 - 17%), aumento de peso (2 - 13%), constipación (2 - 11%). Exemestane: náusea (9 - 18%), dolor abdominal (6 - 11%), fosfatasa alcalina incrementado (14 - 15%). • Endocrinológico y metabólico: Anastrozol: sofocos (12 - 36%). Letrozol: hipercolesterolemia (3 - 52%), sofocos (6 - 50%). Exemestane: sofocos (13 - 33%). • Respiratorio: Anastrozol: faringitis (6 - 14%), tos (8 - 11%). Letrozol: disnea (6 - 18%), tos (6 - 13%).

	<ul style="list-style-type: none"> ● Neurológico: Anastrozol: cambios de humor (19%), fatiga (19%), dolor (11 - 17%), cefalea (9 - 13%), depresión (5 - 13%). Letrozol: cefalea (4 - 20%), mareos (3 - 14%), fatiga (8 - 13%). Exemestane: fatiga (8 - 22%), insomnio (11 - 14%), dolor (13%), cefalea (7 - 13%), depresión (6 - 13%) ● Neuromuscular y esquelético: Anastrozol: debilidad (16 - 19%), artralgias/mialgias (2 - 17%), dolor de espalda (10 - 12%), dolor óseo (6 - 11%), osteoporosis (11%). Letrozol: debilidad (4 - 34%), artralgia/artritis (7 - 25%), dolor óseo (5 - 22%), dolor de espalda (5 - 18%), disminución de la densidad mineral ósea/ osteoporosis (5 - 15%), fracturas (10 - 14%). Exemestane: artralgias (15 - 29%) ● Piel y anexos: Anastrozol: rash (6 - 11%). Exemestane: Hiperhidrosis (4 - 18%), alopecia (15%)
ANAL. GNRH • Goserelina • Leuprolide • Triptorelina	<ul style="list-style-type: none"> ● Cardiovascular: Goserelina: edema periférico (21%). Exemestane: hipertensión (5 - 15%). Leuprolide: edema (14%). ● GI: Goserelina: náuseas (8 - 11%), dolor abdominal (7 - 11%). Leuprolide: náuseas y vómitos (25%), alteración de la función intestinal (14%), pérdida o ganancia de peso (13%) Triptorelina: dolor abdominal (9 - 15%) ● Endocrinológico y metabólico: Goserelina: sofocos (57%), disminución de libido (48%), atrofia mamaria (33%), aumento de volumen mamario (18%), aumento de libido (12%). Leuprolide: sofocos (12 - 98%), hiperlipidemia (12%), disminución de la libido (11%). ● Neurológico: Goserelina: cefalea (32 - 75%), labilidad emocional (60%), depresión (54%), dolor (17%), insomnio (11%). Leuprolide: cefalea (65%), dolor (2 - 33%), depresión (31%), insomnio (31%), fatiga (17%), mareos y vértigos (16%). Triptorelina: cefalea (4 - 27%) ● Neuromuscular y esquelético: Leuprolide: desórdenes articulares (12%), debilidad (18%). ● Piel y anexos: Goserelina: acné (42%), seborrea (26%). Leuprolide: reacción en la piel (12%). ● Local: Leuprolide: dolor en el sitio de inyección (20%). Triptorelina: dolor en el sitio de inyección (10 - 12%) ● Genitourinario: Goserelina: vaginitis (75%), síntomas pélvicos (9 - 18%), dispareunia (14%). Leuprolide: vaginitis (11 - 28%), desordenes urinarios (13 - 15%). Triptorelina: hemorragia vaginal (2 - 24%)
ANTIANDRÓGENO • Medroxiprogesterona • Megestrol acetato	<ul style="list-style-type: none"> ● Cardiovascular: Medroxiprogesterona: hipertensión, tromboflebitis. Megestrol: Hipertensión (<8%), cardiomiopatía (1 - 3%) tromboflebitis. ● GI: Medroxiprogesterona: dolor abdominal (5%), ganancia de peso (38%). Megestrol: diarrea (15%), náuseas y vómitos (5 - 6%), astenia (6%) ● Endocrinológico y metabólico: Medroxiprogesterona: libido disminuido e irregularidades menstruales (<5%). Megestrol: hiperglucemia (6%). ● Neurológico: Medroxiprogesterona: cefalea y mareos (<5%). Megestrol: cefalea (10%), insomnio (<6%)

Inmunoterapia •Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> ● Cardiovascular: hipertensión (G1-2: 12.7%, G3-4: 6.4%) ● Sistema nervioso central: fatiga (G1-2: 22.4%, G3-4: 3.3%), astenia (G1-2: 132.%, G3-4: 1.3%) ● Piel y faneras: rash (G1-2: 12%, G3-4: 1.3%), alopecia (G1-2: 46.6%, G3-4: 0%), estomatitis (G1-2: 10.9%, G3-4: 1%) ● Gastrointestinal: disminución del apetito (G1-2: 19.6%, G3-4: 2.5%), estreñimiento (G1-2: 16.5%, G3-4: 0%), náuseas (G1-2: 30.3%, G3-4: 3.8%) diarrea (G1-2: 17.8%, G3-4: 2.8%), vómitos (G1-2: 12.7%, G3-4: 1.5%) ● Hematológico y oncológico: anemia (G1-2: 17.8%, G3-4: 6.1%), trombocitopenia (G1-2: 9.2%, G3-4: 4.1%), neutropenia (G1-2: 4.6%, G3-4: 13.7%), ● Neuromuscular y esquelético: neuropatía periférica (G1-2: 35.9%, G3-4: 2.8%), parestesias (G1-2: 10.7%, G3-4: 0%) artralgia (G1-2: 16%, G3-4: 0.8%) ● Renal: proteinuria (G1-2: 10.4%, G3-4: 2.5%) ● Varios: neutropenia febril (G1-2: 0.5%, G3-4: 8.4%), epistaxis neutropenia febril (G1-2: 12.7%, G3-4: 1%)
Inhibidores CDK 4/6 •Ribociclib •Palbociclib	<ul style="list-style-type: none"> ● Hematológico: Ribociclib: anemia (G1-4: 19%, G3-4: 1.2%), neutropenia (G1-4: 74%, G3-4: 56%), leucopenia (G1-4: 32.9%, G3-4: 1.2%) Palbociclib: anemia (G1-4: 24.1%, G3-4: 5.4%), neutropenia (G1-4: 79.5%, G3-4: 65%), leucopenia (G1-4: 39%, G3-4: 25.3%) trombocitopenia (G1-4: 16%, G3-4:2%). ● Gastrointestinal: Ribociclib: disminución del apetito (G1-4: 18.6%, G3-4: 1.5%), estreñimiento (G1-4: 24.9%, G3-4: 1.2%), náuseas (G1-4: 52%, G3-4:2.4%) diarrea (G1-4: 35%, G3-4: 1.2%), vómitos (G1-4: 29.3%, G3-4: 3.6%), hipertransaminasemia (G1-4: 15%, G3-4 :6.5%), Palbociclib: disminución del apetito (G1-4: 15%, G3-4: 1%), estreñimiento (G1-4: 19.4%, G3-4: 1.5%), náuseas (G1-4: 35.1%, G3-4: 0.1%) diarrea (G1-4: 26.1%, G3-4: 1.4%), vómitos (G1-4: 15.5%, G3-4: 0.5%), dispepsia (G1-4: 9.2%, G3-4: 0%), dolor abdominal (G1-4: 11.3%, G3-4: 1%) ● Sistema nervioso central: Ribociclib: fatiga (G1-4: 36.5%, G3-4: 2.5%), cefalea (G1-4: 22.%, G3-4: 0.5%), Palbociclib: fatiga (G1-4: 37.4%, G3-4:1.8%), cefalea (G1-4: 21.4.%, G3-4: 1.4%), mialgia (G1-4: 11.9%, G3-4: 0%) ● Piel y faneras: Ribociclib: rash (G1-4: 17.1%, G3-4: 0.6%), alopecia (G1-4: 33.2%, G3-4: 0%), Palbociclib: rash (G1-4: 17.9%, G3-4:7%), alopecia (G1-4: 33%, G3-4: 0%) ● Neuromuscular y esquelético: Ribociclib lumbalgia (G1-4: 20%, G3-4: 2.1%), artralgia (G1-4: 27.2%, G3-4: 1%) Palbociclib lumbalgia (G1-4: 21.6%, G3-4: 1.4%), artralgia (G1-4: 33.3%, G3-4: 0.7%) ● Otros: Ribociclib: infecciones (G1-4: 50%,G3-4: 4.2%), bochornos (G1-4: 21%, G3-4: 0.3%), tos (G1-4: 19.5%, G3-4: 0%), Palbociclib: bochornos (G1-4: 20.9%, G3-4: 0%), tos (G1-4: 25%,G3-4: 0%), estomatitis (G1-4: 15.3%, G3-4: 0.2%), disnea (G1-4: 14.9%, G3-4: 1.1%), insomnio (G1-4: 15%, G3-4: 0%), pirexia (G1-4: 12.4%, G3-4: 0%),

Anexo 13. Eventos adversos o colaterales de la cirugía y radioterapia

LUGAR AFECTADO	EFEECTO SECUNDARIO	DESCRIPCIÓN
Mama	MALA COSMESIS	Los factores que influyen en los pobres resultados de la cosmesis son: el uso del boost, un área a irradiar mayor a 2 campos (es decir, la adición a la región supraclavicular, axilar, o campo mamario interno), la totalidad de la dosis y heterogeneidad de la misma en los campos de la mama. Sin embargo, las técnicas en el boost que minimicen la morbilidad y la localización específica a irradiar ayudarán a reducir el exceso de tejido mamario tomado, a dosis innecesariamente más altas.
	FIBROSIS	La fibrosis mamaria es más frecuente en aquellas pacientes que recibieron campos de irradiación adicionales y boost. Existe una fuerte asociación entre la dosis total, el tamaño de la fracción y la fibrosis y esto se demuestra en un estudio de la Universidad de Hamburgo que evaluó la fibrosis posradiación con un seguimiento de 6 años y utilizó los criterios LENT-SOMA. Las tasas de fibrosis mamaria grado 2-3 fueron 58% luego de 60 Gy en fracciones de 2,5 Gy, 51% después de 55 Gy en fracciones de 2,5 Gy y 20% después de 55 Gy en fracciones de 2 Gy.
	DOLOR CRÓNICO	Los sitios de dolor más afectados son la mama (80%), brazo ipsilateral (70%), y axila ipsilateral (81%) y la prevalencia de dolor fue del 27% después de lumpectomía con RT y 23% después de una mastectomía sola.
	LACTANCIA ANORMAL	Hay varios estudios que evalúan la capacidad de lactancia materna luego de tratamiento quirúrgico conservador de la mama más RT. En general, la lactancia normal no es posible y no se han encontrado diferencias en cuanto a la edad de la paciente, ni edad gestacional en el momento de recibir RT, tampoco en la dosis de RT.
Piel	RADIODERMITIS	Es frecuente que la piel de la zona que se trata se vuelva más sensible, seca e incluso un poco roja. Estos problemas desaparecen con el tiempo y es importante el manejo de acuerdo a los grados de radiodermatitis.
Pared torácica y músculos asociados	SÍNTOMAS Y MOVILIDAD EN EL HOMBRO	Los síntomas frecuentes reportados por las pacientes son dolor y rigidez de hombro. Los factores asociados son: la extensión del campo de RT, el tipo de cirugía y la extensión de la disección ganglionar axilar. Otros factores asociados con la disminución del movimiento fueron la edad > 60 años, presencia de fibrosis subcutánea y no adherencia a un ejercicio programado. La abducción máxima del hombro y los ángulos de flexión se reducen más en la paciente que recibe 3 - 4,5 Gy/fracción dos veces por semana que en aquellas que reciben 1.8 Gy/día cinco veces por semana. Las fracciones de radioterapia más grandes se asocian con mayores efectos tardíos, y el intervalo entre la RT y la manifestación clínica puede prolongarse (especialmente, si la dosis por fracción no es tan alta).
Miembros superiores	LINFEDEMA	El linfedema del brazo es causado por una interrupción del proceso normal de filtración entre capilares, tejidos intersticiales y vasos linfáticos. La estasis del fluido en el tejido subcutáneo del brazo conduce a un aumento de peso

		<p>y de la circunferencia de la extremidad. Los factores que contribuyen al edema del brazo son el grado de disección ganglionar y la técnica de irradiación ganglionar, otros son la obesidad y la infección.</p> <p>La extensión de la disección ganglionar antes de la irradiación ganglionar impacta sobre la tasa de linfedema subsiguiente. La adición de irradiación supraclavicular y/o axilar después de una disección ganglionar se asocia con una incidencia de linfedema que va del 9 al 58% en algunas series.</p>
Region braquial	PLEXOPATÍA BRAQUIAL	<p>El mecanismo de la plexopatía braquial se produce por la fibrosis del tejido alrededor de los nervios periféricos y a la isquemia, estudios patológicos han demostrado pérdida de mielina, fibrosis y la obliteración del vaso nervum.</p> <p>La plexopatía braquial después de la radioterapia es infrecuente (<5%) y sólo se observa con irradiación ganglionar regional. Esta se manifiesta como debilidad seguido de parálisis progresiva a partir de los 6 meses o más luego de la RT.</p>
Julia White, Michael C. Joiner, and Liyi Xie. Breast Cancer. ALERT – Adverse Late Effects of Cancer Treatment, Medical Radiology. Radiation Oncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014		

Anexo 14. Indicadores para la implementación, seguimiento y monitoreo de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica de Manejo Multidisciplinario de Cáncer de mama.

Indicador 01: Registro y documentación en historia clínica.	
Definición	Proporción de pacientes que cuenten con el registro del estadio clínico e inmunofenotipo en historia clínica completo, cuyo intervalo entre petición de pruebas y la firma del informe es igual o inferior a 14 días hábiles desde la petición.
Numerador	Número de pacientes que cuenten con el registro del estadio clínico e inmunofenotipo en historia clínica completo, cuyo intervalo entre petición de pruebas y la firma del informe es igual o inferior a 14 días hábiles desde la petición.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de cáncer de mama.
Recomendación de referencia	Indicador de proceso
Meta	>80%
Indicador 02: Uso de tomografías para estadiaje.	
Definición	Proporción de pacientes con criterios de tomografía para estadiaje (T \geq 5cm, alteración de laboratorio, inmunofenotipo TN o con expresión HER2, N+ clínico) que cuenten con TC de tórax y abdomen y cuyo intervalo entre petición de pruebas y la firma del informe es igual o inferior a 14 días hábiles desde la petición.
Numerador	Número de pacientes con criterios de tomografía para estadiaje que cuenten con TC de tórax y abdomen y cuyo intervalo entre petición de pruebas y la firma del informe es igual o inferior a 14 días hábiles desde la petición.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de Cáncer de mama.
Recomendación de referencia	<p>En pacientes con cáncer de mama probable y/o confirmado se recomienda TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste en alguno de estos escenarios:</p> <p>Presencia de signos, síntomas o valores de laboratorio (elevación de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia) que sugieran la presencia de enfermedad metastásica.</p> <p>Adenopatías axilares clínicamente positivas.</p> <p>Tumores grandes (\geq 5 cm).</p> <p>Triple negativo, HER2 o luminal de alto riesgo</p>
Meta	>80%
Indicador 03: Sobreuso de tomografías de estadiaje.	
Definición	Proporción de pacientes SIN criterios de tomografía para estadiaje que cuenten con TC de tórax y abdomen.

Numerador	Número de pacientes sin criterios de tomografía para estadiaje que cuenten con TC de tórax y abdomen.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de cáncer de mama que cuenten con tomografía de estadiaje.
Recomendación de referencia	<p>En pacientes con cáncer de mama probable y/o confirmado se recomienda TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste en alguno de estos escenarios:</p> <p>Presencia de signos, síntomas o valores de laboratorio (elevación de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia) que sugieran la presencia de enfermedad metastásica. Adenopatías axilares clínicamente positivas. Tumores grandes (≥ 5 cm). Triple negativo, HER2 o luminal de alto riesgo</p>
Meta	<20%
Indicador 04: Diagnóstico patológico.	
Definición	Proporción de pacientes que cuenten con diagnóstico anatomopatológico completo (tipo histológico, RE, RP, HER2, Ki) y cuyo intervalo entre petición de pruebas de inmunohistoquímica y la firma del informe es igual o inferior a 14 días naturales.
Numerador	Número de pacientes que cuenten con diagnóstico anatomopatológico completo (tipo histológico, RE, RP, HER2, Ki) y cuyo intervalo entre petición de pruebas de inmunohistoquímica y la firma del informe es igual o inferior a 14 días naturales.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de cáncer de mama.
Recomendación de referencia	<p>Se recomienda analizar los siguientes biomarcadores por inmunohistoquímica: Receptor de estrógeno (RE), Receptor de progesterona (RP), Ki-67.</p> <p>Se recomienda evaluar el estatus del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) mediante inmunohistoquímica, y FISH o equivalentes en caso de HER2 dudoso.</p> <p>Se recomienda emplear el score Allred o el score H para cuantificar los hallazgos inmunohistoquímicos del RE y del RP.</p>
Meta	>90%
Indicador 05: Proporción de cirugías conservadoras.	
Definición	Proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico que tengan una cirugía conservadora.
Numerador	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico que tengan una cirugía conservadora.

Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de cáncer de mama no metastásico sometidas a cirugía.
Recomendación de referencia	<p>En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a cirugía conservadora, se recomienda márgenes de resección quirúrgica “no ink on tumor” tanto en componente infiltrante como en componente in situ asociado al infiltrante.</p> <p>En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado (>cT3 y/o N>1) expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínica y radiológica parcial o completa, se recomienda mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II.</p>
Meta	>80%
Indicador 06: Reintervenciones en cirugía conservadora.	
Definición	Proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que tengan una o más cirugías para ampliación de márgenes luego de cirugía conservadora.
Numerador	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que tengan una o más cirugías para ampliación de márgenes luego de cirugía conservadora.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora.
Recomendación de referencia	Indicador de resultado.
Meta	<20%
Indicador 07: Cirugía de axila	
Definición	Proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, axila clínicamente negativa y BGC negativo que hayan sido sometidas a DRA.
Numerador	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, axila clínicamente negativa y BGC negativo que hayan sido sometidas a DRA.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de cáncer de mama operadas con axila clínicamente negativa y BGC negativo.
Recomendación de referencia	En pacientes con cáncer de mama localizado axila clínicamente negativa y biopsia de ganglio centinela negativo, no se recomienda disección radical de axila.
Meta	<10%

Indicador 08: Radioterapia adyuvante.	
Definición	Proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y cirugía conservadora que reciben radioterapia adyuvante dentro de los 6 meses.
Numerador	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y cirugía conservadora que reciben radioterapia adyuvante dentro de los 6 meses.
Denominador	Número de pacientes nuevos con diagnóstico de cáncer de mama y cirugía conservadora.
Recomendación de referencia	<p>En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con mastectomía, con ganglios axilares negativos, tumor < 5 cm y márgenes > 1 mm y sin factores de recurrencia de alto riesgo (tumores centrales/mediales o tumores ≥ 2 cm con <10 ganglios axilares extirpados y al menos uno de los siguientes: grado 3, receptores hormonales negativo o invasión linfovascular), no se recomienda radioterapia</p> <p>En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con estadiaje axilar quirúrgico y tumor > 5 cm, ganglios axilares negativos y márgenes positivos, se recomienda radioterapia a parrilla costal con o sin irradiación axilar, infraclavicular, supraclavicular y considerar irradiar la mama interna</p> <p>En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con ganglios positivos (1 - 3 ganglios) por biopsia de ganglio centinela, se recomienda radioterapia a toda la mama, lecho axilar de riesgo y supraclavicular y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores > 2 cm ubicados en cuadrantes internos.</p> <p>En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con ganglios positivos (> 4 ganglios), se recomienda radioterapia a toda la mama, región infraclavicular, supraclavicular, lecho axilar de riesgo y considerar irradiar la cadena mamaria interna en tumores > 2 cm ubicados en cuadrantes internos.</p> <p>En pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a resección quirúrgica con estadiaje axilar quirúrgico y tumor > 5 cm, ganglios axilares negativos y márgenes positivos, se recomienda radioterapia a parrilla costal con o sin irradiación axilar, infraclavicular, supraclavicular y considerar irradiar la mama interna</p> <p>En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localizado sometidas a resección quirúrgica se recomienda radioterapia a toda la mama a dosis convencionales, hipofraccionamiento moderado c/s boost adicional/ integrado.</p>
Meta	>90%

Indicador 09: Oncotype en pacientes premenopáusicas (<50 años)	
Definición	Proporción de pacientes premenopáusicas con ca mama temprano RH positivos HER2 negativo operadas T1b-c-T2 (0.6-4.9cm) pN 0 que cuenten con oncotype previo al inicio de tratamiento sistémico.
Numerador	Número de pacientes premenopáusicas con ca mama temprano RH positivos HER2 negativo operadas T1b-c-T2 (0.6-4.9cm) pN 0 que cuenten con oncotype previo al inicio de tratamiento sistémico.
Denominador	Número de pacientes nuevas premenopáusicas con diagnóstico de ca mama temprano RH positivos HER2 negativo operadas T1b-c-T2 (0.6-4.9cm) pN 0.
Recomendación de referencia	<p>Se recomienda el uso de Oncotype Dx en pacientes con cáncer de mama invasivo temprano con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con las siguientes características:</p> <p>Mayor de 18 años que esté de acuerdo con la realización de la prueba. Receptores hormonales positivos de acuerdo a lo establecido por el colegio americano de patólogos ($\geq 1\%$). Receptores hormonales positivos (estrógeno o progesterona, o ambos) pT1b (>0.5 cm a 1 cm) y grado histológico 2 o 3, grado nuclear alto o invasión linfovascular. pT1c o pT2 Ganglios negativos o enfermedad ganglionar micrometastásica. Premenopausicas – menores de 50 años (Sin ganglio comprometidos/ 0) Postmenopáusicas (Ganglios positivos 1 – 3)</p>
Meta	>90%
Indicador 10: Oncotype en pacientes posmenopáusicas (≥ 50 años)	
Definición	Proporción de pacientes posmenopáusicas con ca mama temprano RH positivos HER2 negativo operadas T1b-c-T2 (0.6-4.9cm) pN 0-1 (1-3 ganglios) que cuenten con oncotype previo al inicio de tratamiento sistémico.
Numerador	Número de pacientes posmenopáusicas con ca mama temprano RH positivos HER2 negativo operadas T1b-c-T2 (0.6-4.9cm) pN 0-1 (1-3 ganglios) que cuenten con oncotype previo al inicio de tratamiento sistémico.
Denominador	Número de pacientes nuevas posmenopáusicas con ca mama temprano RH positivos HER2 negativo operadas T1b-c-T2 (0.6-4.9cm) pN 0-1 (1-3 ganglios).
Recomendación de referencia	<p>Se recomienda el uso de Oncotype Dx en pacientes con cáncer de mama invasivo temprano con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con las siguientes características:</p> <p>Mayor de 18 años que esté de acuerdo con la realización de la prueba. Receptores hormonales positivos de acuerdo a lo establecido por el colegio americano de patólogos ($\geq 1\%$). Receptores hormonales positivos (estrógeno o progesterona, o ambos) pT1b (>0.5 cm a 1 cm) y grado histológico 2 o 3, grado nuclear alto o invasión linfovascular.</p>

	pT1c o pT2 Ganglios negativos o enfermedad ganglionar micrometastásica. Premenopausicas – menores de 50 años (Sin ganglio comprometidos/ 0) Postmenopáusicas (Ganglios positivos 1 – 3)
Meta	>90%
Indicador 11: Terapia neoadyuvante en cáncer de mama Triple Negativo	
Definición	Proporción de pacientes con ca mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante.
Numerador	Número de pacientes con ca mama TN localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados de cáncer de mama TN localmente avanzado (T>2cm ,ganglios positivos).
Recomendación de referencia	En pacientes TNBC localmente avanzado se recomienda terapia neoadyuvante con quimioterapia como una opción de manejo.
Meta	>90%
Indicador 12: Terapia de primera línea en cáncer de mama HER2 +	
Definición	Proporción de pacientes con ca mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, que reciben Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como primera línea de tratamiento.
Numerador	Número pacientes con ca mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, que reciben Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como primera línea de tratamiento.
Denominador	Número de pacientes nuevos diagnosticados con ca mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab.
Recomendación de referencia	<p>En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, se recomienda Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel como una opción de manejo.</p> <p>En pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo no expuestos a Pertuzumab, se recomienda Pertuzumab/Trastuzumab/Paclitaxel semanal como una opción de manejo</p>
Meta	>90%

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de octubre de 2005;23(30):7703-20.
2. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 5 de mayo de 2010;102(9):627-37.
3. Kurian AW, Gong GD, John EM, Miron A, Felberg A, Phipps AI, 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 Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. abril de 2009;18(4):1084-91.
4. Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW, Crown J. Biomarkers in Breast Cancer: Where Are We and Where Are We Going? *Adv Clin Chem*. 2015;71:1-23.
5. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer*. 1 de diciembre de 2016;4(1):59.
6. Zgura A, Galesa L, Bratila E, Anghel R. Relationship between Tumor Infiltrating Lymphocytes and Progression in Breast Cancer. *Mædica*. diciembre de 2018;13(4):317-20.
7. Shamshirian A, Aref AR, Yip GW, Ebrahimi Warkiani M, Heydari K, Razavi Bazaz S, et al. Diagnostic value of serum HER2 levels in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 31 de octubre de 2020;20(1):1049.
8. Dendukuri N, Khetani K, Mclsaac M, Brophy J. Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *CMAJ Can Med Assoc J*. 8 de mayo de 2007;176(10):1429-34.
9. Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha Á, Corominas JM, García-Caballero T, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol*. junio de 2009;11(6):363-75.
10. Aalaei-Andabili SH, Beaver TM, Bavry AA, Petersen JW, Karimi A, Wayangankar S, et al. Outcomes of direct transcatheter aortic valve replacement without balloon aortic valvuloplasty using a new generation valve. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 23 de enero de 2019;

11. Kleinknecht JH, Ciurea AI, Ciorte CA. Pros and cons for breast cancer screening with tomosynthesis – a review of the literature. *Med Pharm Rep.* octubre de 2020;93(4):335-41.
12. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, Ambinder E, Pool KL, Pollack E, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol.* 27 de agosto de 2019;5:JGO.19.00127.
13. Yang L, Wang S, Zhang L, Sheng C, Song F, Wang P, et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 1 de junio de 2020;20(1):499.
14. Tadesse GF, Tegaw EM, Abdisa EK. Diagnostic performance of mammography and ultrasound in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound [Internet].* 25 de enero de 2023 [citado 17 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40477-022-00755-3>
15. Bennani-Baiti B, Bennani-Baiti N, Baltzer PA. Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2 de agosto de 2016;11(8):e0160346.
16. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. septiembre de 2007;43(13):1905-17.
17. Mensah YB, Edusa C, Nsaful J, Mensah NA. A review of computed tomography patterns of metastatic breast cancer patients undergoing treatment at a private oncology centre in Ghana. *Pan Afr Med J.* 18 de enero de 2021;38:50.
18. Pesapane F, Downey K, Rotili A, Cassano E, Koh DM. Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. *Insights Imaging.* 16 de junio de 2020;11:79.
19. Hadjipanteli A, Doolan P, Kyriacou E, Constantinidou A. Breast Cancer Brain Metastasis: The Potential Role of MRI Beyond Current Clinical Applications. *Cancer Manag Res.* 12 de octubre de 2020;12:9953-64.
20. Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget.* 30 de julio de 2019;10(46):4786-801.
21. Liu D, Li B, Shi X, Zhang J, Chen AM, Xu J, et al. Cross-platform genomic identification and clinical validation of breast cancer diagnostic biomarkers. *Aging.* 20 de enero de 2021;13(3):4258-73.

22. Fernández Pérez I, Tuñas LV, Corbacho DP, Benito CG, Ojea CG, Fernández AG, et al. Utility of Genomic Platforms in Treatment Decisions in Axilla-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 1 de octubre de 2022;22(7):634-41.
23. Agnese DM, Pollock RE. Breast Cancer Genetic Counseling: A Surgeon's Perspective. *Front Surg*. 28 de enero de 2016;3:4.
24. Corrales Monge SM, Solórzano Herra S. The importance of genetic counseling in breast cancer. *Med Leg Costa Rica*. marzo de 2020;37(1):93-100.
25. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 5 de abril de 2018 [citado 15 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.78.1914?role=tab>
26. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update*. 1 de julio de 2017;23(4):433-57.
27. von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 de abril de 2016;199:146-9.
28. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de junio de 2005;23(16):3858-9.
29. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridge AH, Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev*. enero de 2019;72:65-77.
30. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de julio de 2018;36(19):1981-90.
31. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*. 15 de noviembre de 2018;124(22):4401-7.
32. Buonomo B, Brunello A, Noli S, Miglietta L, Del Mastro L, Lambertini M, et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care Basel Switz*. abril de 2020;15(2):148-56.

33. Lambertini M, Martel S, Campbell C, Guillaume S, Hilbers FS, Schuehly U, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer*. 15 de enero de 2019;125(2):307-16.
34. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med*. 4 de mayo de 2023;388(18):1645-56.
35. Hadebe B, Harry L, Ebrahim T, Pillay V, Vorster M. The Role of PET/CT in Breast Cancer. *Diagnostics*. enero de 2023;13(4):597.
36. Joseph S, Singh E. Nuclear Medicine PET/CT Breast Cancer Assessment, Protocols, And Interpretation. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570617/>
37. Yang SK, Cho N, Moon WK. The Role of PET/CT for Evaluating Breast Cancer. *Korean J Radiol*. 2007;8(5):429-37.
38. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, Jannink I, van de Velde CJH, Liefers GJ, et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. septiembre de 2014;40(8):1005-18.
39. van de Water W, Bastiaannet E, Scholten AN, Kiderlen M, de Craen AJM, Westendorp RGJ, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. marzo de 2014;21(3):786-94.
40. Si J, Guo R, Lu X, Han C, Xue L, Xing D, et al. Decision aids on breast conserving surgery for early stage breast cancer patients: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 22 de octubre de 2020;20(1):275.
41. Saunders CM. Breast surgery: a narrative review. *Med J Aust* [Internet]. 22 de agosto de 2022 [citado 17 de mayo de 2023];217(5). Disponible en: <https://www.mja.com.au/journal/2022/217/5/breast-surgery-narrative-review>
42. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. octubre de 2021;32(10):1216-35.
43. Davari M, Amani B, Mokarian F, Hoseini M, Akbarzadeh A, Heidarzadeh Khoramabadi N. Effectiveness of trastuzumab as adjuvant therapy in patients with early stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31:88.
44. Wang BC, Xiao BY, Fan JQ, Lin GH, Wang C, Liu Q, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab in HER2+ early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 12 de marzo de 2021;100(10):e24995.

45. Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. agosto de 2019;12(8):815-24.
46. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet Lond Engl*. 25 de marzo de 2017;389(10075):1195-205.
47. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2021;39(13):1448-57.
48. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 13 de julio de 2017;377(2):122-31.
49. Tian H, Ma D, Tan X, Yan W, Wu X, He C, et al. Platinum and Taxane Based Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer: A Narrative Review. *Front Pharmacol*. 2021;12:770663.
50. Liu M, Fang H, Qian S. Adjuvant capecitabine for early triple-negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg*. septiembre de 2022;45(9):1748-50.
51. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol*. enero de 2022;23(1):e21-31.
52. Hickey BE, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 de agosto de 2021;8(8):CD007077.
53. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de octubre de 2020;38(28):3261-72.
54. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2020;38(31):3615-25.

55. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* octubre de 2013;14(11):1086-94.
56. Viani GA, Arruda CV, Faustino AC, De Fendi LI. Partial-breast irradiation versus whole-breast radiotherapy for early breast cancer: A systematic review and update meta-analysis. *Brachytherapy.* 2020;19(4):491-8.
57. Lemieux J, Clemons M, Provencher L, Dent S, Latreille J, Mackey J, et al. The role of neoadjuvant (HER)2-targeted therapies in (HER)2-overexpressing breast cancers. *Curr Oncol Tor Ont.* septiembre de 2009;16(5):48-57.
58. Murthy RK, Raghavendra AS, Hess KR, Fujii T, Lim B, Barcenas CH, et al. Neoadjuvant Pertuzumab-containing Regimens Improve Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III HER-2/neu-positive Breast Cancer: A Retrospective, Single Institution Experience. *Clin Breast Cancer.* diciembre de 2018;18(6):e1283-8.
59. Zhang W, Tian H, Yang SH. The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Positive Locally Advanced Breast Cancer and Survival Analysis. *Anal Cell Pathol Amst.* 2017;2017:1350618.
60. Li S, Wei W, Jiang Y, Li Q, Huang Q, Yang H, et al. Comparison of the efficacy and survival analysis of neoadjuvant chemotherapy for Her-2-positive breast cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3085-93.
61. Hurley J, Reis IM, Rodgers SE, Gomez-Fernandez C, Wright J, Leone JP, et al. The use of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in locally advanced breast cancer that is triple negative: retrospective analysis of 144 patients. *Breast Cancer Res Treat.* abril de 2013;138(3):783-94.
62. Zhang P, Yin Y, Mo H, Zhang B, Wang X, Li Q, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial. *Oncotarget.* 13 de septiembre de 2016;7(37):60647-56.
63. Jacobson A. Pembrolizumab Improves Outcomes in Early-Stage and Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist.* 28 de marzo de 2022;27(Suppl 1):S17-8.
64. Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* octubre de 2017;96(43):e8367.

65. National Guideline Alliance (UK). Evidence reviews for surgery to the breast: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management: Evidence review A [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [citado 17 de mayo de 2023]. (NICE Evidence Reviews Collection). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576646/>
66. da Costa Vieira RA, Andrade WP, Vieira SC, Romano M, Iglesias G, Oliveira AF. Surgical management of locally advanced breast cancer: Recommendations of the Brazilian Society of Surgical Oncology. *J Surg Oncol.* julio de 2022;126(1):57-67.
67. Fancellu A, Houssami N, Sanna V, Porcu A, Ninniri C, Marinovich ML. Outcomes after breast-conserving surgery or mastectomy in patients with triple-negative breast cancer: meta-analysis. *Br J Surg.* 23 de julio de 2021;108(7):760-8.
68. Sharma S, Barry M, Gallagher DJ, Kell M, Sacchini V. An overview of triple negative breast cancer for surgical oncologists. *Surg Oncol.* septiembre de 2015;24(3):276-83.
69. Mburu W, Kulasingam S, Hodges JS, Virnig BA. Breast-conserving surgery versus mastectomy for older women with triple-negative breast cancer: population-based study. *J Comp Eff Res.* septiembre de 2022;11(13):953-67.
70. Foldi J, Rozenblit M, Park TS, Knowlton CA, Golshan M, Moran M, et al. Optimal Management for Residual Disease Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2 de julio de 2021;22(9):79.
71. Loibl S, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Geyer CE, Untch M, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *Npj Breast Cancer.* 19 de septiembre de 2022;8(1):1-6.
72. Abdel-Razeq H, Khalil H, Assi HI, Dargham TB. Treatment Strategies for Residual Disease following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Curr Oncol.* 16 de agosto de 2022;29(8):5810-22.
73. Martijn H, Caspers RJ, Welvaart K, vd Velde C, Hermans J, Leer JW. Locally advanced breast cancer: radiotherapy alone versus surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* septiembre de 1989;16(1):23-9.
74. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de diciembre de 2004;22(23):4691-9.
75. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, Mies C, Brandon A, Morrell L, et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de marzo de 1998;40(4):875-80.

76. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SWC, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julio de 2007;68(4):1004-9.
77. Yee C, Alayed Y, Drost L, Karam I, Vesprini D, McCann C, et al. Radiotherapy for patients with unresected locally advanced breast cancer. *Ann Palliat Med*. octubre de 2018;7(4):37384-37384.
78. Hotton J, Lusque A, Leufflen L, Campone M, Levy C, Honart JF, et al. Early Locoregional Breast Surgery and Survival in de novo Metastatic Breast Cancer in the Multicenter National ESME Cohort. *Ann Surg*. 1 de enero de 2023;277(1):e153-61.
79. Ueno T. Surgical Management of Metastatic Breast Cancer: A Mini Review. *Front Oncol*. 2022;12:910544.
80. Lisboa A FCAP, Silva RB, de Andrade KRC, Veras LPC, Figueiredo ACMG, Pereira MG. Axillary surgical approach in metastatic breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1117.
81. Grebić D, Pirjavec A, Kustić D, Klarica Gembić T. SURGICAL TREATMENT FOR BREAST CANCER AND AXILLARY METASTASES: HISTORICAL PERSPECTIVE. *Acta Medico-Hist Adriat AMHA*. 17 de junio de 2021;19(1):125-36.
82. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 de marzo de 2018;3(3):CD011276.
83. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, Chorváth M, Ligačová A, Csejtei A, et al. Radiotherapy of Breast Cancer—Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res [Internet]*. 2022 [citado 18 de mayo de 2023];28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9272418/>
84. Yoshimura M. Radiation therapy for primary tumor of de novo stage IV breast cancer. *Transl Cancer Res*. agosto de 2020;9(8):5108-16.
85. Fattahi S, Ahmed SK, Park SS, Petersen IA, Shumway DA, Stish BJ, et al. Reirradiation for Locoregional Recurrent Breast Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 17 de diciembre de 2020;6(1):100640.
86. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2021;39(35):3959-77.

87. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* octubre de 2019;20(10):1360-9.
88. Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, et al. Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 1 de noviembre de 2020;112(11):1089-97.
89. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, De Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* diciembre de 2021;32(12):1475-95.
90. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline | ESMO [Internet]. [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>
91. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. [citado 29 de enero de 2020]. Breast Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
92. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de agosto de 2022;40(23):2612-35.
93. Hua X, Bi XW, Zhao JL, Shi YX, Lin Y, Wu ZY, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de febrero de 2022;28(4):637-45.
94. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* octubre de 2021;32(10):1245-55.
95. Schmid S, Klingbiel D, Aebi S, Goldhirsch A, Mamot C, Munzone E, et al. Long-term responders to trastuzumab monotherapy in first-line HER-2+ advanced breast cancer: characteristics and survival data. *BMC Cancer.* 10 de septiembre de 2019;19(1):902.
96. Perez EA, Barrios CH, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte PF, et al. Phase III, randomized study of first-line trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs. trastuzumab + taxane (HT) treatment of HER2-positive MBC: Final overall survival (OS) and safety from MARIANNE. *J Clin Oncol.* 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):1003-1003.

97. Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Feldhamer I, Bitterman H, Yerushalmi R. Second-Line Treatment of Her2-Positive Metastatic Breast Cancer: Trastuzumab beyond Progression or Lapatinib? A Population Based Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(9):e0138229.
98. Zhao W, Bian L, Wang T, Zhang S, Li J, Xu F, et al. Effectiveness of second-line anti-HER2 treatment in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab: A real-world study. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. junio de 2020;32(3):361-9.
99. Chen F, Chen N, Lv Z, Li L, Cui J. Efficacy of second-line treatments for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer after trastuzumab-based treatment: a systematic review and bayesian network analysis. *J Cancer*. 2021;12(6):1687-97.
100. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. junio de 2009;20(6):1026-31.
101. Altundag K. Preference of trastuzumab emtansine as a second or third line treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer refractory to trastuzumab and pertuzumab. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2021;26(5):2206-7.
102. Furukawa K, Ito Y, Takahashi S, Sawaki M, Mizunuma N, Horikoshi N, et al. Efficacy and safety of combined trastuzumab and Paclitaxel therapy as a second-line treatment in women with metastatic breast cancer: a single institutional experience. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2006;13(4):329-33.
103. Yang X, Ren H, Xu Y, Peng X, Yu W, Shen Z. Combination of radiotherapy and targeted therapy for HER2-positive breast cancer brain metastases. *Eur J Med Res*. 16 de enero de 2023;28(1):27.
104. Saifi O, Bachir B, Panoff J, Poortmans P, Zeidan YH. Post-mastectomy radiation therapy in HER-2 positive breast cancer after primary systemic therapy: Pooled analysis of TRYPHAENA and NeoSphere trials. *Radiother Oncol*. 1 de julio de 2023;184:109668.
105. Liu L, Chen F, Zhao J, Yu H. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials. *Bull Cancer (Paris)*. abril de 2016;103(4):336-44.
106. Tarantino P, Prat A, Cortes J, Cardoso F, Curigliano G. Third-line treatment of HER2-positive advanced breast cancer: From no standard to a Pandora's box. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. enero de 2021;1875(1):188487.
107. Oliveira M, Garrigós L, Assaf JD, Escrivá-de-Romaní S, Saura C. Neratinib plus capecitabine for the treatment of advanced HER2-positive breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. septiembre de 2020;20(9):731-41.

108. Dai MS, Feng YH, Chen SW, Masuda N, Yau T, Chen ST, et al. Analysis of the pan-Asian subgroup of patients in the NALA Trial: a randomized phase III NALA Trial comparing neratinib+capecitabine (N+C) vs lapatinib+capecitabine (L+C) in patients with HER2+metastatic breast cancer (mBC) previously treated with two or more HER2-directed regimens. *Breast Cancer Res Treat.* octubre de 2021;189(3):665-76.
109. Wu Y, Dong Z, Wang J, Fang Q. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine as the third-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer in China: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open.* 15 de noviembre de 2022;12(11):e065299.
110. Jutzy JMS, Lemons JM, Luke JJ, Chmura SJ. The Evolution of Radiation Therapy in Metastatic Breast Cancer: From Local Therapy to Systemic Agent. *Int J Breast Cancer.* 16 de mayo de 2018;2018:4786819.
111. Debbi K, Grellier N, Loganadane G, Boukhobza C, Mahé M, Cherif MA, et al. Interaction between Radiation Therapy and Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: Literature Review, Levels of Evidence for Safety and Recommendations for Optimal Treatment Sequence. *Cancers.* 13 de abril de 2023;15(8):2278.
112. Khan M, Du K, Ai M, Wang B, Lin J, Ren A, et al. PD-L1 expression as biomarker of efficacy of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1060308.
113. Tavares DF, Chaves Ribeiro V, Andrade MAV, Moreira Cardoso-Júnior L, Rhanghel Gomes Teixeira T, Ramos Varrone G, et al. Immunotherapy using PD-1/PDL-1 inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review. *Oncol Rev.* 21 de septiembre de 2021;15(2):497.
114. Huo X, Shen G, Liu Z, Liang Y, Li J, Zhao F, et al. Addition of immunotherapy to chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* diciembre de 2021;168:103530.
115. Pandey JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 8 de noviembre de 2019;19(1):1065.
116. Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 de octubre de 2020;10(10):CD013750.
117. Guan X, Ma F, Fan Y, Zhu W, Hong R, Xu B. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Anticancer Drugs.* septiembre de 2015;26(8):894-901.
118. Liu X, Wu K, Zheng D, Luo C, Fan Y, Zhong X, et al. Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:742139.

119. Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, et al. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 de abril de 2021;4(4):CD011395.
120. Ji Q, Ding J, Hao M, Luo N, Huang J, Zhang W. Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone for Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:795650.
121. Pouptsis A, Swafe L, Patwardhan M, Stavrika C. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Front Oncol.* 2020;10:553080.
122. Allué Cabañuz M, Domingo Bretón M, Chóliz Ezquerro J, Arribas Del Amo MD, Güemes Sánchez AT. Contralateral breast cancer and tumor recurrence in BRCA1/2 carriers and non-carriers at a high risk of hereditary breast cancer after bilateral mastectomy. *Cirugia Espanola.* diciembre de 2020;98(10):612-7.
123. Magnoni F, Sacchini V, Veronesi P, Bianchi B, Bottazzoli E, Tagliaferri V, et al. Surgical Management of Inherited Breast Cancer: Role of Breast-Conserving Surgery. *Cancers.* 1 de julio de 2022;14(13):3245.
124. Yip CH, Newman LA. American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline for Management of Hereditary Breast Cancer. *JAMA Surg.* 1 de marzo de 2021;156(3):284-5.
125. Sibilio A, Curcio A, Toesca A, Rossi EMC, Corso G. Local treatment in patients with hereditary breast cancer: decision-making process in low-, moderate-, high-penetrance pathogenic germline mutation carriers. *Curr Opin Oncol.* 1 de noviembre de 2022;34(6):614-22.
126. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de junio de 2020;38(18):2080-106.
127. Berger ER, Golshan M. Surgical Management of Hereditary Breast Cancer. *Genes.* 31 de agosto de 2021;12(9):1371.
128. Morrow M. Surgery and prophylactic surgery in hereditary breast cancer. *Breast Edinb Scotl.* marzo de 2022;62 Suppl 1(Suppl 1):S63-6.