

## Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama: enfoque oncológico de la Asociación de Mastología de Antioquia

Consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer: oncological approach of the Mastology Association of Antioquia

»Mauricio Lema Medina <sup>1</sup>



»Fernando Herazo-Maya <sup>2 3</sup>



»Jorge A. Egurrola Pedraza <sup>2 4</sup>



»Diego Morán <sup>1</sup>



»Javier Cuello López <sup>3</sup>



»Néstor Llinás Quintero <sup>3</sup>



»Diego Mauricio González Ramírez <sup>5</sup>

»Andrés Yepes Pérez <sup>6</sup>



»Camilo Vallejo-Yepes <sup>7</sup>



»Marcela Bermúdez <sup>8</sup>

»Daniel Santa Botero <sup>9</sup>



»Maycos Leandro Zapata Muñoz <sup>5</sup>



»Víctor Augusto Ramos González <sup>10</sup>



»Laura Varela Restrepo <sup>11</sup>



»Mauricio Luján Piedrahíta <sup>1 12</sup>



<sup>1</sup> Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Oncosapiens SAS, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Fundación Colombiana de Cancerología - Clínica Vida, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia

<sup>5</sup> Instituto de Cancerología - IDC Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>6</sup> Centro Oncológico de Antioquia, Envigado, Colombia

<sup>7</sup> Hospital San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

<sup>8</sup> Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

<sup>9</sup> Clínica Medellín, Medellín, Colombia

<sup>10</sup> Clínica SOMER, Rionegro, Colombia

<sup>11</sup> Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

<sup>12</sup> MEDICÁNCER, Medellín, Colombia

Recibido el 24 de abril de 2025; aceptado 14 de junio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.769>

### Resumen

**Introducción:** el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en Colombia, con más de 17.000 casos diagnosticados anualmente. La Guía de Práctica Clínica (GPC) nacional publicada por última vez en 2017, no han sido actualizadas, lo que limita su aplicabilidad frente a los avances terapéuticos

\* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema Medina. Medicina Interna y Hemato-oncología. Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.

**Correo electrónico:** mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.769>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

recientes. Ante la ausencia de una revisión oficial, se desarrolló un consenso regional en Antioquia que incorpora nueva evidencia y adapta las recomendaciones al contexto colombiano. **Métodos:** se conformó un consenso de panel de expertos (CPE) con trece médicos líderes con experiencia en el tratamiento del cáncer de mama. Las recomendaciones fueron evaluadas en dos rondas mediante la metodología Delphi. Se consideró que existía consenso cuando el nivel de acuerdo era igual o superior al 60 %. El documento se estructuró conforme a los lineamientos AGREE II y RIGHT. **Resultados:** se alcanzó consenso en 97 de 127 recomendaciones en la primera ronda y en 25 de 30 en la segunda. Las recomendaciones abordan aspectos clave del diagnóstico patológico, estudios de estadificación y estrategias terapéuticas según la extensión de la enfermedad (temprana, localmente avanzada, metastásica) y los subtipos histológicos (HR+/HER2-, HER2+ y triple negativo). **Conclusión:** la metodología del CPE ofrece un marco práctico y adaptable para actualizar el manejo del cáncer de mama en contextos donde las GPC oficiales están desactualizadas. La GPC-SGSSS de 2017 ya no es suficiente para orientar adecuadamente la atención de las pacientes con cáncer de mama en Colombia.

**Palabras clave:** cáncer de mama; AGREE; DELPHI; desarrollo de consenso; terapia neoadyuvante; quimioterapia adyuvante.

## Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the most common malignancy in Colombia, with over 17,000 cases diagnosed annually. The Colombian Breast Cancer Clinical Practice Guideline (CBCCPG), last published in 2017, have not been updated, limiting their relevance in light of recent therapeutic advances. In the absence of an official revision, a regional consensus was developed in Antioquia, incorporating new evidence and adapting recommendations to the Colombian context. **Methods:** An Expert Panel Consensus (EPC) was convened, comprising 13 leading physicians with expertise in breast cancer treatment. Recommendations were assessed through two Delphi rounds. Consensus was defined as a  $\geq 60\%$  level of agreement. The document was structured according to AGREE II and RIGHT reporting standards. **Results:** Consensus was achieved for 97 of 127 recommendations in the first round and 25 of 30 in the second. The recommendations address key aspects of pathological diagnosis, staging procedures, and treatment strategies based on disease extent (early, locally advanced, metastatic) and histological subtypes (HR+/HER2-, HER2+, and triple-negative). **Conclusion:** The EPC methodology provides a practical and adaptive framework for updating breast cancer management in settings where official CPGs are outdated. The 2017 CBCCPG is no longer sufficient to guide optimal care for breast cancer patients in Colombia.

**Keywords:** Breast cancer; AGREE; DELPHI; consensus development; neoadjuvant therapy; adjuvant chemotherapy.

## Resumen Ejecutivo de las Recomendaciones

### Patología

Para cáncer no invasor e invasor se requiere de diagnóstico histológico preciso que incluye grado de diferenciación, así como expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP).

Para cáncer invasor se requiere clarificar si existe o no sobreexpresión de HER2. Expresión de Ki-67 para determinar uso de inhibidores de quinasas dependiente de ciclinas 4/6 (iCDK4/6) en el escenario adyuvante, bajo las siguientes consideraciones: RH+/HER2-, T >5 cm, N1, grado 3, Ki-67 >20 %.

Expresión de PD-L1 en carcinoma de mama triple negativo metastásico. El punto de corte para considerar positividad de RE y RP es mayor o igual de 10 % o Allred mayor o igual a 3.

### Estudios adicionales

En etapas clínicas I y IIa no se recomienda la realización rutinaria de estudios de extensión en pacientes asintomáticas.

En etapas clínicas IIb-III se recomienda la realización de tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste, así como gammagrafía ósea.

Se recomienda RM contrastada de mama

en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante.

No se recomienda la realización de PET-CT de rutina como estudio de extensión. Se recomienda la investigación de cáncer hereditario con panel multigénico en paciente de cualquier edad con cáncer de mama triple negativo, en toda paciente menor de 50 años con cáncer de mama, y en otras situaciones donde la historia personal o familiar eleven la sospecha de cáncer hereditario.

### Terapia locorregional

Se reconocen varias alternativas para el manejo quirúrgico de cáncer de mama, siempre y cuando estas se realicen manteniendo los estándares de la resección oncológica.

En el manejo quirúrgico de cáncer de mama invasor se requiere, además de la cirugía de la mama, como mínimo una evaluación de compromiso axilar (*i. e.*, ganglio centinela).

Se recomienda ampliación de márgenes quirúrgicos cuando se constata compromiso tumoral en el margen de cirugía conservadora de tumores infiltrantes.

Se indica radioterapia adyuvante luego de cirugía preservadora de mama, T3/T4 o cuando hay compromiso ganglionar regional.

No se recomienda la omisión rutinaria de radioterapia en pacientes mayores con indicación para esta modalidad (edad >65 años, T <3cm, RH+/HER2-, cirugía preservadora de mama).

## Terapia sistémica

### Cáncer no invasor (etapa 0)

Se recomienda terapia adyuvante con tamoxifeno por cinco años en paciente con carcinoma ductal *in situ* con receptores hormonales positivos.

Como alternativas se puede considerar: tratamiento con inhibidor de aromatasa; menor duración de tratamiento o menor dosis de tamoxifeno e, incluso, la omisión de la terapia adyuvante endocrina según valoración de perfil de riesgos y beneficios.

### Cáncer de mama temprano (etapas I y IIa)

- **Receptor hormonal positivo/Her2 negativo (RH+/Her2-)**

Prueba genómica de recurrencia. Se indica prueba genómica de recurrencia a pacientes de cualquier edad, con buen estado de desempeño, RH+/HER2- T1b-c/T2 No.

Se indica también prueba genómica de recurrencia a pacientes postmenopáusicas, con buen estado de desempeño, RH+/HER2- T1b-c/T2 N1.

La prueba genómica que se recomienda es la de 21 genes.

Se recomienda omitir terapia citotóxica adyuvante en pacientes con bajo riesgo genómico. Para ellas, se recomienda terapia endocrina adyuvante.

Se recomienda administrar terapia citotóxica adyuvante en pacientes que no son de bajo riesgo genómico. Para ellas, se recomienda

quimioterapia con taxanos con o sin antraciclinas, seguida por terapia endocrina adyuvante.

En un escenario de recursos limitados, la aplicación de pruebas de predicción clínico-patológicas (Magee, Tennessee, Predict), podrían proveer información que permita la omisión segura de la prueba, especialmente en las mujeres mayores de 50 años.

- **Terapia endocrina**

Se recomienda terapia adyuvante endocrina por una duración mínima de cinco años a pacientes con cáncer de mama con RH+.

El beneficio de terapia endocrina adyuvante se extiende también a cáncer invasor de menos de 6 mm (T1a).

Se reconocen varias alternativas para terapia adyuvante endocrina que incluyen tamoxifeno, inhibidores de aromatasa y la terapia tipo *switch*.

En mujeres premenopáusicas de alto riesgo se debe considerar la ablación ovárica.

Se considera tamoxifeno por cinco años como terapia adyuvante apropiada para pacientes de cualquier edad con carcinoma de mama T1/2 No RH+/HER2- con bajo riesgo.

Se recomienda terapia adyuvante que incluya inhibidor de aromatasa en pacientes con riesgo genómico alto, compromiso ganglionar regional (N+) y pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

Se recomienda ablación ovárica junto con terapia adyuvante en mujeres premenopáusicas con alto riesgo clínico, alto riesgo genómico, compromiso ganglionar regional

o que no alcanzan amenorrea con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

- **HER2 positivo**

Se puede omitir terapia adyuvante sistémica (distinta a la endocrina) en T1a No Mo.

Se recomienda terapia adyuvante con taxano en combinación con trastuzumab por tres meses, seguido por nueve meses de tratamiento con trastuzumab en pacientes con tumores entre 6 y 30 milímetros, No.

Se recomienda terapia adyuvante con quimioterapia basada en taxanos (con o sin antraciclinas, con o sin carboplatino), junto con doble bloqueo anti Her2 con trastuzumab y pertuzumab en pacientes con compromiso ganglionar regional.

- **Triple negativo (TN)**

Se puede omitir terapia adyuvante sistémica en T1a No Mo.

Se recomienda quimioterapia adyuvante basada en taxanos (con o sin antraciclinas) en pT1b/c pNo.

Se recomienda quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas y taxanos en pT2+ o pN+.

Para cT2 o cN+, se recomienda tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab, más antraciclinas, taxanos y carboplatino, seguido por pembrolizumab adyuvante, especialmente si se obtuvo respuesta patológica con el tratamiento preoperatorio.

Se recomienda capecitabina adyuvante

en pacientes que no obtienen respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

Se recomienda olaparib adyuvante en portadoras de mutaciones patogénicas de línea germinal de los genes BRCA1/2 que no obtuvieron respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

### **Carcinoma localmente avanzado (etapas IIb y III)**

- **Receptor hormonal positivo/Her2 negativo**

Se recomienda quimioterapia neoadyuvante (preferida) o adyuvante basada en antraciclinas y taxanos.

Se recomienda terapia endocrina que incluya inhibidor de aromatasa (con ablación ovárica en pacientes con ovario funcional).

Se recomienda tratamiento adyuvante con iCDK4/6 junto con terapia endocrina en pacientes N2/3 (4 o más ganglios comprometidos), o N1 con factores de riesgo (grado 3, T3/4 o Ki-67 >20 %).

- **HER2 positivo**

Se recomienda terapia neoadyuvante basada en taxanos con o sin carboplatino, en combinación con doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab y pertuzumab.

No se recomienda uso rutinario de antraciclinas en este escenario.

Se recomienda continuar bloqueo anti HER2 adyuvante, especialmente si se obtiene respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.



Si no se obtiene respuesta patológica completa, se recomienda terapia adyuvante con trastuzumab emtansina.

- **Triple negativo**

Se recomienda tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab más antraciclinas, taxanos y carboplatino, seguido por pembrolizumab adyuvante, de acuerdo a la respuesta patológica documentada en pieza quirúrgica.

Se recomienda capecitabina adyuvante en pacientes que no obtienen respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

Se recomienda olaparib adyuvante en portadoras de mutaciones patogénicas de línea germinal de los genes BRCA1/2, que no obtuvieron respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

## **Avanzado (etapa IV y recurrente)**

- **Receptor hormonal positivo/Her2 negativo**

Salvo contadas excepciones (crisis visceral), se recomienda como tratamiento en primera línea la combinación de iCDK4/6 con terapia endocrina.

Como terapia endocrina se recomienda inhibidor de aromatasa en pacientes cáncer de mama metastásico recién diagnosticado (*de novo*) o con intervalo mayor de un año desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante.

Se recomienda fulvestrant como terapia endocrina en enfermedad no hormonosen-sible (progresión durante el tratamiento con un agente hormonal o con intervalo a recaída

menor de un año desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante).

Tanto para inhibidor de aromatasa como para fulvestrant, se requiere de ablación ovárica con ooforectomía (preferida) o alternativa si ovario funcional.

Ribociclib, abemaciclib o palbociclib son todos ellos agentes iCDK4/6 apropiados.

Luego de progresión a primera línea con terapia endocrina más iCDK4/6, se deben considerar tratamientos con base endocrina con o sin everolimus para terapia subse-cuentes, antes de recurrir a quimioterapia.

Se recomienda tratamiento con terapia antiresortiva ósea con bisfosfonatos (*i. e.*, ácido zoledrónico o ácido ibandronico) si hay metástasis óseas polioestóticas.

- **HER2 positivo**

Como terapia de primera línea para cáncer de mama HER2+ se recomienda la inducción con taxano más doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab y pertuzumab, seguido por mantenimiento con trastuzumab y pertu-zumab hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para pacientes que progresan a primera línea o con progresión durante terapia adyuvante con trastuzumab (y hasta un año después de terminada la terapia adyuvante con trastu-zumab), se recomienda trastuzumab emtan-sina.

Las pacientes que progresan a trastuzumab emtansina pueden recibir tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa anti HER2 como lapatinib, neratinib o tucatinib junto con otros agentes.

• **Triple negativo**

Se recomienda quimioterapia de primera línea con intención paliativa con taxano, junto con pembrolizumab si expresión de PD-L1 CPS  $\geq 10$ .

RIGHT	Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare
RPCA	Registro poblacional de cáncer de Antioquia

**Abreviaturas**

AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
AMA	Asociación de mastología de Antioqui
BRCA	1/2 Gen cáncer de mama 1 y 2
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CPS	Puntuación positiva combinada
DMO	Densidad mineral ósea
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
ER+	Receptor de estrógeno positivo
FISH	Hibridación in situ por fluorescencia
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
INC	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
PBS	Plan de beneficios en salud
PD-L1	Ligando 1 de muerte programada
PR+	Receptor de progestágeno positivo
PET	Tomografía por emisión de positrones

**Introducción**

El cáncer de mama es el tumor maligno de mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial en ambos sexos, con una tasa estandarizada de 46.8 por 100.000 personas, 1.871.979 casos reportados para el 2022, respectivamente, y una tasa estandarizada de mortalidad de 12.7 por 100.000 personas, siendo la segunda causa de muerte por cáncer. En Colombia es el cáncer más frecuente con 17.018 casos nuevos (14.5 %) y 4.752 muertes y se constituye en la cuarta causa de muerte por cáncer y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, para el mismo periodo de reporte.<sup>1</sup>

Según el reporte de la Cuenta de Alto Costo (CAC) para el 2022, el cáncer de mama fue el más frecuente entre los once tipos de cáncer priorizados en ambos sexos, representado el 29.20 % de todos los casos nuevos reportados para el sexo femenino. En las mujeres se reportaron 93.949 casos entre tumores *in situ* e invasivos de cáncer de mama, con 8.018 casos incidentes (8.53 %) y 4.449 muertes. Además, se reportaron 651 hombres con la enfermedad, 45 casos como casos nuevos en el periodo y 45 casos fallecidos. A nivel nacional la proporción de casos nuevos reportados fue de 27.47 casos por 100.000 mujeres, siendo la región central la de mayor número de casos con 33.97 (IC95 % 32.60-35.39) casos nuevos por 100.000 mujeres. Las entidades territoriales con mayor proporción de casos nuevos reportados fueron Antioquia, Atlántico y Valle del Cauca.<sup>2</sup>

El registro poblacional de cáncer de Antioquia (RPCA) de la Dirección Seccional de Salud

Departamental ha venido recopilando y analizando la epidemiología del cáncer en el departamento por más de diez años y actualmente aporta a la iniciativa nacional Información de Cáncer en Colombia del Instituto Nacional de Cancerología, junto con los cinco registros de cáncer de otras entidades territoriales del país. Para el 2008 se reportó una tasa de incidencia estandarizada de 39 casos por 100.000 personas/año en el departamento, con un aumento progresivo hasta alcanzar una tasa de 55.5 casos por 100.000 personas/año para el 2018.<sup>3</sup> Para el año 2022 se notificaron 1.787 casos para una tasa de 67.6 por 100.000 mujeres; la subregión del departamento con la mayor tasa fue el oriente, seguido del Valle de Aburrá. Para Medellín se notificaron 840 casos con una tasa de 78.6 por 100.000 mujeres.<sup>4</sup>

El Ministerio de Salud y Protección Social junto con el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, instituciones de educación superior y el Instituto Nacional de Cancerología, realizaron la Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de mama con publicación de la primera versión en el 2013,<sup>5</sup> y posteriormente una actualización parcial en el 2017. Sin embargo, a la fecha aún no se ha publicado una nueva versión actualizada de la GPC que incluya las nuevas indicaciones para el manejo de la enfermedad y que han sido incluidas en el plan de beneficios en salud (PBS). Por tanto, se generó la necesidad de actualizar las indicaciones para el uso de nuevas tecnologías para el manejo integral del cáncer de mama, que derivó en la realización de este consenso por la Asociación de Mastología de Antioquia (AMA).

### **Población Objeto**

Las recomendaciones de este consenso están enfocadas en pacientes con carcinoma de mama que requieran o no tratamiento con terapia sistémica.

### **Escenarios y Usuarios Finales**

Las recomendaciones de este consenso son para los centros de salud de tercer nivel que atienden a pacientes oncológicos. Se pretende que los usuarios del consenso sean médicos especialistas en oncología clínica, hemato-oncología, cirujanos de mama y tejidos blandos, mastólogos, radioterapeutas, así como médicos internistas y ginecólogos, entre otros, que participan en la atención integral de las pacientes con cáncer de mama.

## **Metodología**

Se estructuró un consenso de médicos expertos constituidos por trece oncólogos, un cirujano de mama/tejidos blandos y un epidemiólogo clínico/oncólogo molecular; tres de los especialistas clínicos también cuentan con formación avanzada de epidemiología clínica y dos de ellos con oncología molecular. Todos cuentan con amplia experiencia clínica en el diagnóstico y manejo, así como en proyectos de investigación de cáncer de mama.

En la ejecución del consenso se realizó una búsqueda e identificación de la literatura relevante, con base en el dominio del tema de cada uno de los expertos, asumiendo que cada participante está actualizado con la evidencia más reciente. No se realizó un proceso formal de estrategia de búsqueda y revisión de literatura basada en preguntas PICOT. En la escritura del manuscrito con los resultados del consenso ya obtenidos, se realizó la asignación de la evidencia relevante a cada apartado del consenso como función del grupo coordinador y con el apoyo de dos oncólogos adicionales.

El grupo coordinador desarrolló un formulario con 127 recomendaciones (preguntas y respuestas), distribuidas en las siguientes

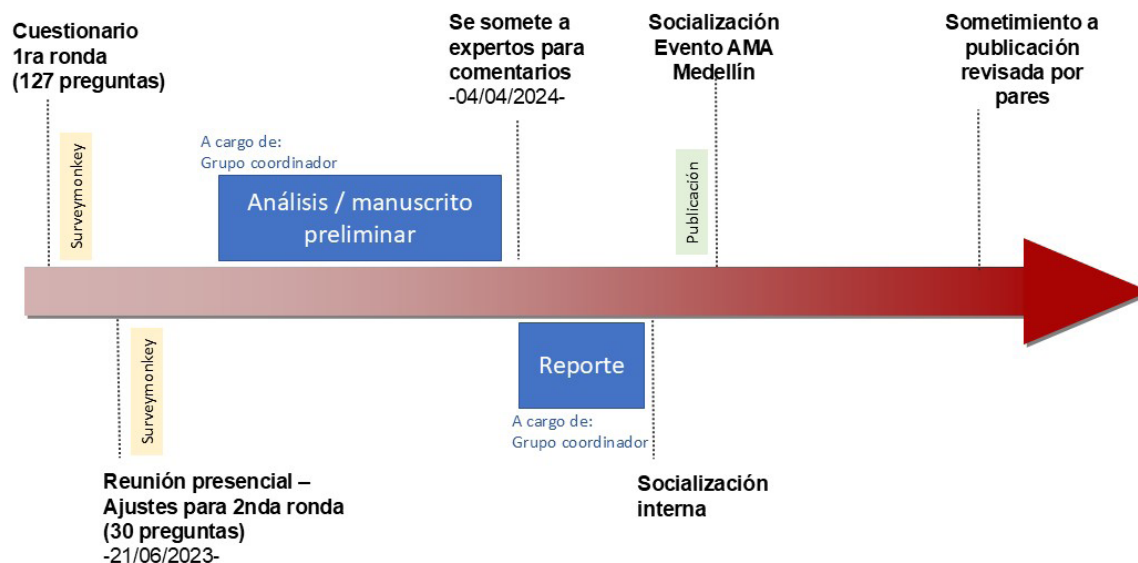


secciones: diagnóstico y estudios de extensión, once recomendaciones; carcinoma *in situ*, cinco recomendaciones; carcinoma invasor 111 recomendaciones. Todas estas fueron estructu-

adas en un formulario web de SurveyMonkey® Inc. (es.surveymonkey.com) y compartidas al grupo de trece oncólogos expertos (Figura 1).

**Figura 1.**

Secuencia de actividades del consenso



La calificación de cada recomendación se adaptó el sistema de puntuación del AGREE II;<sup>6</sup> la escala de 1 a 7, siendo la puntuación mínima de 1 “muy en desacuerdo” y la puntuación máxima de 7 “muy de acuerdo”. A continuación, se muestra la ecuación para la estimación de la calificación de cada recomendación y la escala:

Aquellas recomendaciones que obtuvieron una calificación igual o superior al 60 % hacia la aceptación “muy de acuerdo” y aquellos que presentaron una calificación igual o menor del 40 % hacia el rechazo o “muy en desacuerdo”, se consideraron que superaron el umbral de aceptación. Aquellas recomendaciones que quedaron en valores del 41 % al 59 %, se consideraron puntajes intermedios; estos se llevaron a un segundo consenso, con la metodología Delphi,<sup>7</sup> refinando el cuestionario para dichas recomendaciones y sometidos a una segunda ronda de votación. Aquellas recomendaciones que no lograron el consenso se discutieron

en una reunión empleando la metodología de grupo focal, para finalizar el consenso de todas las recomendaciones. Para el reporte de este consenso se emplearon las recomendaciones de la guía RIGHT.<sup>8</sup>

## Resultados

Este consenso aborda la siguiente pregunta clínica general: ¿Cuáles son las recomendaciones del diagnóstico y tratamiento óptimo para pacientes diagnosticados con cáncer de mama en entornos con recursos limitados?

### Sobre la necesidad del consenso y definición de subtipos de cáncer de mama

La Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento

y rehabilitación del cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia que rige para el territorio nacional, fue publicada en 2017.<sup>5</sup> Desde entonces, se han documentado avances en el tratamiento de cáncer de mama que exigen su actualización, ya que las disponibles no reflejan las necesidades y posibilidad de las pacientes con cáncer de mama en Colombia [Consenso, 74.35 %]. En virtud de que no hay una iniciativa conocida para desarrollar una GPC actualizada, se considera el consenso como una alternativa razonable.

## Recomendaciones

### Patología y biomarcadores en cáncer de mama.

En cáncer de mama con enfermedad no invasora se requieren: diagnóstico histológico preciso y expresión de receptores de estrógeno y progesterona [Consenso, 100 %]. En cáncer de mama invasor se requieren: diagnóstico histológico preciso, expresión de receptores de estrógeno y progesterona, inmunohistoquímica para HER2, prueba confirmatoria con FISH o similar de HER2 si la inmunohistoquímica no es concluyente [Consenso, 100%]. Para efectos de este documento, se asigna el subtipo de cáncer de mama basado en la expresión de biomarcadores así: luminal, para los cánceres de mama que expresan receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona y son HER2 negativos; HER2 positivo, con puntuación 3+ para HER2 por inmunohistoquímica o con prueba molecular confirmatoria cuando la inmunohistoquímica es indeterminada; y triple negativo, cuando la expresión de receptores hormonales y HER2 son negativos [Consenso, 94.87%]. Se reconoce que hay discordancias entre la expresión por inmunohistoquímica y el subtipo molecular. Sin embargo, la caracterización del subtipo molecular no se realiza en la práctica clínica rutinaria, ni es un criterio de inclusión relevante en los estudios clínicos que informan el tratamiento actual de cáncer de mama. La clasificación propuesta es la también adoptada por el Consenso de San Galo.<sup>9</sup> Se consideran

receptores hormonales negativos cuando la expresión de receptores de estrógeno y progesterona en células tumorales por inmunohistoquímica es menor de 10 % o el puntaje de Allred es menor de 3 [Consenso, 75.92 %]. Esta definición es la utilizada para la inclusión de estudios clínicos que cambiaron la práctica en enfermedad triple negativa<sup>10</sup> y luminal.<sup>11,12</sup> Se reconoce que también existen definiciones alternativas con puntos de corte de 1 %.<sup>13</sup> La expresión también podría estar informada en *H-Score*, con puntajes que oscilan entre 0 y 300; este reporte facilita su uso en herramientas de predicción clínico-patológicas.

También se recomienda la determinación de Ki67 en cáncer de mama invasor, especialmente cuando se contempla la posibilidad de terapia adyuvante con inhibidor de quinasas dependiente de ciclinas 4/6.<sup>14</sup> En cáncer de mama triple negativo metastásico se debe establecer la expresión de PD-L1<sup>15,16</sup> mediante una prueba validada [Consenso, 98.71 %]. Si bien la prueba tal vez más extendida es la que utiliza el anticuerpo 22C3, el uso del anticuerpo 28.8 ha mostrado una alta concordancia en positividad, por lo que su uso podría considerarse equivalente, no así con el anticuerpo SP142 en el cual la tasa de reporte no resulta ser altamente concordante especialmente al ser informada como negativa.

### Estudios de extensión en cáncer de mama no metastásico.

Se recomienda realizar estudios rutinarios de extensión (i. e., tomografía computarizada y gammagrafía ósea) en pacientes asintomáticas con cáncer de mama localmente avanzado (etapa clínica IIb y III)<sup>13</sup> [Consenso, 86.46%]. También se recomienda realizar estudios de imágenes en pacientes sintomáticas, con particular interés en la realización de gammagrafía ósea si los síntomas musculoesqueléticos se acompañan de elevación de la fosfatasa alcalina. El panel de expertos no recomienda la realización de estudios de extensión en todas las pacientes con cáncer de mama, ni en pacientes con subtipos

de alto riesgo con cáncer de mama temprano (etapa clínica I y IIa) [Consenso, 86.46 %]. La tomografía por emisión de positrones (PET) no hace parte de la investigación rutinaria usual de extensión en cáncer de mama no metastásico, y se reserva como examen confirmatorio en caso de lesión dudosa con otras imágenes [Consenso, 91.02%]. Tampoco se recomienda la realización de resonancia magnética de cráneo en ningún subgrupo de paciente asintomática con cáncer de mama no metastásico [Consenso, 74.36 %]. Se recomienda la realización rutinaria de resonancia magnética de mama en pacientes con carcinoma lobular infiltrante [Consenso, 98.71%].

#### **Paneles multigénicos para cáncer hereditario.**

Se recomienda la investigación rutinaria con panel multigénico para cáncer hereditario que evalúe al menos genes de alta penetrancia (BRCA1/2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 y TP53) en pacientes con cáncer de mama triple negativo, independientemente de la edad<sup>9</sup> [Consenso, 80.77 %]. También se recomienda la investigación de cáncer hereditario en pacientes con cáncer de mama de 50 años o menos, independiente del subtipo molecular; la historia personal de cáncer de mama (especialmente pertinente en los casos donde existe historia de cáncer lobulillar y antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico difuso); ascendencia judía askenazi; historia personal o familiar de cáncer de mama en varones; historia personal o familiar en primer o segundo grado de consanguinidad de cáncer de ovario, páncreas o próstata metastásico o de grupo de alto riesgo [Consenso, 91.02 %, 93.59 %, 97.44 %, 98.72 % y 96.15 %, respectivamente]. Adicionalmente se podría considerar la evaluación para aquellas pacientes es las que se prevea beneficio en la administración de iPARP en el escenario adyuvante/metastásico.

**Carcinoma ductal *in situ* – etapa 0.** El tratamiento de cáncer ductal *in situ* (DCIS, por sus siglas en inglés) es cirugía, que puede ser

mastectomía simple o cirugía preservadora de mama.<sup>17</sup> En general, se recomienda radioterapia adyuvante cuando se realiza cirugía preservadora de mama. La radioterapia adyuvante disminuye la recurrencia ipsilateral a la mitad. Se recomienda tamoxifeno adyuvante 20 mg vía oral cada día por cinco años en pacientes con DCIS con receptores hormonales positivos<sup>18</sup> [Consenso, 100 %]. El tamoxifeno adyuvante disminuye la recurrencia de DCIS ipsilateral, contralateral, así como el desarrollo de carcinoma de mama invasor.<sup>19</sup> Como alternativa, en pacientes con contraindicaciones para tamoxifeno, se puede considerar un inhibidor de aromatasas<sup>20,21</sup> [Consenso, 75.64 %]. La dosis de tamoxifeno puede reducirse y la duración total de la adyuvancia puede acortarse en pacientes con efectos adversos a tamoxifeno (i. e., 5-10 mg cada día, tres años, respectivamente)<sup>22,23</sup> [Consenso, 73.07 %].

También se permite omisión de terapia adyuvante sistémica o radioterapia adyuvante en pacientes seleccionadas, integrando características clínicas, comorbilidades y preferencias en un análisis individualizado de cada paciente con su médico [Consensos, 80.77 % y 65.38% para omisión de terapia sistémica y radioterapia, respectivamente].

#### **Carcinoma de mama temprano – etapas I y IIa**

**Cirugía y radioterapia adyuvante.** El tratamiento quirúrgico de cáncer de mama temprano incluye cirugía, que puede ser mastectomía o cirugía preservadora de la mama. Como mínimo, se requiere la evaluación y manejo adecuado de la axila, con la realización de ganglio centinela. Sobre el manejo locorregional del cáncer de mama etapas I y IIa, se llegó a los siguientes resultados respecto a la obtención de márgenes libres de enfermedad y la necesidad de radioterapia adyuvante luego de cirugía preservadora de mama. En pacientes con cirugía preservadora de mama y márgenes comprometidos se debe realizar ampliación, hasta obtener márgenes

libres de neoplasia<sup>24</sup> [Consenso, 94.87 %]. Se recomienda radioterapia a pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar tratadas con cirugía preservadora de mama<sup>25</sup> [Consenso, 100 %]. También se recomienda radioterapia a pacientes a las que se les documenta compromiso ganglionar regional<sup>26</sup> [Consenso, 98.71%]. No se llegó a consenso sobre la seguridad de omitir radioterapia adyuvante en adultas mayores con tumores de menos de 3 cm, No, con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, tratadas con cirugía preservadora de mama<sup>27</sup> [No consenso, 43.59 %].

### Receptor hormonal positivo/HER2 negativo

**Terapia sistémica adyuvante.** En pacientes con cáncer de mama luminal temprano se recomienda terapia endocrina y, posiblemente, quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Sobre estos puntos, el panel de expertos arribó a los siguientes consensos.

### Riesgo de recurrencia y quimioterapia adyuvante

Para definir la indicación de quimioterapia, se recomienda la realización de prueba genómica de recurrencia en pacientes de cualquier edad con carcinoma de mama invasor, unifocal, T1c-T2 y T1b grado 2 o 3, sin compromiso ganglionar.<sup>28</sup> En mujeres postmenopáusicas, también está indicada la prueba genómica de recurrencia cuando existe compromiso ganglionar axilar limitado (pN1)<sup>29</sup> [Consenso, 80.77 %]. No se indica prueba genómica de recurrencia en los siguientes escenarios: T3/T4 [Consenso, 71.52 %], ni en pacientes que no son candidatas a quimioterapia por riesgo clínico bajo (*i. e.*, T1a, T1b grado 1) o por comorbilidades que la contraindican [Consenso, 91.02 %]. Tampoco se indica prueba genómica cuando se evidencia compromiso ganglionar en mujeres premenopáusicas [Consenso, 83.34 %]. En este escenario se recomienda quimioterapia adyuvante.<sup>29</sup>

La prueba genómica de recurrencia recomendada es la de 21 genes (Oncotype Dx)<sup>28-31</sup> [Consenso, 100 %].

Si el riesgo genómico es bajo, se recomienda terapia adyuvante endocrina exclusiva, sin quimioterapia citotóxica. Con alto riesgo genómico, se recomienda quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida más docetaxel como esquema de primera elección<sup>32</sup> [Consenso, 80.77 %]. Como alternativa, en el escenario anterior, se puede considerar también tratamiento basado en antraciclinas y taxanos (*i. e.*, doxorubicina más ciclofosfamida, seguido por paclitaxel) [Consenso, 87.18 %].

Cuando la prueba genómica de recurrencia no está disponible o en un escenario de recursos limitados, la utilización de pruebas de riesgo clínico-patológico (Magee, Tennessee, Predict) y especialmente en las pacientes mayores de 50 años, podría identificar una población de bajo riesgo en la que se puede omitir de forma segura la prueba molecular<sup>33</sup> [Consenso, 76.92%].

### Terapia endocrina adyuvante

Independientemente del tamaño tumoral, se recomienda terapia endocrina adyuvante en cáncer luminal [Consenso, 97.48 %]. Las opciones de terapia endocrina adyuvante incluyen tamoxifeno, inhibidor de aromatasa, terapia tipo switch que inicia con tamoxifeno por dos a tres años, seguida por inhibidor de aromatasa y, en mujeres premenopáusicas, se puede considerar tratamiento con tamoxifeno o con bloqueo ovárico en combinación con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa.

En tumores de hasta 5 mm (pT1a) No, es de elección la terapia adyuvante con tamoxifeno por cinco años<sup>34</sup> [Consenso, 83.33 %], incluso en mujeres postmenopáusicas [Consenso, 66.67%].<sup>35</sup> La duración óptima de terapia endocrina adyuvante en tumores de más de 5 mm



es de cinco a diez años<sup>36-43</sup> [Consenso, 71.79 %], y depende de factores adicionales como CTS5, score de recurrencia PAM50, BCI, StemPrintER, entre otros<sup>44-47</sup> [Consenso, 80.77 %].

Por ejemplo, el beneficio de terapia endocrina por una duración superior a 7.5 años se observa solo en pacientes con compromiso ganglionar.<sup>36</sup> En pacientes postmenopáusicas se recomienda tratamiento con inhibidor de aromatasa, con la excepción de riesgo genómico bajo en las que se recomienda tamoxifeno [Consenso, 71.79%] por cinco a diez años [Consenso, 100 %]. En especial, en pacientes postmenopáusicas con riesgo genómico alto, se debe incluir adyuvancia con inhibidor de aromatasa [Consenso, 96.15 %], incluyendo terapia tipo *switch*<sup>48</sup> [Consenso, 62.82 %].

En casos en los que se indicó quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en pacientes premenopáusicas, el esquema endocrino adyuvante de elección es supresión ovárica junto con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa por cinco años [Consenso, 89.74 %]. Se prefiere inhibidor de aromatasa sobre tamoxifeno en este escenario (beneficio en supervivencia libre de enfermedad de inhibidor de aromatasa sobre tamoxifeno en mujeres premenopáusicas tratadas con supresión ovárica)<sup>13</sup> [Consenso, 67.94 %]. También se recomienda supresión ovárica junto con inhibidor de aromatasa en pacientes que satisfacen alguna de las siguientes condiciones: menor de 35 años, tumor mayor de 20 mm grado 3, compromiso ganglionar, expresión baja de receptores hormonales, Ki67 de más de 30 %, así como las siguientes combinaciones: T1cNoG3, T1N+G2-3, T2NoG3, T2N+G2-3, T3NoG2-3, T3N+G1-2-3, T4No/+G1-2-3 [Consenso, 73.08 %]. En pacientes mayores de 40 años que requieran supresión de la función ovárica y con paridad satisfecha, se considera como la mejor opción, la realización de salpingooforectomía bilateral [Consenso, 67.94 %]. La goserelina es el agente preferido para el bloqueo ovárico farmacológico [Consenso, 76.90 %].

En pacientes con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, con mutación germinal patogénica de BRCA1/2 se debe administrar olaparib adyuvante cuando tiene criterios de alto riesgo clínico patológico, definido en el estudio OlympiA (i. e., compromiso de más de cuatro ganglios, no respuesta patológica completa después de quimioterapia neoadyuvante con riesgo alto de recaída)<sup>49</sup> [Consenso, 83.33 %].

## HER2 positivo

La sobreexpresión de HER2 que ocurre en 15 % de los cánceres de mama es un factor pronóstico adverso y predice respuesta a terapia dirigida. El tratamiento del cáncer HER2 positivo es diferente al de otros subtipos, con un énfasis en tratamiento neoadyuvante, así como el uso de quimioterapia junto con un año con trastuzumab con o sin pertuzumab, dos agentes anti HER2. La combinación de trastuzumab más pertuzumab se denomina doble bloqueo anti HER2. A continuación se describen los puntos sobre los que se alcanzó consenso.

Se puede omitir la quimioterapia y la terapia anti HER2 adyuvante en tumores pequeños (pT1aNo) [Consenso, 67.94 %]. Se recomienda tratamiento adyuvante con paclitaxel durante tres meses en combinación con trastuzumab para pacientes con tumores entre 5 mm y 2 cm, sin compromiso ganglionar (pT1pNo)<sup>50</sup> [Consenso, 91.03 %]. En este escenario, el mismo esquema se considera aceptable como tratamiento neoadyuvante<sup>51</sup> [Consenso, 76.93%], así como en tumores T2 de hasta 3 cm sin afectación ganglionar [Consenso, 80.77 %]. También se recomienda en este mismo escenario quimioterapia neoadyuvante con antraciclina (por ejemplo, doxorubicina más ciclofosfamida), seguida de paclitaxel más trastuzumab y posteriormente cirugía [Consenso, 74.36 %]. La duración total de la terapia anti HER2 es de un año [Consenso, 91.03 %].

Cuando se constata compromiso ganglionar



después de cirugía, se debe incluir doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab y pertuzumab como parte de la terapia adyuvante<sup>52</sup> [Consenso, 80.77 %]. Para cáncer HER2 positivo temprano más avanzado (i.e., cT2cNo o cT1cN1) se prefiere tratamiento sistémico neoadyuvante siguiendo los mismos lineamientos de cáncer localmente avanzado que se discutirán más adelante [Consenso, 93.59 %]. Con respecto a la terapia endocrina adyuvante en RH-positivo/HER2-positivo, aplican los criterios ya enunciados para tumores luminales [Consenso, 66.66 %].

### **Receptores hormonales negativo/HER2 negativo (Triple negativo)**

Bajo el término triple negativo se incluye aproximadamente el 15 % de los cánceres de mama. En este grupo se incluye un grupo heterogéneo de neoplasias que, en general, se presentan a menor edad, exhiben una biología más agresiva, con mayor de probabilidad de recurrencia temprana y una representación desproporcionada de cánceres relacionados con mutaciones de línea germinal de BRCA1/2.<sup>53,54</sup> El pilar de tratamiento sistémico adyuvante es quimioterapia citotóxica basada en antraciclinas y taxanos, dado que ni la terapia anti HER2 ni la terapia endocrina están indicadas. Otros agentes se han ido incorporando al manejo de cáncer triple negativo. Dada su agresividad, en general, se recomienda tratamiento sistémico neoadyuvante, aún en tumores comparativamente pequeños. A continuación, se detallan los consensos a los que se arribó con respecto a la terapia sistémica de cáncer triple negativo temprano.

No se recomienda tratamiento adyuvante en tumores triple negativos de hasta 5 mm de diámetro sin compromiso ganglionar (pT1pNo) [Consenso, 73.08 %]. Para tumores de 6 mm a 2 cm, se recomienda quimioterapia adyuvante con docetaxel más ciclofosfamida [Consenso, 74.36 %], o quimioterapia con antraciclinas y taxanos (i.e., doxorrubicina más ciclofosfamida,

seguida por paclitaxel) [Consenso, 93.59%]. Para tumores tempranos de más de 2 cm o con compromiso ganglionar (cT2cNo o cT1cN1), se recomienda tratamiento sistémico neoadyuvante con antraciclinas y taxanos [Consenso, 100 %]. Cuando se indica tratamiento con antraciclinas, se debe administrar en dosis densas<sup>55</sup> [Consenso, 89.74 %]. Se recomienda incluir carboplatino dentro del esquema neoadyuvante<sup>56,57</sup> [Consenso, 96.15 %].

### **Carcinoma localmente avanzado – IIb y III**

Para tumores localmente avanzados se recomienda terapia sistémica neoadyuvante que varía según el subtipo. De igual forma, se recomienda radioterapia adyuvante, independientemente de la cirugía realizada en la mama<sup>26</sup> [Consenso, 98.71 %].

### **Receptor hormonal positivo/HER2 negativo**

En tumor localmente avanzado luminal, se recomienda quimioterapia neoadyuvante con antraciclina y taxano (i.e., doxorrubicina más ciclofosfamida, seguida por paclitaxel). El panel de expertos consideró que tanto las dosis convencionales, no densas, como las dosis densas de antraciclinas son recomendadas<sup>58,59</sup> [Consensos, 83.33 %, 75.64 %, respectivamente].

Con respecto a la terapia endocrina en cáncer de mama localmente avanzado, no se realizaron preguntas específicas. Sin embargo, se puede extrapolar de las respuestas sobre el tema en enfermedad temprana, que en cánceres de mayor riesgo se opta por tratamiento más intenso que incluye inhibidor de aromatasa y bloqueo ovárico, si aplica. Se recomienda abemaciclib adyuvante junto con terapia endocrina en cáncer luminal localmente avanzado de alto riesgo definido por la presencia de cuatro o más ganglios comprometidos (pN2/pN3) [Consenso, 78.20 %]. También se indica iCDK4/6 adyuvante en pacientes con compro-

miso ganglionar de uno a tres ganglios (pN1) con factores de alto riesgo como la presencia de Ki67  $\geq 20$  %, T3/T4 o grado histológico 3<sup>60</sup> [Consenso, 76.92%].

### HER2 positivo

Para cáncer HER2 positivo localmente avanzado se recomienda terapia sistémica neoadyuvante [Consenso, 97.44 %], que incluye doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab más pertuzumab [Consenso, 71.79 %]. Los agentes citotóxicos de elección que se combinan con el doble bloqueo anti HER2 incluyen: docetaxel más carboplatino [Consenso, 64.10 %] y docetaxel (sin carboplatino) [Consenso, 75.64 %]. Los expertos concupieron que las antraciclinas no eran necesarias en este escenario [Consenso, 64.11 %]. Si hay respuesta patológica completa se continúa con bloqueo anti HER2 hasta completar un año. Si no se obtiene respuesta patológica completa, se recomienda tratamiento con trastuzumab emtansina<sup>61</sup> [Consenso, 93.59 %]. Al igual que en tumores tempranos, la duración total de bloqueo anti HER2 es de un año, incluyendo neoadyuvancia y adyuvancia.

### Receptores hormonales negativos/HER2 negativo (Triple negativo)

Para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo se recomienda quimioterapia neoadyuvante con cualquiera de los siguientes esquemas: antraciclinas, taxanos y carboplatino (i. e., doxorubicina más ciclofosfamida, seguida por paclitaxel más carboplatino) [Consenso, 76.92 %], o un esquema similar con la adición de pembrolizumab a la terapia neoadyuvante, un anticuerpo monoclonal que inhibe el punto de control inmunológico PD1<sup>62</sup> [Consenso, 62.82 %]. Se recomienda completar un año de tratamiento con pembrolizumab en pacientes en las que se obtiene regresión tumoral, luego de pembrolizumab neoadyuvante [Consenso, 91.02 %]. Se puede omitir pembrolizumab adyuvante si no se obtuvo regresión tumoral

[Consenso, 61.53 %]. Para pacientes que no reciben pembrolizumab neoadyuvante, que no obtienen respuesta patológica completa con quimioterapia citotóxica neoadyuvante, se recomienda tratamiento adyuvante con capecitabina<sup>63</sup> [Consenso, 100 %]. Como alternativa, para este grupo de pacientes se recomienda olaparib adyuvante, si son portadoras de mutación patogénica en línea germinal de BRCA1/2<sup>49</sup> [Consenso, 83.33 %], especialmente si la determinación de enfermedad residual mediante CPS+EG es mayor a 3.

### Enfermedad avanzada

El cáncer de mama metastásico o con recurrencia a distancia es una enfermedad incurable y el pilar de tratamiento es la terapia sistémica, según las características clínicas y el subtipo.

### Receptor hormonal positivo/HER2 negativo

El pilar del tratamiento inicial de cáncer de mama luminal avanzado es la terapia endocrina con o sin inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6, como se explicará con mayor detalle más adelante.<sup>64,65</sup>

Solo se recomienda quimioterapia como terapia inicial cuando se presenta crisis visceral, término que indica enfermedad metastásica con disfunción de órgano severa y rápida progresión de la enfermedad que requiere la terapia de la más rápida eficacia<sup>66</sup> [Consenso, 66.66 %].

Cuando se usa quimioterapia en primera línea, se recomienda quimioterapia con monoagente con taxano<sup>66</sup> [Consenso, 75.64 %]; se reserva la terapia con antraciclinas para situaciones especiales y no se considera tratamiento estándar de primera línea [Consenso, 96.15 %].

En el consenso de cáncer de mama avanzado ABC5 se clasifica a las pacientes con resistencia endocrina en primaria y secundaria.<sup>67</sup> La

resistencia endocrina primaria se define como recaída dentro de los dos primeros años de tratamiento adyuvante, o enfermedad progresiva dentro de los primeros seis meses de terapia endocrina para cáncer avanzado. La resistencia endocrina secundaria se define como recaída durante la terapia endocrina adyuvante después de los dos primeros años, recaída que sucede dentro de los doce meses de completada la terapia endocrina adyuvante, o enfermedad progresiva luego de seis meses de tratamiento endocrino para enfermedad metastásica.

Dentro de las consideraciones relacionadas con tratamiento endocrino en cáncer de mama luminal avanzado se debe establecer si se trata de una recaída hormonosenible definida como: enfermedad metastásica *de novo*; recaída después de un año de terminada la terapia endocrina adyuvante (*i.e.*, resistencia endocrina secundaria) o recaída después de dos años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno. El agente antiestrogénico de elección para recaída hormonosenible es un inhibidor de aromatasa (*i. e.*, letrozol). Para recaída no hormonosenible (*i. e.*, resistencia endocrina primaria), se recomienda fulvestrant como agente antiestrogénico. En pacientes premenopáusicas se recomienda el bloqueo ovárico junto con inhibidor de aromatasa o fulvestrant. Para tal efecto, se recomienda realizar salpingooforectomía bilateral como la mejor estrategia [Consenso, 75.64 %]. Además del agente antiestrogénico, se recomienda la adición de cualquiera de los tres inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4/6 (*i. e.*, ribociclib, palbociclib o abemaciclib) junto con inhibidor de aromatasa o fulvestrant<sup>68-74</sup> [Consenso, 67.94 %].

Para enfermedad hormonosenible se recomienda letrozol más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 (de preferencia ribociclib)<sup>68,70,72,73</sup> [Rango de consenso de 83.33 % a 100 % en diferentes escenarios].

El panel considera que la combinación de

letrozol con bloqueo ovárico más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 es también la terapia de elección en pacientes premenopáusicas con crisis visceral [Consenso, 70.51 %]. En el otro extremo del espectro, el panel reconoce que el cáncer de mama luminal metastásico es heterogéneo y existe también campo para tratamiento con terapia endocrina, sin la adición de inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 cuando por juicio clínico se considere que la combinación no es conveniente (*i. e.* adulta muy mayor con intervalo libre de enfermedad muy largo, con metástasis óseas exclusivas y múltiples comorbilidades)<sup>67</sup> [Consenso, 71.79 %].

Para enfermedad metastásica luminal con resistencia endocrina primaria, se recomienda primera línea con fulvestrant más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6<sup>69,71,74</sup> [Rango de consenso de 78.21 % a 98.71 % en diferentes escenarios].

Con base en los estudios que muestran incremento en la supervivencia general con ribociclib, este agente se considera como el de primera elección, tanto en paciente premenopáusica como en paciente postmenopáusica<sup>72-74</sup> [Consenso, 87.18 % premenopausia, 83.33 % postmenopausia]. Sin embargo, el panel en pregunta adicional ratifica la pertinencia del uso de cualquiera de los tres agentes inhibidores de quinasa dependiente de ciclina 4/6 en primera o segunda línea, considerando que los tres demostraron incremento en la supervivencia libre de progresión, desenlace principal de todos los estudios<sup>68,69,71</sup> [Consenso, 71.79 %].

Para pacientes tratadas con quimioterapia citotóxica de inducción en primera línea, se recomienda terapia de “mantenimiento” con terapia endocrina junto con inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 [Consenso, 98.71 %]. No se recomienda la continuación ni el cambio de inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 luego de progresión a estos agentes, pese a los resultados del estudio MAINTAIN

que muestra un modesto beneficio en supervivencia libre de progresión con el switch a ribociclib luego de progresión con terapia endocrina<sup>75</sup> [Consenso, 75.65 %]. Pese a los resultados del estudio SONIA y ante la posibilidad de usar el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 en primera o segunda línea, el panel recomienda su uso en primera línea<sup>76</sup> [Consenso, 82.06 %]. En pacientes en manejo con terapia endocrina más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 en primera o segunda línea y que presentan enfermedad en progresión sin criterios para quimioterapia, se considera el uso de exemestano más everolimus o cualquiera de las terapias endocrinas disponibles<sup>77,78</sup> [Consenso, 83.33 %].

En pacientes pre o posmenopáusicas con enfermedad ósea metastásica, se recomienda el uso de terapia antiresortiva con bisfosfonatos (i.e. ácido zoledrónico, ibandronato); el mayor peso de la evidencia soporta el uso de terapia antiresortiva ósea paliativa con bifosfonatos<sup>79</sup> [Consenso, 98.87 %]. Su aplicación debe ser trimestral [Consenso, 98.71 %].

### HER2 positivo

El doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab más pertuzumab hasta progresión, acompañado por una corta inducción con taxano es el estándar de tratamiento para la primera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.<sup>80</sup> Otros avances notables, son la incorporación de conjugados anticuerpo-droga como el trastuzumab-emtansina o el trastuzumab-deruxtecan, e inhibidores de tirosina quinasa anti HER2 como el lapatinib y el tucatinib.<sup>81-84</sup> Ni el trastuzumab-deruxtecan, ni el tucatinib están disponibles en Colombia. El consenso que se obtiene refleja estas ausencias.

En cáncer de mama avanzado HER2 positivo *de novo* se recomienda tratamiento con la combinación de docetaxel más trastuzumab y pertuzumab<sup>80</sup> [Consenso, 96.15 %]. También se acepta sustituir el docetaxel por paclitaxel

cuando se anticipa una toxicidad prohibitiva con el primero [Consenso, 100 %]. En este escenario, no se recomienda el uso de antraciclinas en la primera línea de tratamiento [Consenso, 98.72 %]. Las consideraciones anteriores aplican también para pacientes con recidiva HER2 positivo que ocurrieron después de doce meses de terminada la terapia adyuvante con terapia anti HER2 [Consenso, 96.15 %]. Para las pacientes con recaída durante terapia adyuvante con trastuzumab o dentro de los doce meses de su terminación, se recomienda tratamiento de primera línea metastásica con trastuzumab-emtansina<sup>81</sup> [Consenso, 94.87 %]. En pacientes que progresan a trastuzumab-emtansina, se recomienda tratamiento con capecitabina más lapatinib como la mejor opción disponible en Colombia<sup>83</sup> [Consenso, 82.05 %]. Una alternativa para pacientes en los que se requiera minimizar la toxicidad por quimioterapia es la combinación de trastuzumab más lapatinib<sup>85</sup> [Consenso, 61.53 %].

### Receptores hormonales negativos/HER2 negativo (Triple negativo)

El cáncer de mama triple negativo avanzado exhibe la más baja supervivencia mediana de todos los subtipos cuando recibe tratamiento con quimioterapia, única opción disponible hasta hace unos pocos años. La incorporación de los inhibidores de punto de control inmunológico ha mejorado un poco el pronóstico para las pacientes que exhiben el biomarcador.<sup>86</sup> El olaparib es también una opción para enfermedad avanzada que ha progresado a varias líneas de quimioterapia en pacientes portadoras de mutación germinal patogénica de BRCA1/2, un número limitado de pacientes.<sup>87</sup> Otros avances como el sacituzumab-govitecan, un conjugado anticuerpo droga, no está disponible en Colombia.<sup>88</sup> Los consensos obtenidos fueron: la terapia basada en taxanos (i. e., paclitaxel) es la mejor en primera línea [Consenso, 82.05 %]; en pacientes con expresión de PD-L1 CPS  $\geq 10$ , se recomienda la adición de pembrolizumab junto



con paclitaxel.<sup>86</sup> Se recomienda retratamiento con taxano en pacientes que progresaron después de un año de terminada la terapia adyuvante con taxano para enfermedad triple negativa [Consenso, 84.62 %].

## Discusión

Al momento de iniciar la elaboración de este consenso en 2023, la guía de práctica clínica vigente en Colombia para el tratamiento del cáncer de mama llevaba varios años sin ser actualizada.<sup>5</sup> Durante ese periodo se produjeron avances significativos en el tratamiento sistémico, ampliamente respaldados por la literatura médica internacional, ya incorporados en otros sistemas de salud. En este contexto, se consideró prioritario desarrollar un consenso regional como estrategia para comunicar la necesidad urgente de integrar estas nuevas tecnologías terapéuticas al manejo de pacientes con cáncer de mama en Colombia.

Esta necesidad resultaba aún más apremiante considerando que muchos de estos avances incluían medicamentos que ya se encontraban disponibles en el país, aunque aprobados únicamente para otras indicaciones o para estadios más avanzados de la enfermedad.

Una de las fortalezas de este consenso es que permite, de manera potencial, que el oncólogo en ejercicio en Colombia contemple la incorporación de tecnologías terapéuticas más avanzadas, con la posibilidad de ofrecer un mayor beneficio clínico a las pacientes. Desde un enfoque pragmático, se decidió excluir recomendaciones basadas en evidencia internacional que implicaran el uso de fármacos o tecnologías no disponibles en Colombia, al momento de la redacción del documento.

Entre los ejemplos de tecnologías excluidas

se encuentran trastuzumab deruxtecán para cáncer HER2 positivo, sacituzumab govitecán, inhibidores de última generación de la vía endocrina —incluidos nuevos moduladores selectivos del receptor de estrógenos—, inhibidores de PI3K y de AKT, así como plataformas de genotipificación para mutaciones cuya identificación carece de aplicabilidad clínica en el contexto colombiano, dada la ausencia de disponibilidad de los medicamentos correspondientes. En este sentido, el presente consenso puede considerarse más pertinente que otros desarrollados en diferentes entornos, ya que se ajusta a las condiciones reales del sistema de salud nacional.

Entre las limitaciones del documento, se destaca que la metodología utilizada fue simplificada, lo cual puede restringir la generalización de las recomendaciones. El consenso incluyó únicamente oncólogos médicos y hemato-oncólogos, sin participación de representantes de pacientes ni la elaboración formal de preguntas clínicas estructuradas bajo el modelo PICOT, derivadas de una revisión sistemática de la literatura. Subsanan estas limitaciones habría hecho inviable, desde el punto de vista logístico, la realización del consenso dentro de un marco temporal que permitiera su utilidad práctica.

Asimismo, no se abordó de forma detallada la clasificación y recomendaciones sobre los tipos de cirugía en cáncer de mama, los métodos de supresión ovárica, ni las estrategias quirúrgicas de reducción de riesgo en cáncer de mama hereditario. Estos aspectos, sin duda relevantes, podrán ser objeto de futuros ejercicios de consenso.

## Conclusiones

Este consenso proporciona un marco actualizado para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en Colombia. Con base en la



mejor evidencia disponible y adaptado a las condiciones locales, busca apoyar la toma de decisiones clínicas hasta que se actualicen las guías oficiales.

### Aspectos éticos

El estudio se considera una investigación secundaria que no implicó ningún tipo de intervención o exposición a las pacientes con cáncer de mama, tampoco para el equipo desarrollador del consenso. Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, este estudio se clasifica sin riesgo.

### Fuentes de financiación

El estudio fue financiado en su totalidad por la Asociación de Mastología de Antioquia.

### Conflictos de interés

Daniel Santa ha sido expositor (*speaker*) de MSD, BMS, AMGEN, Takeda, Janssen, AbbVie; ha participado como investigador en los estudios financiados por MSD. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de Janssen, AstraZeneca, Amgen, Takeda, BMS y MSD.

Camilo Vallejo ha sido expositor (*speaker*) de AstraZeneca, MSD, BMS y Merck. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de Bayer e Ipsen.

Marcela Bermúdez ha sido expositora (*speaker*) de Knight, MSD y Roche. Ha participado como investigadora en los estudios financiados por AMGEN.

Diego González ha sido expositor (*speaker*) y consultor de Bristol, MSD, Roche, Adium e Ipsen. Ha participado como investigador en los estudios financiados por Bristol y MSD. Ha recibido

patrocinios para participación en congresos de MSD y Pfizer.

Diego Morán ha sido expositor (*speaker*) de Roche, AstraZeneca, MSD, BMS; ha sido consultor de Astellas, MSD e Ipsen. Ha participado como investigador en los estudios financiados por Abbott y ha recibido patrocinios para participación en congresos de MSD, Astellas, Bayer y Tecnofarma.

Mauricio Luján ha sido expositor (*speaker*) de AstraZeneca, MSD y Abbott. Ha participado como investigador en los estudios financiados por MSD.

Maycos Zapata ha sido expositor (*speaker*) de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biotoscana, BMS, Boheringer, Eli Lilly, Fundación Valle de Lilli, Janssen, MSD, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi y Adium. Ha sido consultor de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biotoscana, BMS, Boheringer, Eli Lilly, Janssen, MSD, Merck-Serono y Novartis. Ha participado como investigador en los estudios financiados por AstraZeneca, BMS, MSD y Roche y ha recibido patrocinios para participar en congresos de Amgen, AstraZeneca, Biotoscana, BMS, Janssen, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche y Tecnofarma.

Javier Cuello ha sido expositor (*speaker*) de MSD, BMS y Novartis; ha sido consultor de BMS. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de BMS y MSD.

Andrés Yepes ha sido expositor (*speaker*) de Adium, AstraZeneca, Bayer, Bristol MS, Danone Nutrition, Janssen, Novartis, Pfizer, MSD, Roche; ha sido consultor de Danone Nutrition. Ha participado en proyectos financiados por Bristol y MSD. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de Adium, MSD, Bristol MS y AstraZeneca.

Mauricio Lema ha sido expositor (*speaker*) de Bayer, MSD, Roche, BMS, Adium, Pfizer, Lilly, Knight (Biotoscana), GSK, Janssen y Astra-Zeneca. Ha sido consultor de BMS, MSD, GSK, Pfizer, Servier y Knight (Biotoscana). Ha participado en proyectos financiados por Astra-Zeneca, BMS, Bayer, Pfizer, MSD y ha recibido patrocinios para participación en congresos de AstraZeneca y MSD.

Los demás autores no refieren conflictos de interés.

### Colaboraciones

Todos los autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio, hasta la escritura del manuscrito y su revisión de contenido.

### Biografía de autores

Mauricio Lema Medina, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Fernando Herazo-Maya, MD., MSc. Cirugía General, Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, Maestría en Epidemiología.

Jorge A. Egurrola Pedraza, MD., MSc. Maestría en Ciencias Clínicas, Maestría en Oncología Molecular.

Diego Morán, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Javier Cuello López, MD., MSc. Medicina Interna, Oncología Clínica, Maestría en Epidemiología, Maestría en Oncología Molecular.

Néstor Llinás Quintero, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Diego Mauricio González Ramírez, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Andrés Yepes Pérez, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Camilo Vallejo-Yepes, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Marcela Bermúdez, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Daniel Santa Botero, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Maycos Leandro Zapata Muñoz, MD., MSc. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Víctor Augusto Ramos González, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Laura Varela Restrepo, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Mauricio Luján Piedrahíta, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

### Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 1]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022. Bogotá D.C. CAC; 2023.
3. Instituto Nacional de Cancerología. Información de cáncer en Colombia [Internet]. INC; 2024. Disponible en: <https://www.info-cancer.co/>
4. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Vigilancia en Salud Pública [Internet]. 2024. Disponible en: <https://dssa.gov.co/index.php/vigilancia-en-salud-publica>
5. Perry F, García O, Díaz S, Guzmán L, Arisizábal J, Lehmann C, et al. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Vol. GCP-2013-1,

- Ministerio de Salud y Protección Social; 2013.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2010 Dec 14;182(18):E839 LP-E842. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
7. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol.* 2021;11(4):116-29. Disponible en: <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i4.116>
8. Wang X, Zhou Q, Chen Y, Yao L, Wang Q, Wang M, et al. Protocol of reporting items for public versions of guidelines: The Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care-public versions of guidelines. *BMJ Open.* 2019;9(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023147>
9. 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.* 2021;32(10):1216-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
10. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1803164>
11. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549>
12. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(2):107-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1404037>
13. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):382-92. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00758-0)
14. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>
15. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817-28. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
16. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615>
17. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(4):19-26. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s11912-019-0777-3>

18. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: A study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0141>
19. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast [Internet]*. 2014;23(5):546-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.015>
20. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10021):866-73. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01129-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01129-0)
21. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): A randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10021):849-56. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01168-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01168-X)
22. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol [Internet]*. 2019;37(19):1629-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01779>
23. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Serrano D, Boni L, Buttiron Webber T, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study. *J Clin Oncol [Internet]*. 2023 Mar 14;41(17):3116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02900>
24. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(6):503-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504473>
25. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2011;378(9804):1707-16. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
26. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2014;383(9935):2127-35. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)
27. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2023;388(7):585-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2207586>
28. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med [Internet]*.



- 2015;373(21):2005-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510764>
29. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(25):2336-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2108873>
30. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(2):111-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804710>
31. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(25):2395-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904819>
32. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer with a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020;6(3):367-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2019.4794>
33. Bhargava R, Clark BZ, Carter GJ, Brufsky AM, Dabbs DJ. The healthcare value of the Magee Decision Algorithm™: use of Magee Equations™ and mitosis score to safely forgo molecular testing in breast cancer. *Mod Pathol* [Internet]. 2020;33(8):1563-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0521-4>
34. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9793):771-84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
35. Peleg Hasson S, Brezis MR, Shachar E, Shachar SS, Wolf I, Sonnenblick A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* [Internet]. 2021;6(2):100088. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100088>
36. Pala L, De Pas T, Pagan E, Sala I, Catania C, Zattarin E, et al. Tailoring the optimal duration of the extended adjuvant endocrine therapy in patients with early-stage breast cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast* [Internet]. 2023;69(March):258-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.02.012>
37. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9869):805-16. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)
38. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jun 20;31(18\_suppl):5. Disponible en: [https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.18\\_suppl.5](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5)
39. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Nov 6;349(19):1793-802. Disponible en:



<https://doi.org/10.1056/NEJMoa032312>

40. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer Jr CE, Rastogi P, et al. Abstract GS4-01: Ten-year results from NRG Oncology/NSABP B-42: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor+ breast cancer (BC) who. *Cancer Res* [Internet]. 2020 Feb 15;80(4\_Supplement):GS4-01-GS4-01. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS4-01>
41. Tjan-Heijnen VCG, Lammers SWM, Geurts SME, Vriens IJH, Swinkels ACP, Smorenburg CH, et al. 133O Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy: Final results of the phase III DATA trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 Sep 1;33:S599. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.168>
42. Blok EJ, Kroep JR, Kranenbarg EMK, Duijm-De Carpentier M, Putter H, Van Den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2018;110(1):40-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx134>
43. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(5):395-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104162>
44. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, Dodson A, Viale G, Thurlimann B, et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(19):1941-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4258>
45. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: A combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(8):916-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.6894>
46. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: A prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(11):1067-76. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70387-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70387-5)
47. Pece S, Sestak I, Montani F, Tillhon M, Maisonneuve P, Freddi S, et al. Comparison of StemPrintER with Oncotype DX Recurrence Score for predicting risk of breast cancer distant recurrence after endocrine therapy. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;164:52-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.003>
48. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(4):474-85. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30116-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30116-5)
49. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J*

- Med [Internet]. 2021;384(25):2394-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105215>
50. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(2):134-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406281>
51. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multi-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(1):25-32. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
52. 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* [Internet]. 2017;377(2):122-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
53. Atchley D, Albarracin C, Lopez A, Valero V, Amos C, Gonzalez-Angulo A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(26): 4282-4288. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231>
54. Engel, C., Rhiem, K., Hahnen, E., Loibl, S., Weber, K. E., Seiler, S., ... Schmutzler, R. K. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1),4-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4029-y>
55. Möbus V. Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy in Breast Cancer: Standard of Care in High-Risk Patients. *Breast Care* [Internet]. 2016;11(1):8-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000444004>
56. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(7):1497-508. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127>
57. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014;144(2):223-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2876-z>
58. Ding Y, Ding K, Yang H, He X, Mo W, Ding X. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer?: A meta-analysis of 3,724 patients. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234058>
59. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(13):1485-505. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>
60. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1;24(1):77-90. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5)
61. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Tras-

- tuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(7):617-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>
62. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386(6):556-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651>
63. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(22):2147-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
64. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghera D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003;2021(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002747>
65. 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* [Internet]. 2019;20(10):1360-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6)
66. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(10):1871-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu385>
67. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(12):1623-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
68. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(32):3638-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
69. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(25):2875-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>
70. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(20):1925-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607303>
71. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HRp/HER2<sup>-</sup> ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;28(16):3433-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0305>
72. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2-Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;28(5):851-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>
73. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced

- Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386(10):942-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2114663>
74. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* [Internet]. 2021;32(8):1015-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>
75. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2023 Aug;41(24):4004-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02392>
76. Sonke GS, Van Ommen - Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer. *A J Clin Oncol* [Internet]. 2023;41(17\_suppl):LBA1000-LBA1000. Disponible en: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA1000](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000)
77. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb;366(6):520-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>
78. Im Y-H, Karabulut B, Lee KS, Park B-W, Adhav A, Cinkir HY, et al. Safety and efficacy of everolimus (EVE) plus exemestane (EXE) in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer: final results from EVEREXES. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 Jul;188(1):77-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06173-z>
79. Coleman R, Hadji P, Body J, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(12):1650-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
80. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(4):519-530. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
81. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Jun;18(6):732-42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1)
82. Cortés J, Kim S, Chung W, Im S, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386:1143-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
83. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced



- breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec;355(26):2733-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA064320>
84. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb;382(7):597-609. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1914609>
85. Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Amatu A, Leone F, Ghezzi S, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2020 Dec;19(4):256-262.e2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009>
86. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Internet]. 2022 Jul;387(3):217-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2202809>
87. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug;377(6):523-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1706450>
88. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr;384(16):1529-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2028485>