



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Cáncer de mama

Versión 2.2022 — 20 de diciembre de 2021

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® disponibles en www.nccn.org/patients

Continuación



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

***William J. Gradishar, MD/Presidente ‡ †**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

***Meena S. Moran, MD/Vicepresidente §**
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Jame Abraham, MD ‡ †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Rebecca Aft, MD, PhD ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Doreen Agnese, MD ¶
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Kimberly H. Allison, MD ≠
Stanford Cancer Institute

Bethany Anderson, MD §
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Sarah L. Blair, MD ¶
UC San Diego Moores Cancer Center

Harold J. Burstein, MD, PhD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Helen Chew, MD †
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Chau Dang, MD †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Anthony D. Elias, MD †
University of Colorado Cancer Center

Sharon H. Giordano, MD, MPH †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Matthew P. Goetz, MD ‡ †
Mayo Clinic Cancer Center

Lori J. Goldstein, MD †
Fox Chase Cancer Center

Sara A. Hurvitz, MD †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Steven J. Isakoff, MD, PhD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Rachel C. Jankowitz, MD †
Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

Sara H. Javid, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Jairam Krishnamurthy, MD †
Fred & Pamela Buffet Cancer Center

Marilyn Leitch, MD ¶
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Janice Lyons, MD §
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Ingrid A. Mayer, MD, MSCI †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Joanne Mortimer, MD †
City of Hope National Medical Center

Sameer A. Patel, MD ¶
Fox Chase Cancer Center

Lori J. Pierce, MD §
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Laura H. Rosenberger, MD, MS ¶
Duke Cancer Institute

Hope S. Rugo, MD †
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Amy Sitapati, MD †
UC San Diego Moores Cancer Center

Karen Lisa Smith, MD, MPH †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Mary Lou Smith, JD, MBA ≠
Research Advocacy Network

Hatem Soliman, MD †
Moffitt Cancer Center

Erica M. Stringer-Reasor, MD † ‡
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Melinda L. Telli, MD † †
Stanford Cancer Institute

John H. Ward, MD ‡ †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Kari B. Wisinski, MD †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Jessica S. Young, MD ¶
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN

Dr. Rashmi Kumar
Jennifer Burns, BS

Continuación

‡ Hematología/ oncohematología	§ Radiooncología/Radioterapia
† Medicina interna	¶ Cirugía reconstructiva
† Oncología médica	¶ Cirugía/Oncología quirúrgica
≠ Patología	* Comité de redacción de la sección de discusión
¥ Defensa del paciente	



[Miembros del grupo de expertos de Cáncer de Mama de NCCN](#) [Resumen de actualizaciones de la Guía](#)

Las recomendaciones sobre Carcinoma lobulillar *in situ* se han eliminado de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama. Véase [NCCN Guidelines sobre cribado y diagnóstico del cáncer de mama](#)

Cáncer de mama no invasivo

[Estudio y tratamiento primario del carcinoma ductal *in situ* \(CDIS\) \(CDIS-1\)](#)

[Tratamiento posquirúrgico y vigilancia/seguimiento del CDIS \(CDIS-2\)](#)

Cáncer de mama invasivo

[Estadio clínico, estudios de diagnóstico iniciales \(BINV-1\)](#)

Tratamiento locorregional de la enfermedad cT1-3, cN0 o N+, M0

- [CCM seguida de RT \(BINV-2\)](#)
- [Mastectomía seguida de RT \(BINV-3\)](#)

Terapia sistémica adyuvante

- [Enfermedad RH positiva, HER2 positiva \(BINV-5\)](#)
- Enfermedad RH positiva/HER2 negativa:
 - ▶ [Pacientes posmenopáusicas \(BINV-6\)](#)
 - ▶ [Pacientes premenopáusicas con tumores pT1-3 y pN0 \(BINV-7\)](#)
 - ▶ [Pacientes premenopáusicas con tumores pT1-3 y pN+ \(BINV-8\)](#)
- [Enfermedad RH negativa, HER2 positiva \(BINV-9\)](#)
- [Enfermedad RH negativa, HER2 negativa \(BINV-10\)](#)
- [Histologías favorables \(BINV-11\)](#)

[Estudio previo a la terapia sistémica preoperatoria \(BINV-12\)](#)

[Terapia sistémica adyuvante después de terapia sistémica preoperatoria \(BINV-16\)](#)

[Vigilancia/seguimiento \(BINV-17\)](#)

[Enfermedad recidivante/en estadio IV \(M1\) \(BINV-18\)](#)

[Tratamiento de recidiva local y regional \(BINV-19\)](#)

[Tratamiento sistémico de enfermedad recidivante no resecable \(local o regional\) o enfermedad en estadio IV \(M1\) \(BINV-20\)](#)

[Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#)

[Principios de las pruebas de RM específicas para la mama \(BINV-B\)](#)

[Fertilidad y control de natalidad \(BINV-C\)](#)

[Consideraciones para estadificación axilar quirúrgica \(BINV-D\)](#)

[Estadificación de los ganglios linfáticos axilares \(BINV-E\)](#)

[Recomendaciones sobre el estado de los márgenes después de una CCM en cánceres invasivos y CDIS \(BINV-F\)](#)

[Consideraciones especiales sobre el tratamiento conservador de la mama que precisa RT \(BINV-G\)](#)

[Principios de reconstrucción de la mama después de cirugía \(BINV-H\)](#)

[Principios de la radioterapia \(BINV-I\)](#)

[Consideraciones especiales del cáncer de mama en varones \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#)

[Terapia endocrina adyuvante \(BINV-K\)](#)

[Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#)

[Principios de la terapia sistémica preoperatoria \(BINV-M\)](#)

[Análisis de expresión génica para la valoración de la terapia sistémica adyuvante \(BINV-N\)](#)

[Definición de menopausia \(BINV-O\)](#)

[Terapia sistémica para la enfermedad RE y/o RPg positiva, recidivante irresecable \(local o regional\) o en estadio IV \(M1\) \(BINV-P\)](#)

[Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable \(local o regional\) en estadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#)

[Terapias dirigidas adicionales y asociadas con análisis de biomarcadores para enfermedad recidivante irresecable \(local o regional\) o en estadio IV \(M1\) \(BINV-R\)](#)

[Principios de monitorización de la enfermedad metastásica \(BINV-S\)](#)

Consideraciones especiales:

[Tumor phyllodes \(PHYLL-1\)](#)

[Enfermedad de Paget \(PAGET-1\)](#)

[Cáncer de mama durante el embarazo \(PREG-1\)](#)

[Cáncer de mama inflamatorio \(CMI-1\)](#)

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico. Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

Para buscar una institución miembro de NCCN consulte el siguiente vínculo:
<https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

Categorías de evidencia y consenso de NCCN: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Consultar las [Categorías de prueba y consenso de NCCN](#).

Categorías de preferencia de NCCN:

Todas las recomendaciones se consideran apropiadas.

Consultar las [Categorías de preferencia de NCCN](#).

[Estadificación \(ST-1\)](#)

NCCN Guidelines® son una declaración de evidencia y consenso de los autores en cuanto a sus puntos de vista sobre los enfoques de tratamiento aceptados en la actualidad. Se espera que cualquier médico que aplique o consulte NCCN Guidelines utilice su juicio médico independiente en el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o el tratamiento de un paciente. La National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) no ofrece representaciones ni garantías de ningún tipo en relación con el contenido, el uso o la aplicación de este, y declina toda responsabilidad por su aplicación o uso de cualquier forma. NCCN Guidelines con Copyright de la National Comprehensive Cancer Network® están protegidas por las leyes de propiedad intelectual. Todos los derechos reservados. Queda prohibida toda reproducción de NCCN Guidelines y las ilustraciones que contiene sin el consentimiento expreso por escrito de NCCN. ©2021.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Las actualizaciones de la versión 2.2022 de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama respecto a la versión 1.2022 incluyen:

[BINV-I \(2 de 3\)](#)

- Secuencia de RT con terapia sistémica

- ▶ Se ha modificado una viñeta: ~~El olaparib adyuvante puede administrarse simultáneamente con RT (y terapia endocrina).~~ *El olaparib debe administrarse después de completar la RT.*

[BINV-K](#)

- Se ha modificado la nota al pie d para mayor claridad: En pacientes con cáncer de mama de alto riesgo HR positivo/HER2 negativo (es decir, aquellos con ≥ 4 ganglios linfáticos positivos o 1 a 3 ganglios linfáticos positivos con uno o más de los siguientes: Enfermedad de grado 3, tamaño del tumor ≥ 5 cm o una puntuación Ki-67 ≥ 20 %) se pueden considerar 2 años de abemaciclib adyuvante *en combinación con terapia endocrina*.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Las actualizaciones de la versión 1.2022 de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama respecto a la versión 8.2021 incluyen:

Generalidades

- Se cambió “lumpectomía” por “cirugía conservadora de mama”.

[CDIS-1](#)

- Se ha modificado la nota al pie j: La RTTM después de una CCM reduce las tasas de recidiva de *tumor de mama ipsilateral* en el CDIS en aproximadamente un 50 % a un 70 %.

[CDIS-2](#)

- Tratamiento posquirúrgico del CDIS, se ha eliminado la primera viñeta: Considerar la terapia endocrina durante 5 años para *pacientes con CDIS RE positivo*

[BINV-1](#)

- Estudios de diagnóstico iniciales
 - Revisión patológica, se ha añadido una subviñeta: Prueba de Ki-67 si se considera abemaciclib adyuvante (ver BINV-K).
 - Se ha modificado la quinta viñeta: Asesoría y *pruebas* genéticas si la paciente tiene riesgo de cáncer de mama hereditario, *tiene cáncer de mama triple negativo (CMTN) (a cualquier edad) o es candidata para el olaparib adyuvante.*

[BINV-2](#)

- Se agrega un encabezado: “RT después de completar la CCM y la estadificación axilar”
- Ganglios axilares negativos, se modificó la primera opción: RTTM ± sobreimpresión al lecho tumoral y considerar irradiación ganglionar regional (IGR) *exhaustiva* en pacientes con tumores centrales/mediales, ~~o tumores >2 cm con otras características de alto riesgo (edad joven o tumores pT3 o tumores pT2 con una de las siguientes características de alto riesgo: grado 3, invasión linfovascular extensa (LVI) o RE negativo~~
- 1 a 3 ganglios axilares positivos
 - Criterios modificados por coherencia con BINV-D.
 - Se modificó el No después de criterios, RT: RTTM *con inclusión de cualquier porción no diseccionada de la axila en riesgo* ± sobreimpresión al lecho tumoral (categoría 1). Considerar seriamente *IGR exhaustiva*. ~~RT a las regiones infraclavicular y supraclavicular, los ganglios mamarios internos y en cualquier parte del lecho axilar en riesgo.~~
- ≥4 ganglios axilares positivos, se modificó una opción: RTTM ± sobreimpresión al lecho tumoral (categoría 1) + *IGR exhaustiva + cualquier porción de la axila no diseccionada (categoría 1) regiones infraclavicular y supraclavicular, nódulos mamarios internos y cualquier parte del lecho axilar en riesgo (categoría 1).*

[BINV-3](#)

- Se agrega un encabezado: “RT después de completar la mastectomía y la estadificación axilar”

- Según lo recomendado, “RT a las regiones infraclavicular y supraclavicular, los ganglios mamarios internos y en cualquier parte del lecho axilar en riesgo” se modificó por: “e *IGR exhaustiva (incluida cualquier porción de la axila no diseccionada en riesgo)*”. (También en BINV-14/15 y CMI-2)

[BINV-4](#)

- Enlaces separados agregados a BINV-7 y BINV-8.

[BINV-5](#)

- Se pasó nota al pie de esta página a BINV-K: Las pruebas indican que los beneficios logrados con la ablación ovárica, quirúrgica o por radiación, en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH positivo es similar a la lograda con solo CMF. (También en BINV-7, BINV-8 y BINV-11)
- Se corrió el texto de la nota al pie: (También en BINV-6 hasta BINV-11)
 - Se pasó a BINV-L, 3 de 10: La quimioterapia y la terapia endocrina usadas como adyuvantes deben administrarse de forma consecutiva a la terapia endocrina posterior a la quimioterapia.
 - Se pasó a BINV-I (2 de 3): Los datos disponibles apoyan la viabilidad de la terapia endocrina secuencial o concurrente con la RT.
- Se ha eliminado la nota al pie: Los datos son escasos para recomendar quimioterapia en pacientes ≥70 años. Véase NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores. (También en BINV-6 hasta BINV-11)
- Se ha modificado la nota al pie ee: Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos *para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.* (También en BINV-6 hasta BINV-11 y BINV-16)

[BINV-6](#)

- Se ha añadido la nota al pie jj: La adición de 1 año de olaparib adyuvante es una opción para pacientes seleccionados con mutación de BRCA1/2 en la línea germinal después de completar la quimioterapia adyuvante. Véase BINV-L (1 de 8). (También en BINV-8 y BINV-10)

[BINV-12](#)

- Estadio clínico, criterios modificados: *c≥T2 o cN+ y M0 o cT1,N0 enfermedad HER2 positiva o CMTN cT1,N0 y considerando la terapia sistémica preoperatoria (Para los criterios de terapia sistémica preoperatoria, ver BINV-M, 1 de 2)*

[Continuación](#)

ACTUALIZACIONES



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Las actualizaciones de la versión 1.2022 de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama respecto a la versión 8.2021 incluyen:

- Estudios de diagnóstico iniciales, se modifica la cuarta viñeta: TC de diagnóstico de tórax con \pm contraste
[BINV-13](#)
- Primera columna, tercera viñeta, se modificó “Biopsia \pm colocación de clip...” por “Biopsia + colocación de clip *recomendada* en ganglios linfáticos axilares sospechosos y/o clínicamente positivos, si no se había realizado previamente”.
[BINV-14](#)
- Primera columna, se modificaron opciones:
 - ▶ ~~Respuesta completa o respuesta parcial si es posible la CCM~~
 - ▶ ~~Respuesta parcial, no es posible la lumpectomía o Enfermedad progresiva confirmada en cualquier momento Si no es posible la CCM~~
- Terapia adyuvante después de cirugía conservadora de mama, última viñeta añadida: *Cualquier cN0, ypN0: RT adyuvante en toda la mama \pm sobreimpresión al lecho tumoral*
- Terapia adyuvante después de mastectomía, última opción añadida: *o Terapia sistémica adyuvante (ver BINV-16) sin RT adyuvante para cualquier cN0,ypN0 si se evaluó la axila mediante BGLC o disección de ganglios axilares.*
[BINV-16](#)
- Enfermedad RH positiva/HER2 negativa.
 - ▶ ypT0N0 o RCp o ypT1–4,N0 o ypN \geq 1, se modificó la terapia sistémica adyuvante: Terapia endocrina adyuvante (categoría 1) + *olaparib adyuvante en caso de mutación de BRCA1/2 en la línea germinal con puntaje CPS+EG \geq 3 y enfermedad residual*
- Enfermedad RH negativa/HER2 negativa
 - ▶ ypT0N0 o RCp, se agregó terapia sistémica adyuvante:
 - ◊ Para alto riesgo: Pembrolizumab adyuvante (si el tratamiento que contiene pembrolizumab se administró antes de la operación)
 - ▶ ypT1–4,N0 o ypN \geq 1, se modificaron las opciones de terapia sistémica adyuvante: ~~Considerar capecitabina adyuvante (6–8 ciclos) u Olaparib adyuvante durante 1 año en caso de mutación de BRCA1/2 en la línea germinal o Pembrolizumab adyuvante (si el tratamiento que contiene pembrolizumab se administró antes de la operación)~~
- Nota al pie se pasó a BINV-I (2 de 3) y se modificó: Se puede administrar terapia adyuvante dirigida a HER2 y/o terapia endocrina simultáneamente con la RT. ~~, mientras que la capecitabina debe administrarse después de terminar con la RT.~~
- Se ha añadido nota al pie zz: Los criterios de alto riesgo incluyen el CMTN en estadios II-III. El uso de pembrolizumab adyuvante (categoría 2A) puede ser personalizado.

- Se agregó nota a pie aaa: Las pacientes en el ensayo OlympiA no recibieron capecitabina, por lo que no hay datos sobre la secuenciación ni para orientar en cuanto a la selección de una terapia adyuvante.

[BINV-17](#)

- Terapia endocrina
 - ▶ Segunda viñeta; se ha modificado la primera subviñeta: *Exámenes ginecológicos apropiados para la edad Evaluación ginecológica anual cada 12 meses si se conserva el útero*

[BINV-18](#)

- Estudios de diagnóstico iniciales
 - ▶ Imágenes para estadificación sistémica, se ha modificado la primera viñeta: TC diagnóstica de tórax con \pm contraste (También en CMI-1)
 - ▶ Pruebas de biomarcadores
 - ◊ Se ha modificado la primera viñeta: Biopsia de *al menos la primera* recidiva de la enfermedad (*considerar una nueva biopsia en caso de progresión*)
 - ◊ Se ha modificado la segunda viñeta: Evaluación del estado de RE/RPg y HER2 ~~para diferenciar enfermedad recidivante de nuevos cánceres primarios~~
- Nota al pie eee, se agregó última línea: Dado que el estado de RE/RPg y HER2 puede cambiar con el tratamiento y la progresión metastásica, puede ser apropiado considerar repetir las pruebas en nuevas muestras en estos escenarios si se procederá a modificar el tratamiento.

[BINV-19](#)

- Se ha modificado la nota al pie iii: En pacientes con recidiva local del cáncer de mama después de una CCM que se habían sometido a una BGLC anterior, puede evaluarse la repetición de la BGLC, aunque no se ha demostrado la exactitud de una BGLC repetida. ~~Por otro lado, se desconoce la importancia pronóstica de la repetición de la BGC después de mastectomía y se desaconseja su uso. Después de la mastectomía, se puede considerar la repetición de la BGLC, a pesar de que los datos en este entorno son escasos.~~

[BINV-22](#)

- Se ha eliminado nota al pie de esta página (se mantiene en BINV-P): Si hay progresión de la enfermedad durante la terapia con inhibidor de CDK4/6, hay datos limitados que respalden una línea de tratamiento adicional con otro plan que contenga CDK4/6. De manera análoga, si hay progresión de la enfermedad con un plan que contenga everolimus, no hay datos que apoyen una línea de tratamiento adicional con otro plan que contenga everolimus.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Las actualizaciones de la versión 1.2022 de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama respecto a la versión 8.2021 incluyen:

BINV-23

- Opción eliminada debido a redundancia: Otras terapias dirigidas a HER2
- Se ha modificado la nota al pie vvv: Para pacientes premenopáusicas, también es una opción ~~los moduladores selectivos de RE tamoxifeno solo~~ (sin ablación ni supresión ováricas) + terapia dirigida a HER2.

BINV-D

- Se ha modificado el título de la página: *Consideraciones para la estadificación axilar quirúrgica*
- Vía superior, mapeo y escisión de ganglios linfáticos centinela y ganglios linfáticos centinela positivos
 - Vías añadidas para “cirugía conservadora de mama” versus “mastectomía”.
 - Se agregó la opción de no considerar más la cirugía axilar para quienes cumplan con todos los siguientes criterios después de la mastectomía:
 - ◊ cT1–T2, cN0
 - ◊ Sin quimioterapia preoperatoria
 - ◊ 1–2 GLC positivos
 - ◊ RT adyuvante planificada con inclusión intencional de axila no diseccionada en riesgo
 - Opción modificada después de CCM o mastectomía: Se detectan micrometástasis en el GLC posmastectomía
- Vía inferior, se ha modificado “Biopsia con aguja gruesa o AAF guiada por ecografía ± colocación de clip” por “Biopsia con aguja gruesa o AAF guiada por ecografía ± colocación de clip *recomendada*”.
- Se ha añadido nota al pie e: Existen datos limitados para pacientes con mastectomía.
- Se ha añadido nota al pie g: ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
- Se ha añadido la nota al pie h: EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.
- Se ha añadido la nota al pie i: Existen datos limitados para ≥3 GLC positivos.
- Se ha modificado la nota al pie k: En el contexto de la mastectomía, en las pacientes que en principio presentaron cN0 y que presenten ganglios positivos en la BGLC y no tengan disección axilar, la RT *a la pared torácica* deberá incluir ~~la pared torácica, los ganglios mamarios internos ± supraclaviculares y toda la axila~~ *la axila no diseccionada en riesgo ± IGR*.
- Se ha eliminado la nota al pie: Para las pacientes con axila clínicamente negativa que van a someterse a una mastectomía y para las que se ha previsto RT, la radiación axilar puede sustituir la disección axilar de nivel I/II en el control regional de la enfermedad.

BINV-H (5 de 7)

- Se ha añadido la segunda viñeta: Algunas pacientes pueden optar por no someterse a una reconstrucción después de la mastectomía. Debe ofrecerse la opción de someterse a una mastectomía solamente con cierre optimizado quirúrgicamente a todas las pacientes como parte de una discusión integral de las opciones reconstructivas. Es posible que para lograr el resultado óptimo en este escenario se requieran otros procedimientos aparte de la mastectomía inicial. Véase BINV-H (6 de 7) para conocer los factores de la paciente que influyen en la elección de la reconstrucción.

BINV-H (7 de 7)

- Mastectomía conservadora del pezón, se ha modificado una línea: Es obligatorio analizar el margen del pezón ~~(de forma ideal, intraoperatoriamente)~~, y debería definirse con claridad.

BINV-I (1 de 3)

- Radioterapia en toda la mama
 - Se ha modificado la primera viñeta: El objetivo es ~~todo~~ el tejido mamario *en riesgo*.
 - Se ha añadido una viñeta: La RTTM ultrahipofraccionada de 28,5 Gy administrada en 5 fracciones (una vez por semana) se puede considerar en pacientes seleccionadas de >50 años después de CCM con tumores pTis/T1/T2/N0, aunque se desconoce el fraccionamiento óptimo para la administración de sobreimpresión en este tratamiento.
 - Se ha eliminado la viñeta:
 - ◊ Para las pacientes que requieren una cantidad más limitada de consultas de tratamiento para la administración de RTTM, puede considerarse RTTM ultrahipofraccionada de 28,5 Gy administrada en 5 fracciones (una vez por semana) en pacientes ≥50 años después de CCM con tumores pTis/T1/T2/N0. Sin embargo, los efectos tóxicos tardíos posteriores a los 10 años todavía no se han definido.
 - ◊ Se desconoce el fraccionamiento óptimo para la sobreimpresión en este tratamiento.
- Se ha añadido la nota al pie a: Alternativamente, se puede considerar la administración de 26 Gy en 5 fracciones diarias a lo largo de una semana, aunque aún no se dispone de datos más allá de los 5 años sobre recidiva local o toxicidad para este tratamiento. (Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Radioterapia hipofraccionada de mama durante 1 semana frente a 3 semanas (FAST-Forward): resultados de eficacia a 5 años y efectos tardíos en el tejido normal de un ensayo multicéntrico, con ausencia de inferioridad, aleatorizado, de fase 3. Lancet 2020;395:1613-1626.)



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Las actualizaciones de la versión 1.2022 de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama respecto a la versión 8.2021 incluyen:

[BINV-I \(2 de 3\)](#)

- Título modificado: *RT con terapia sistémica preoperatoria o adyuvante*
- Se ha eliminado la viñeta: La terapia adyuvante dirigida a HER2 y/o la terapia endocrina pueden administrarse simultáneamente con la RT, en tanto la capecitabina debe administrarse después de terminar la RT.
- Viñeta y subviñetas posteriores agregadas en la secuenciación de RT con terapia sistémica

[BINV-I \(3 de 3\)](#)

- Se ha modificado la primera viñeta: Estudios de IPAM sugieren que las tasas de control local en pacientes seleccionadas de bajo riesgo con cáncer de mama en estadio precoz ~~pueden ser~~ son comparables a las tratadas con RTTM estándar.

[BINV-J \(1 de 2\)](#)

- Se ha modificado el título: Consideraciones especiales del cáncer de mama en ~~varones~~ **hombres** (sexo asignado al nacer)
- Se ha añadido: Las recomendaciones de NCCN se han desarrollado para incluir a personas de todas las identidades sexuales y de género en la mayor medida posible. En esta página, los términos hombres y mujeres se refieren al sexo asignado al nacer.

[BINV-K](#)

- Se ha añadido la nota al pie d: En pacientes con cáncer de mama de alto riesgo HR positivo/HER2 negativo (es decir, aquellos con ≥ 4 ganglios linfáticos positivos o 1 a 3 ganglios linfáticos positivos con uno o más de los siguientes: Enfermedad de grado 3, tamaño del tumor ≥ 5 cm o una puntuación Ki-67 ≥ 20 %) se pueden considerar 2 años de abemaciclib adyuvante.
- Se ha añadido la nota al pie f: Las pruebas indican que los beneficios logrados con la ablación ovárica, quirúrgica o por radiación, en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH positivo es similar a la lograda con solo CMF.
- Se ha añadido la nota al pie i: Los pacientes con compromiso de ganglios linfáticos pueden beneficiarse de una duración prolongada del inhibidor de la aromatasa (7,5 a 10 años en total).

[BINV-L \(1 de 9\)](#)

- HER2 negativo
 - ▶ Útil en determinadas circunstancias, se ha agregado: Capecitabina (terapia de mantenimiento para CMTN después de la quimioterapia adyuvante)
 - ▶ Otras pautas terapéuticas recomendadas, pacientes seleccionado con CMTN, opción modificada: Paclitaxel + carboplatino ~~en forma semanal~~ (*varias frecuencias de administración*)
- Algunas notas al pie se han pasado a BINV-L (3 de 9), y se ha agregado un enlace: Véase Consideraciones adicionales para quienes reciben terapia preoperatoria/adyuvante (BINV-L, 3 de 9)

[BINV-L \(2 de 9\)](#)

- Enfermedad HER2 positiva
 - ▶ Útil en determinadas circunstancias, se han agregado opciones:
 - ◊ Neratinib (solo en contexto adyuvante)
 - ◊ Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab
 - ◊ Ado-trastuzumab emtansina (TDM-1) (solo en contexto adyuvante)
- Algunas notas al pie se han pasado a BINV-L (3 de 9), y se ha agregado un enlace: Véase Consideraciones adicionales para quienes reciben terapia preoperatoria/adyuvante (BINV-L, 3 de 9)

[BINV-L \(3 de 9\)](#)

- Se ha añadido una nueva página: Consideraciones adicionales para quienes reciben terapia preoperatoria/adyuvante

[BINV-L \(5 de 9\)](#)

- Otras pautas terapéuticas recomendadas:
 - ▶ Se ha modificado: Paclitaxel semanalmente + carboplatino (solo en entorno preoperatorio)
 - ◊ Se ha modificado el carboplatino: AUC 5 o 6 día 1
 - ▶ Se ha añadido: Paclitaxel semanalmente + carboplatino semanalmente
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15
 - ◊ Carboplatino AUC 1,5 a 2 días 1, 8 y 15
 - Ciclo cada 28 días x 6 ciclos
- Útil en determinadas circunstancias
 - ▶ Quimioterapia con CMF, se añadió “IV aceptable” junto con ciclofosfamida.
 - ▶ Se ha añadido: Capecitabina; 650 mg/m² por vía oral dos veces al día en los días 1 al 28; ciclos cada 28 días durante 1 año

[BINV-L \(8 de 9\)](#)

- HER2 positivo, Útil en determinadas circunstancias, se agregó:

[Continuación](#)

ACTUALIZACIONES



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Las actualizaciones de la versión 1.2022 de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama respecto a la versión 8.2021 incluyen:

► Neratinib

- ◊ 120 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 7; seguido de:
- ◊ 160 mg por vía oral una vez al día en los días 8 al 14; seguido de:
- ◊ 240 mg por vía oral una vez al día en los días 15 al 28
 - Ciclo cada 28 días x 1 ciclo
 - Seguido de:
 - ◊ 240 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 28
 - Ciclo cada 28 días x 12 ciclos a partir del ciclo 2

► Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab

- ◊ Paclitaxel 80 mg/m² IV día 1
 - Ciclo cada 7 días x 12 ciclos
- ◊ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- ◊ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
 - Ciclo cada 21 días x 4 ciclos

► Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)

- ◊ 3,6 mg/kg IV día 1
 - Ciclo cada 21 días por 17 ciclos

[BINV-L \(9 de 9\)](#)

- Se han actualizado las referencias.

[BINV-M \(1 de 2\)](#)

- Candidatas a la terapia sistémica preoperatoria

- Se ha añadido: La terapia sistémica preoperatoria se puede considerar para enfermedad cT1,N0 HER2 positiva y CMTN

[BINV-N \(3 de 5\)](#)

- Implicaciones del tratamiento actualizadas para 70 genes (MammaPrint) (para pN0 y 1 a 3 ganglios positivos).

[BINV-O](#)

- Esta página se ha revisado considerablemente.

[BINV-P](#)

- HER2-negativo y posmenopáusicas o premenopáusicas que reciban ablación o supresión ovárica:
 - Todos los agentes individuales que se enumeraron anteriormente en “Pautas terapéuticas de elección” se cambiaron por “Otras pautas terapéuticas recomendadas: Terapia de primera línea y posterior”.

► Otras pautas recomendadas para la terapia de primera línea y siguientes:

- ◊ Fulvestrant se ha cambiado de una opción de categoría 1 a categoría 2A.
- ◊ Se ha eliminado una opción: Toremifeno
- Se ha añadido la nota al pie b: En los ensayos controlados aleatorizados de fase 3, se demostró que ribociclib + terapia endocrina presenta un beneficio de supervivencia global en el contexto de primera línea.
- Se ha añadido la nota al pie d: En los ensayos controlados aleatorizados de fase 3, se demostró que fulvestrant en combinación con un inhibidor de CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib y ribociclib) presenta un beneficio de supervivencia global en el contexto de segunda línea.

[BINV-Q \(1 de 8\)](#)

- Enfermedad HER2 negativa.
 - Útil en determinadas circunstancias, se ha eliminado la opción: paclitaxel/bevacizumab
- Se han eliminado notas al pie:
 - Los ensayos clínicos aleatorizados de cáncer de mama metastásico revelan que la inclusión de bevacizumab en algunos agentes quimioterapéuticos de primera o segunda línea mejora ligeramente el tiempo de progresión y las tasas de respuesta, pero no mejora la supervivencia general. El efecto en el tiempo de progresión varía entre los agentes citotóxicos y parece ser mayor si se combina el bevacizumab con paclitaxel semanal.
 - Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de bevacizumab.

[BINV-Q \(2 de 8\)](#)

- Pautas terapéuticas sistémicas para la enfermedad recidivante irresecable HER2 positiva (local o regional) o en estadio IV (M1)
 - Se añadió la opción de segunda línea: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki; este es un tratamiento preferido de categoría 1.
 - Se ha modificado la opción de segunda línea: Ado-trastuzumab emtansina (TDM-1) se cambió de un tratamiento preferido de categoría 1 a uno de categoría 2A, otro tratamiento recomendado.
 - Título modificado: Tercera línea y siguientes (*se desconoce la secuencia óptima*).



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Las actualizaciones de la versión 1.2022 de NCCN Guidelines para el Cáncer de mama respecto a la versión 8.2021 incluyen:

- Se ha modificado la nota al pie j: Las pautas terapéuticas *también* pueden utilizarse como *una opción de tercera línea y siguientes* ~~o cuarta línea~~; se desconoce la secuencia óptima para el tratamiento de tercera línea y siguientes.
- Se ha añadido la nota al pie l: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki se puede considerar en el contexto de primera línea como una opción para pacientes seleccionados (es decir, aquellos con progresión rápida dentro de los 6 meses de la terapia neoadyuvante o adyuvante [12 meses para tratamientos que contienen pertuzumab]).
- Se ha modificado la nota al pie n: Tucatinib + trastuzumab + capecitabina se prefiere en pacientes con progresión sistémica y en el SNC *en el contexto de segunda línea y siguientes; en tratamiento con ado-trastuzumab emtansina. Sin embargo, tucatinib + trastuzumab + capecitabina y puede administrarse como tratamiento de segunda línea.*
- Se ha eliminado la nota al pie: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki se prefiere en pacientes con metástasis viscerales si se presenta progresión en tratamiento con ado-trastuzumab emtansina.

[BINV-Q \(5 de 8\)](#)

- Trastuzumab + docetaxel, se ha modificado la segunda subviñeta: Docetaxel 35 mg/m² IV días 1, 8 y 15 semanalmente, *ciclo cada 28 días.*

[BINV-Q \(6 de 8\)](#)

- Trastuzumab + lapatinib, primera viñeta modificada: Lapatinib 1000 mg por vía oral por día *durante 21 días*

[BINV-R \(1 de 3\)](#)

- CMTN, se ha modificado el biomarcador: Expresión de PD-L1 (*utilizando el anticuerpo 22C3*)

[BINV-S \(3 de 3\)](#)

- Gammagrafía ósea, se modificó la frecuencia para quienes reciben terapia endocrina: Cada 2 a 6 meses.

[PHYLL-1](#)

- Después de la biopsia escisional, se movió el tumor filoide benigno a una vía separada, recomendando seguimiento clínico durante 3 años.

[IBC-1](#)

- Se ha eliminado la nota al pie: La evaluación precisa de la respuesta tumoral en el interior de la mama o en los ganglios linfáticos regionales a la terapia sistémica preoperatoria es difícil y debe incluir la exploración física y la realización de pruebas de imagen (mamografía y/o RM de mama) que fueran anormales en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinar elegirá los métodos de imagen antes de la cirugía.

[IBC-2](#)

- Se ha agregado un encabezado para mayor claridad: Respuesta a la terapia preoperatoria
- Se agregó a la ruta “sin respuesta”: Las pacientes pueden ser candidatas a múltiples líneas de terapia sistémica para paliar el cáncer de mama avanzado. En cada evaluación, los facultativos valorarán la eficacia del tratamiento en curso, los riesgos y beneficios de otra línea de terapia sistémica, el estado general de la paciente y las preferencias de ésta en un proceso compartido de toma de decisiones.

[ST-5](#)

- Se reemplazaron los tipos histológicos (enumerados anteriormente en ST-4) por los siguientes: Histopathologic Type- WHO Classification 5th Edition (2019)
 - ▶ WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors, 5th edition – Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019.

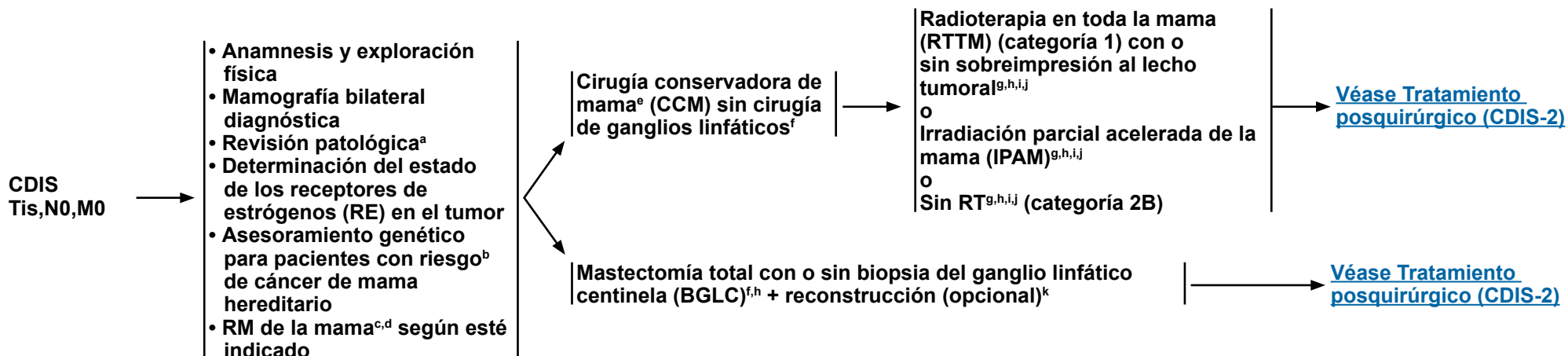
NCCN Guidelines, versión 2.2022

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

DIAGNÓSTICO

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES

TRATAMIENTO PRIMARIO



^a El grupo de expertos respalda el protocolo del College of American Pathologists para la generación de informes de anatomía patológica de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama. <http://www.cap.org>.

^b Para los criterios de riesgo, [Véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

^c [Véanse los Principios de las pruebas de RM específicas para la mama \(BINV-B\)](#).

^d No se ha demostrado que el uso de RM aumente la probabilidad de márgenes negativos o que disminuya la conversión a mastectomía. Faltan datos que respalden la mejora de los resultados a largo plazo.

^e Podría realizarse una nueva resección en un intento por obtener márgenes negativos en pacientes que deseen terapia conservadora de mama. Las pacientes en las que no puedan alcanzarse márgenes quirúrgicos adecuados con la CCM deben someterse a una mastectomía total. Para la definición de márgenes quirúrgicos adecuados [ver Recomendaciones sobre el estado de los márgenes después de una CCM en cánceres invasivos y CDIS \(BINV-F\)](#).

^f No debe realizarse linfadenectomía axilar completa en ausencia de pruebas de cáncer invasivo o enfermedad metastásica axilar demostrada en pacientes con CDIS puro aparente. Sin embargo, en una pequeña proporción de pacientes con CDIS puro aparente se encontrará cáncer invasivo en el momento de su procedimiento quirúrgico definitivo. Por tanto, debe valorarse la realización de un procedimiento de ganglio linfático centinela (GLC) si la paciente con CDIS aparentemente puro será tratada con mastectomía o con escisión de una localización anatómica que ponga en peligro la realización de un procedimiento de GLC en el futuro.

^g [Véase Principios de la radioterapia \(BINV-I\)](#).

^h Las pacientes que se observe que tienen enfermedad invasiva en el momento de la mastectomía total o la reescisión deben tratarse como si tuvieran enfermedad en estadio clínico I o II ([Véase ST-1](#)), incluida la estadificación de los ganglios linfáticos.

ⁱ [Consideraciones especiales sobre el tratamiento conservador de la mama que precisa radioterapia \(BINV-G\)](#).

^j La RTTM después de una CCM reduce las tasas de recidiva de tumor de mama ipsilateral en el CDIS en aproximadamente un 50 % a un 70 %. Aproximadamente la mitad de las recidivas son invasivas y la mitad son CDIS. Varios factores determinan el riesgo de recidiva local: masa palpable, tamaño más grande, grado más alto, márgenes próximos o afectados y edad <50 años. Si la paciente y el médico ven el riesgo individual como “bajo”, algunas pacientes pueden ser tratadas mediante escisión sola, particularmente si son RE positivo y recibirán terapia endocrina. Pacientes seleccionadas con CDIS de bajo riesgo pueden considerarse adecuadas para IPAM si cumplen todos los aspectos de la definición de CDIS de bajo riesgo del ensayo RTOG 9804, incluido el CDIS detectado por cribado, grado nuclear bajo a intermedio, tamaño tumoral ≤2,5 cm y resección quirúrgica con márgenes negativos de >3 mm.

^k [Véanse los Principios de la reconstrucción de la mama después de la cirugía \(BINV-H\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

TRATAMIENTO POSQUIRÚRGICO DEL CDIS

VIGILANCIA/SEGUIMIENTO

Terapia de reducción del riesgo en la mama ipsilateral para la cirugía conservadora de mama (CCM):

- Considerar la terapia endocrina durante 5 años para pacientes con CDIS RE positivo, si:

- ▶ Se tratan con CCM y RT^m (categoría 1), especialmente en pacientes con CDIS RE positivo.
- ▶ Se tratan con escisión solamente^l

- Terapia endocrina:

- ▶ Tamoxifeno^{m,n} en pacientes premenopáusicas
- ▶ Tamoxifeno^{m,n} o inhibidor de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas para la terapia con inhibidores de la aromatasa en pacientes <60 años o con preocupaciones sobre tromboembolismo

Terapia de reducción del riesgo para la mama contralateral:

- Asesoramiento sobre reducción del riesgo



- Anamnesis y exploración física cada 6-12 meses durante 5 años y luego, anualmente
- Mamografía cada 12 meses (primera mamografía a los 6-12 meses, después de terapia conservadora de la mama, categoría 2B)

^l Los datos disponibles sugieren que la terapia endocrina proporciona reducción del riesgo en la mama ipsilateral tratada con conservación de la mama y en la mama contralateral en pacientes con mastectomía y conservación de la mama con tumores primarios RE positivos. Como no se ha demostrado una ventaja en la supervivencia, es importante la consideración individual de los riesgos y beneficios.

^m No se recomiendan las pruebas del genotipo *CYP2D6* en pacientes que estén valorando tamoxifeno.

ⁿ La dosis estándar de tamoxifeno es de 20 mg/día durante 5 años. Tamoxifeno a bajas dosis (5 mg/día durante 3 años) es una alternativa solo si la paciente es sintomática con la dosis de 20 mg o si la paciente no desea o no puede tomar la dosis estándar de tamoxifeno.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

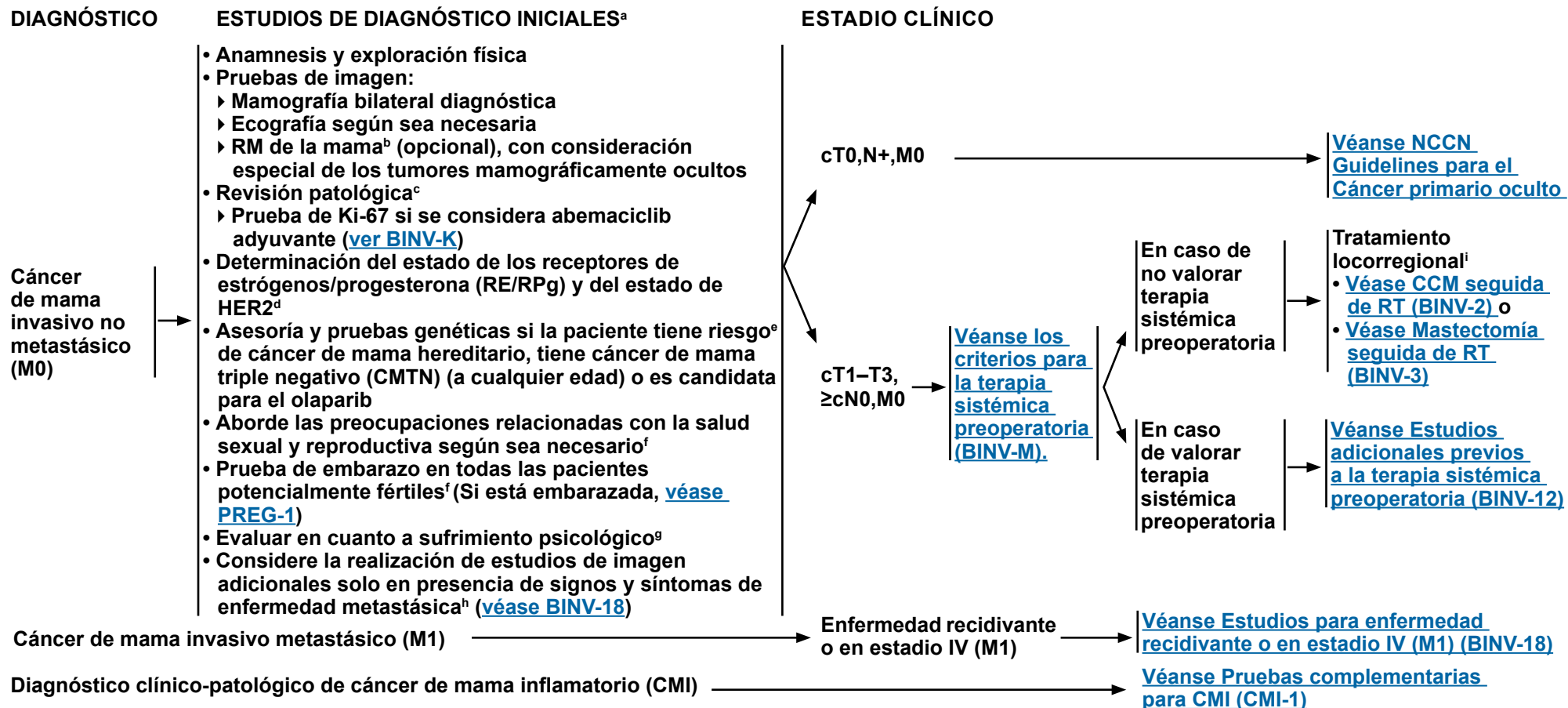
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo



^aPara acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^bLa RM de mama puede ser útil para diagnosticar la enfermedad en los ganglios axilares y/o en los ganglios mamarios internos. [Véanse los Principios de las pruebas de RM específicas para la mama \(BINV-B\)](#).

^cEl grupo de expertos respalda el protocolo del College of American Pathologists para la generación de informes de anatomía patológica de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama. <http://www.cap.org>.

^d[Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^ePara los factores de riesgo, [véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

^fPara Fertilidad y control de la natalidad, [véase BINV-C](#). Las consideraciones generales para la función/salud sexual y reproductiva indicadas para poblaciones específicas en [NCCN Guidelines para Oncología en adolescentes y adultos jóvenes \(AYA\)](#) y [NCCN Guidelines para supervivencia](#) son aplicables para todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

^g[Véanse NCCN Guidelines para el Tratamiento de la depresión y ansiedad](#).

^hLa estadificación sistémica de rutina no está indicada para el cáncer de mama no metastásico (M0) en ausencia de síntomas sistémicos. Si se sospecha enfermedad metastásica, véanse Estudios de diagnóstico inicial en [BINV-18](#).

ⁱLas pacientes con predisposición genética conocida o presunta al cáncer de mama pueden tener un mayor riesgo de recidiva ipsilateral de la mama o de cáncer de mama contralateral con tratamiento conservador de la mama. En estas pacientes se valorará la mastectomía bilateral profiláctica para reducir el riesgo. [Véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

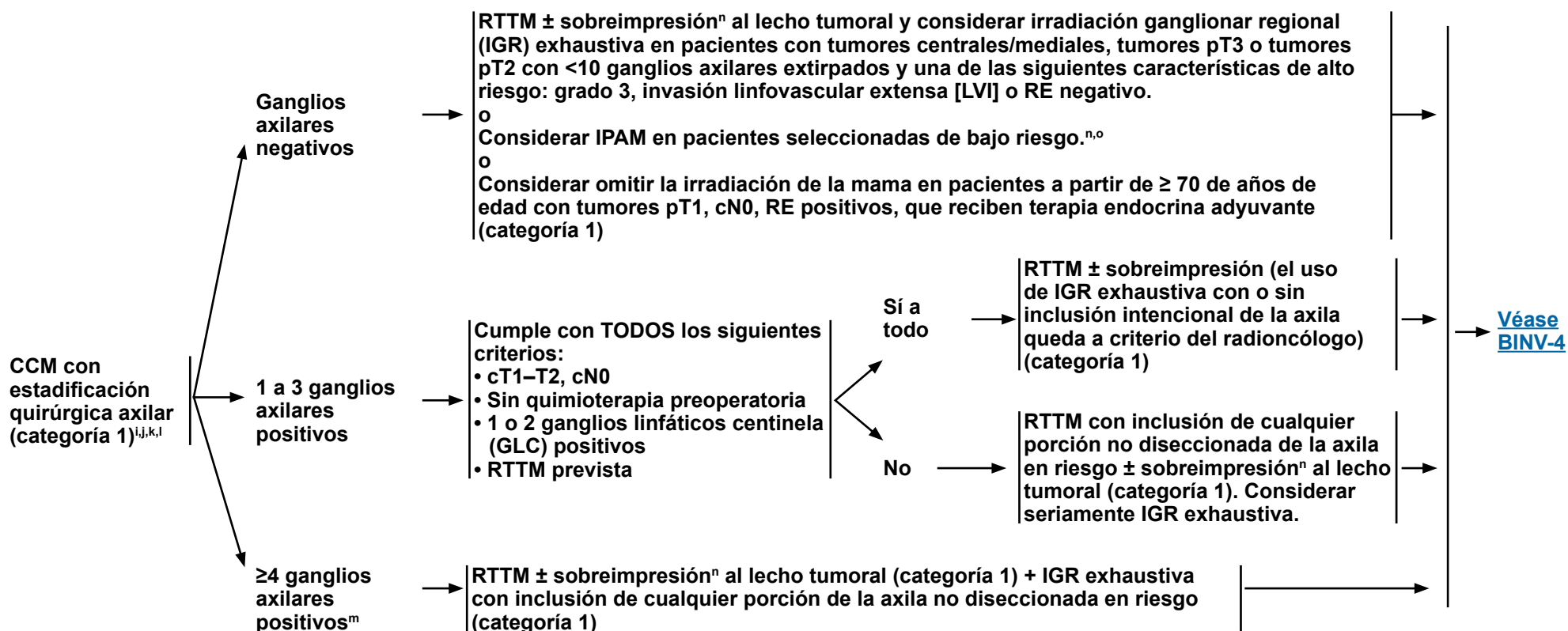
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE ENFERMEDAD cT1–3, cN0 o cN+, M0:^a CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA (CCM) SEGUIDA DE RT

RT DESPUÉS DE COMPLETAR LA CCM Y LA ESTADIFICACIÓN AXILAR



^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

ⁱ Las pacientes con predisposición genética conocida o presunta al cáncer de mama pueden tener un mayor riesgo de recidiva ipsilateral de la mama o de cáncer de mama contralateral con tratamiento conservador de la mama. En estas pacientes se valorará la mastectomía bilateral profiláctica para reducir el riesgo. [Véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

^j Véanse Consideraciones para la estadificación axilar quirúrgica (BINV-D).

^k Véase en Estadificación de los ganglios linfáticos axilares (BINV-E) y Recomendaciones sobre el estado de los márgenes después de una CCM en cánceres invasivos y CDIS (BINV-F).

^l Véanse Consideraciones especiales sobre el tratamiento conservador de la mama que precisa radioterapia (BINV-G).

^m Valorar la posibilidad de obtener imágenes para la estadificación sistémica, inclusive TC de diagnóstico de tórax/abdomen ± pélvica con contraste, gammagrafía ósea y TEP-FDG/TC opcional.

ⁿ Véanse Principios de la radioterapia (BINV-I).

^o Se puede administrar IPM (irradiación parcial de la mama) antes de la quimioterapia.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

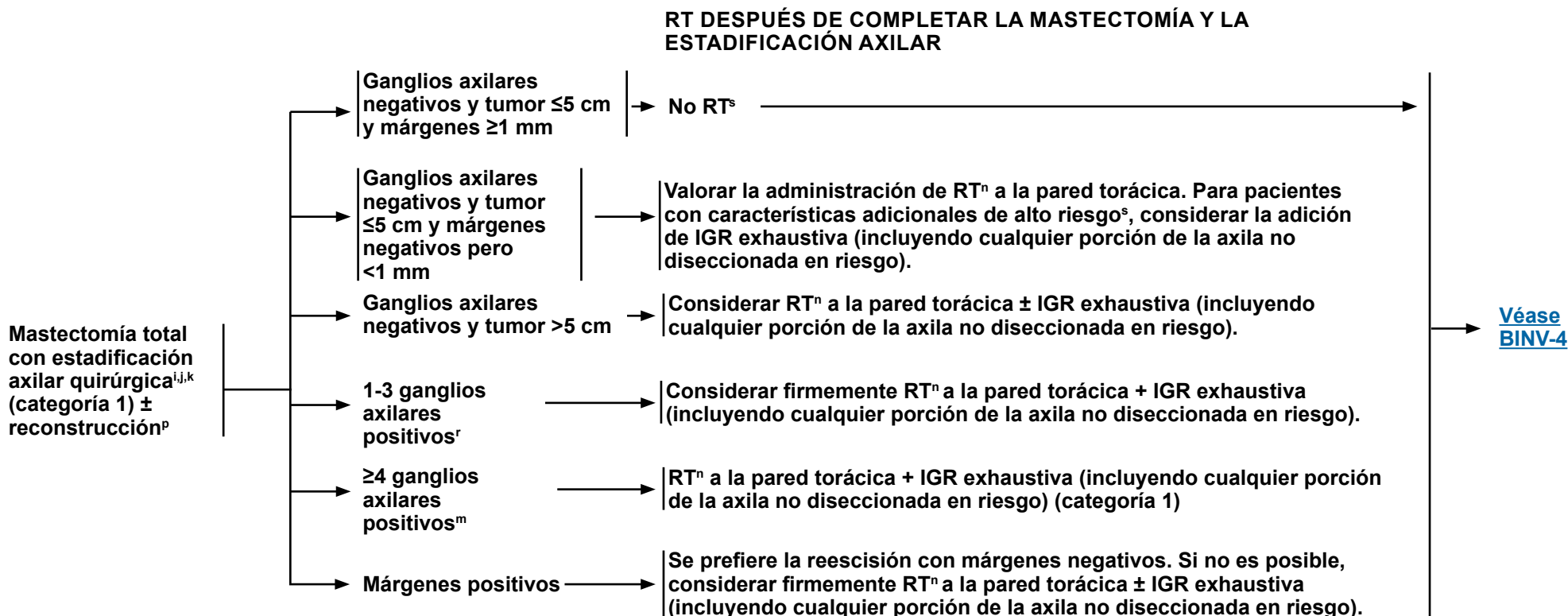
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE ENFERMEDAD cT1–3, cN0 o cN+, M0^{a,q} MASTECTOMÍA SEGUIDA POR RT



^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

ⁱ Las pacientes con predisposición genética conocida o presunta al cáncer de mama pueden tener un mayor riesgo de recidiva ipsilateral de la mama o de cáncer de mama contralateral con tratamiento conservador de la mama. En estas pacientes se valorará la mastectomía bilateral profiláctica para reducir el riesgo. [Véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

^j [Véanse Consideraciones para la estadificación axilar quirúrgica \(BINV-D\)](#).

^k [Véase Estadificación de los ganglios linfáticos axilares \(BINV-E\)](#) y [Recomendaciones sobre el estado de los márgenes después de una CCM en cánceres invasivos y CDIS \(BINV-F\)](#).

^m Valorar la posibilidad de obtener imágenes para la estadificación sistémica, inclusive TC de diagnóstico de tórax/abdomen ± pélvica con contraste, gammagrafía ósea y TEP-FDG/TC opcional.

ⁿ [Véanse Principios de la radioterapia \(BINV-I\)](#).

^p [Véanse los Principios de reconstrucción de la mama después de cirugía \(BINV-H\)](#).

^q [Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

^r En caso de una micrometástasis (>0,2 a ≤2,0 mm) sin disección axilar, se deben evaluar otros factores de riesgo de la paciente al valorar la RT.

^s Puede valorarse la RT posmastectomía en pacientes con múltiples factores de alto riesgo de recidiva, como tumores centrales/mediales o tumores ≥2 cm con extirpación de <10 ganglios axilares y al menos una de las siguientes características: grado 3, RE negativo o LVI.

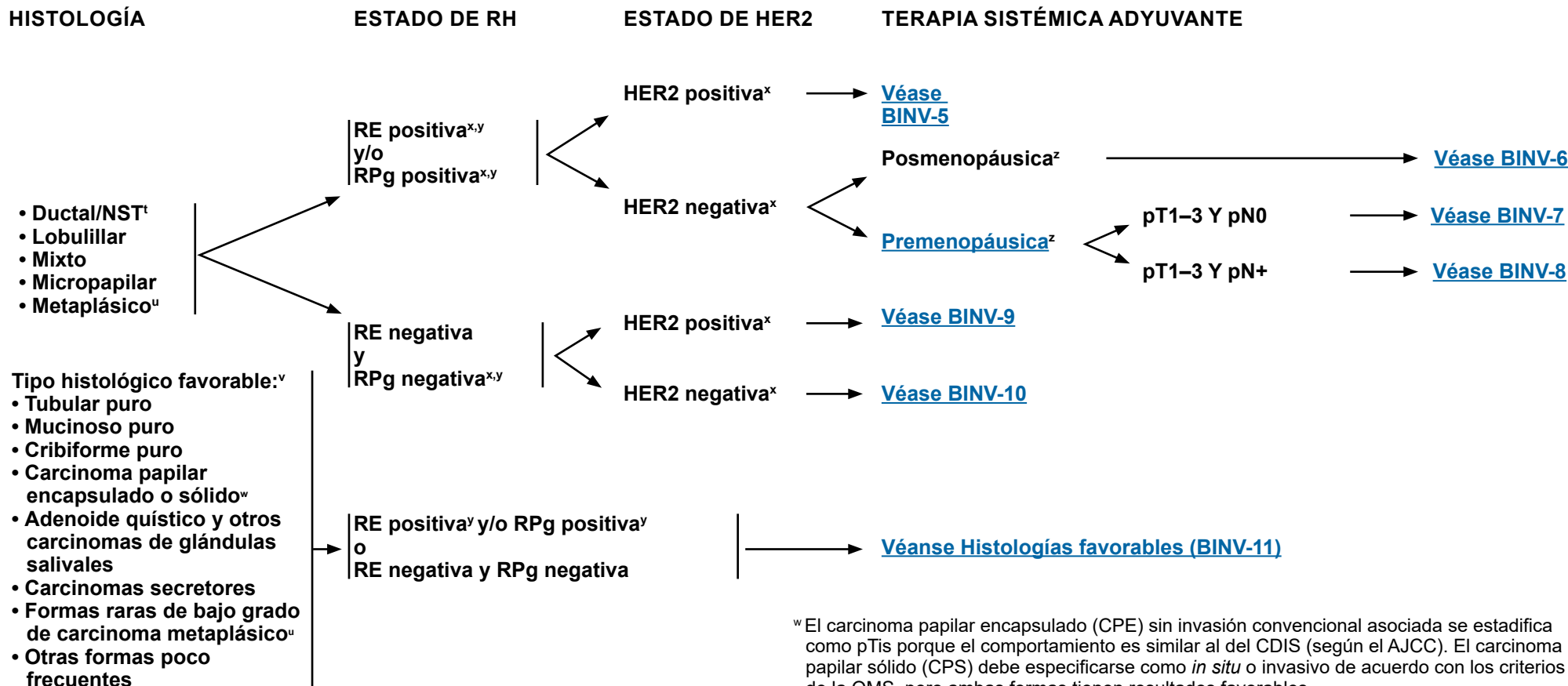
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo



[†]Según la OMS, los carcinomas sin tipo especial (NST) abarcan múltiples patrones, incluido el patrón medular, cánceres con expresión neuroendocrina y otros patrones raros.

[‡]Hay subtipos raros de carcinoma metaplásico (p. ej., carcinoma adenoescamoso de bajo grado y carcinoma parecido a fibromatosis de bajo grado) que se considera que tienen pronóstico favorable sin terapias sistémicas adyuvantes.

^vPara asociarse a un pronóstico favorable, el tipo histológico favorable no debe ser de alto grado, debe ser puro (>90 % según se clasifique en la escisión quirúrgica, no en la biopsia con aguja gruesa por sí sola) y HER2 negativo. Si hay presentes características patológicas o clínicas atípicas, se valorará el tratamiento como ductal/NST.

^wEl carcinoma papilar encapsulado (CPE) sin invasión convencional asociada se estadifica como pTis porque el comportamiento es similar al del CDIS (según el AJCC). El carcinoma papilar sólido (CPS) debe especificarse como *in situ* o invasivo de acuerdo con los criterios de la OMS, pero ambas formas tienen resultados favorables.

^xLa correlación de la histología, los receptores hormonales (RH) y el estado de HER2 debe realizarse siempre con conocimiento de los resultados inusuales/discordantes o limítrofes. Véanse [los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^yAunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. Véanse [los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^zVéase [Definición de menopausia \(BINV-O\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

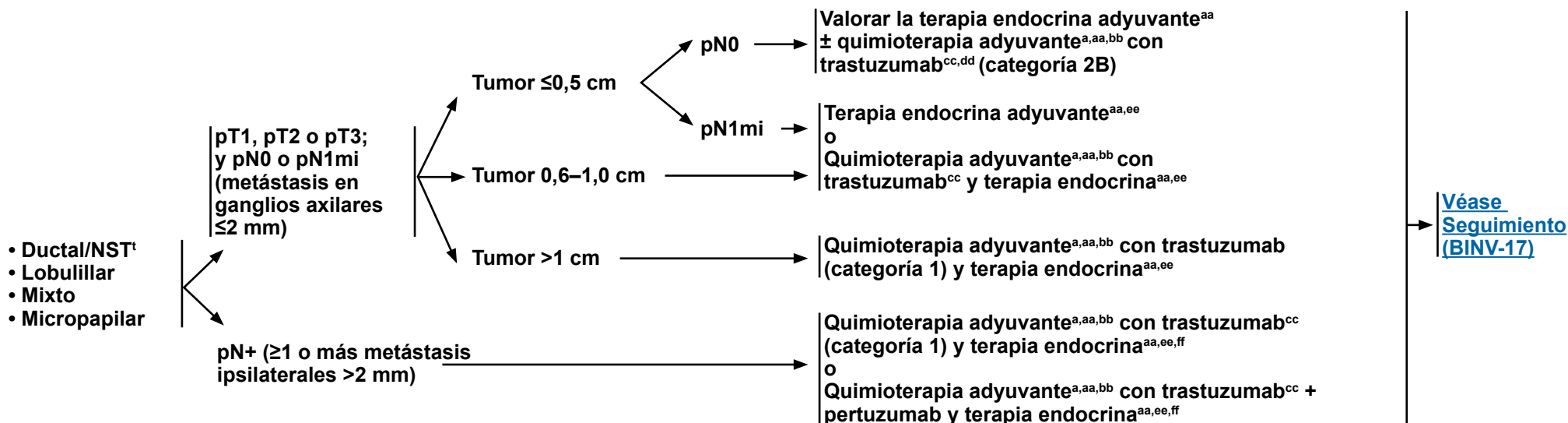
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE: ENFERMEDAD RH POSITIVA, HER2 POSITIVA^{d,q,y}



^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, véanse [NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^q Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres (sexo asignado al nacer) (BINV-J).

[†] Según la OMS, los carcinomas NST abarcan múltiples patrones, incluido el patrón medular, cánceres con expresión neuroendocrina y otros patrones raros.

^y Aunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^{aa} Véase Terapia endocrina adyuvante (BINV-K).

^{bb} Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante (BINV-L).

^{cc} El pronóstico de pacientes con tumores pT1a y pT1b con pN0 es incierto, incluso cuando el HER2 está amplificado o sobreexpresado. Esta población de pacientes con cáncer de mama no ha sido estudiada en los ensayos aleatorizados disponibles. En la decisión de instaurar un tratamiento con trastuzumab en esta cohorte de pacientes deben tenerse en cuenta las toxicidades conocidas de este agente —como la cardíaca—, y los beneficios inciertos y absolutos que pueda aportar dicho tratamiento.

^{dd} Se puede valorar la quimioterapia adyuvante con paclitaxel y trastuzumab semanales para cánceres pT1,N0,M0, HER2 positivos, especialmente si el cáncer primario es RH negativo. Es probable que el beneficio absoluto de la quimioterapia sistémica basada en HER2 sea insignificante en pacientes con cánceres RH positivos y un tamaño de tumor en torno a T1mic (<1 mm), cuando el riesgo de recidiva estimado sea inferior al 5 % y la terapia endocrina sigue siendo una opción viable como terapia sistémica.

^{ee} Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

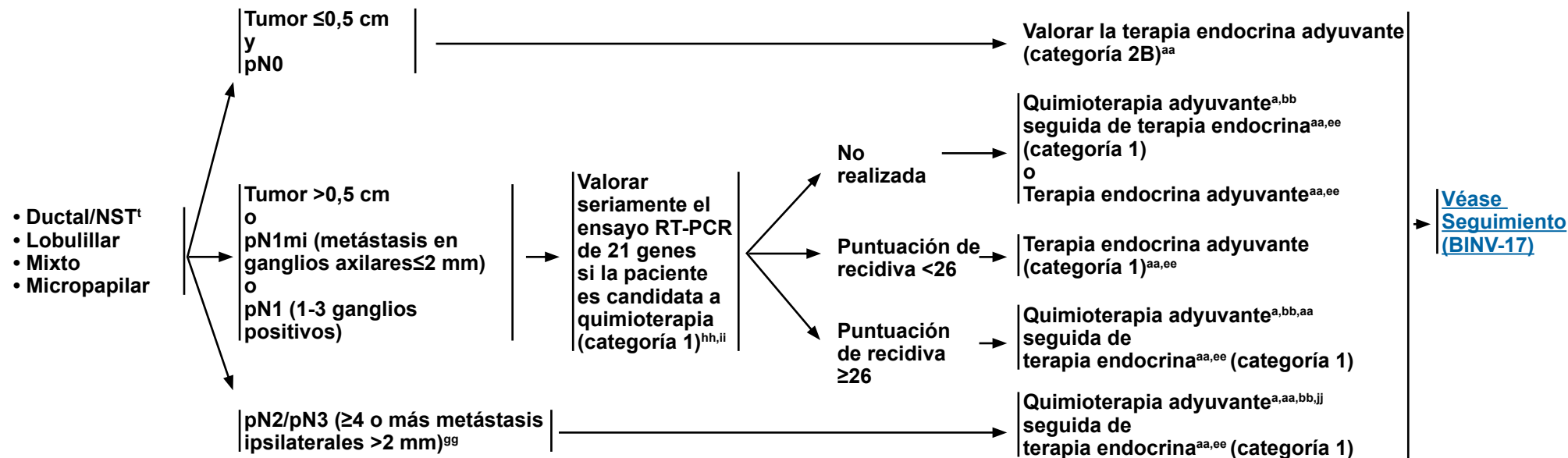
^{ff} Valorar la posibilidad de neratinib adyuvante extendido después de la terapia adyuvante con trastuzumab para pacientes con enfermedad RH positiva y HER2 positiva con alto riesgo percibido de recidiva. Se desconocen los beneficios y las toxicidades asociados al uso de neratinib prolongado en pacientes que han recibido pertuzumab.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE: ENFERMEDAD RH POSITIVA - HER2 NEGATIVA^{d,q,y}
PACIENTES POSMENOPÁUSICAS^z con TUMORES pT1–3 y pN0 o pN+



^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^q Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres (sexo asignado al nacer) (BINV-J).

¹Según la OMS, los carcinomas NST abarcan múltiples patrones, incluido el patrón medular, cánceres con expresión neuroendocrina y otros patrones raros.

Y aunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^z Véase Definición de menopausia (BINV-O).

aa Véase Terapia endocrina adyuvante (BINV-K).

^{bb} Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante (BINV-L).

ee Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

⁹⁹ Hay pocos datos sobre el papel de los análisis de expresión génica en pacientes con ≥ 4 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales afectados. La decisión sobre si administrar quimioterapia adyuvante a este grupo debe basarse en factores clínicos.

^{hh} Pueden valorarse otros análisis pronósticos de expresión génica para ayudar a evaluar el riesgo de recidiva, pero no se han validado para predecir la respuesta a la quimioterapia. [Véase Análisis de expresión génica para la valoración de la terapia sistémica adyuvante \(BINV-N\)](#).

ⁱⁱ Las pacientes con tumores T1b de histología de bajo grado y sin invasión linfovascular deben tratarse con monoterapia endocrina, ya que el ensayo TAILORx no incluyó a pacientes con dichos tumores.

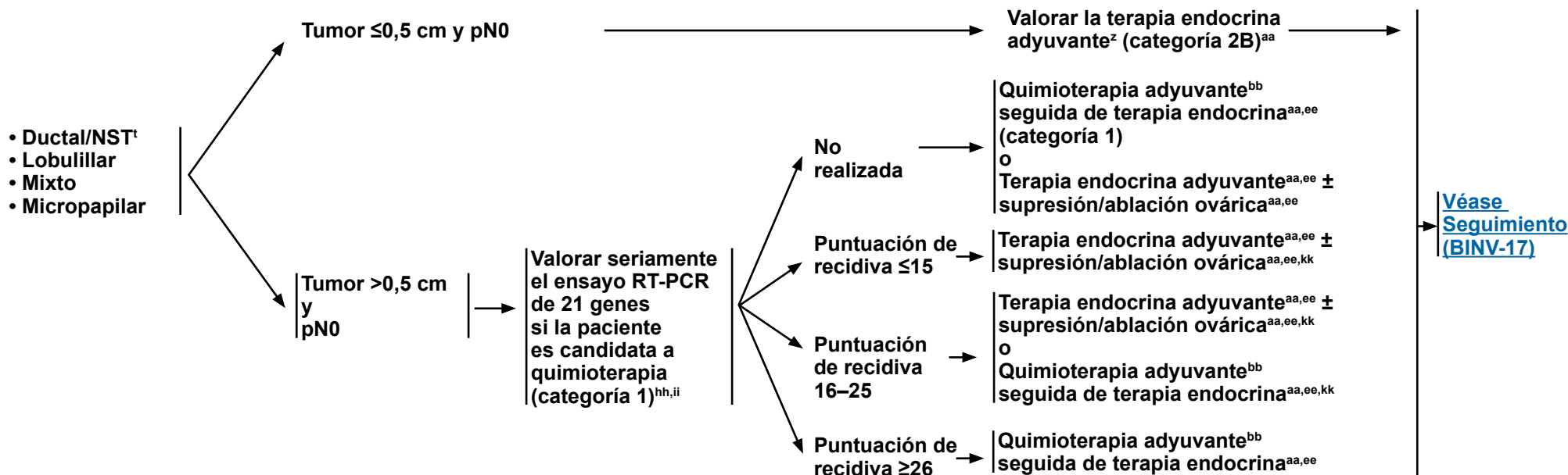
La adición de 1 año de olaparib adyuvante es una opción para pacientes seleccionados con mutación de *BRCA1/2* en la línea germinal después de completar la quimioterapia adyuvante. Véase BINV-L (1 de 8).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE: ENFERMEDAD RH POSITIVA - HER2 NEGATIVA^{d,q,y}
PACIENTES PREMENOPÁUSICAS^z con TUMORES pT1–3 Y pN0



^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^q Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres (sexo asignado al nacer) (BINV-J).

[†] Según la OMS, los carcinomas NST abarcan múltiples patrones, incluido el patrón medular, cánceres con expresión neuroendocrina y otros patrones raros.

^y Aunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^z Véase Definición de menopausia (BINV-O).

^{aa} Véase Terapia endocrina adyuvante (BINV-K).

^{bb} Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante (BINV-L).

^{ee} Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

^{hh} Pueden valorarse otros análisis pronósticos de expresión génica para ayudar a evaluar el riesgo de recidiva, pero no se han validado para predecir la respuesta a la quimioterapia. Véase Análisis de expresión génica para la valoración de la terapia sistémica adyuvante (BINV-N).

ⁱⁱ Las pacientes con tumores T1b de histología de bajo grado y sin invasión linfovascular deben tratarse con monoterapia endocrina, ya que el ensayo TAILORx no incluyó a pacientes con dichos tumores.

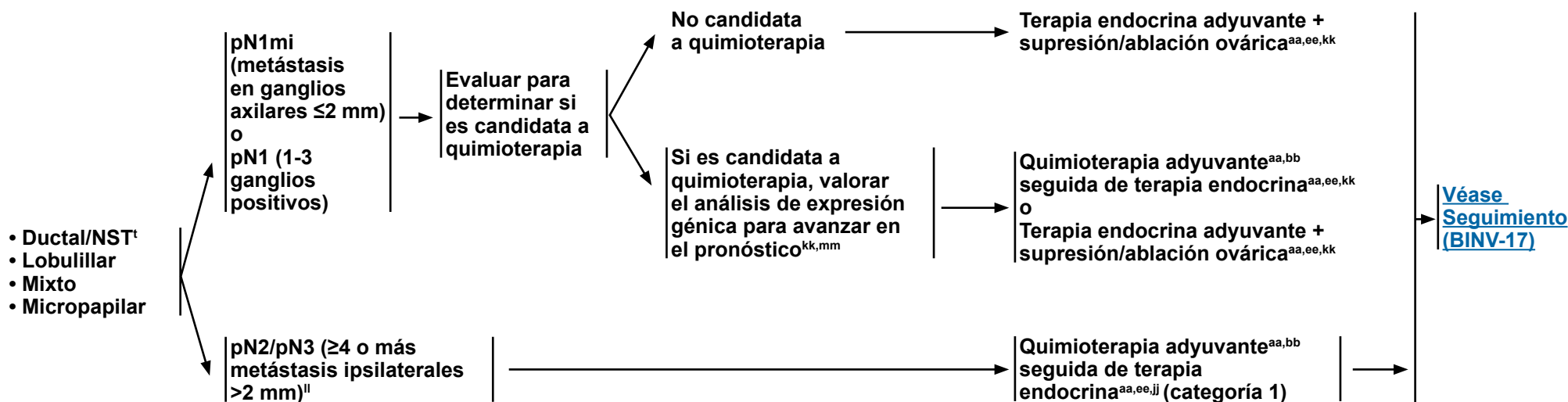
^{kk} En pacientes premenopáusicas con RS <26, la inclusión de la quimioterapia a la terapia endocrina estuvo asociada con una menor tasa de recidiva a distancia en comparación con la monoterapia endocrina, pero no está claro si el beneficio se debió a los efectos de la supresión ovárica promovidos por la quimioterapia.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE: ENFERMEDAD RH POSITIVA - HER2 NEGATIVA^{d,q,y} PACIENTES PREMENOPÁUSICAS^z con TUMORES pT1–3 Y pN+



^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^q Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres (sexo asignado al nacer) (BINV-J).

^t Según la OMS, los carcinomas NST abarcan múltiples patrones, incluido el patrón medular, cánceres con expresión neuroendocrina y otros patrones raros.

^y Aunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^z Véase Definición de menopausia (BINV-O).

^{aa} Véase Terapia endocrina adyuvante (BINV-K).

^{bb} Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante (BINV-L).

^{ee} Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

^{jj} La adición de 1 año de olaparib adyuvante es una opción para pacientes seleccionados con mutación de *BRCA1/2* en la línea germinal después de completar la quimioterapia adyuvante. Véase BINV-L (1 de 8).

^{kk} En pacientes premenopáusicas con RS <26, la inclusión de la quimioterapia a la terapia endocrina estuvo asociada con una menor tasa de recidiva a distancia en comparación con la monoterapia endocrina, pero no está claro si el beneficio se debió a los efectos de la supresión ovárica promovidos por la quimioterapia.

^{ll} Hay pocos datos sobre el papel de los análisis de expresión génica en pacientes con ≥4 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales afectados. La decisión sobre si administrar quimioterapia adyuvante a este grupo debe basarse en factores clínicos.

^{mm} Véase Análisis de expresión génica para la valoración de la terapia sistémica adyuvante (BINV-N).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

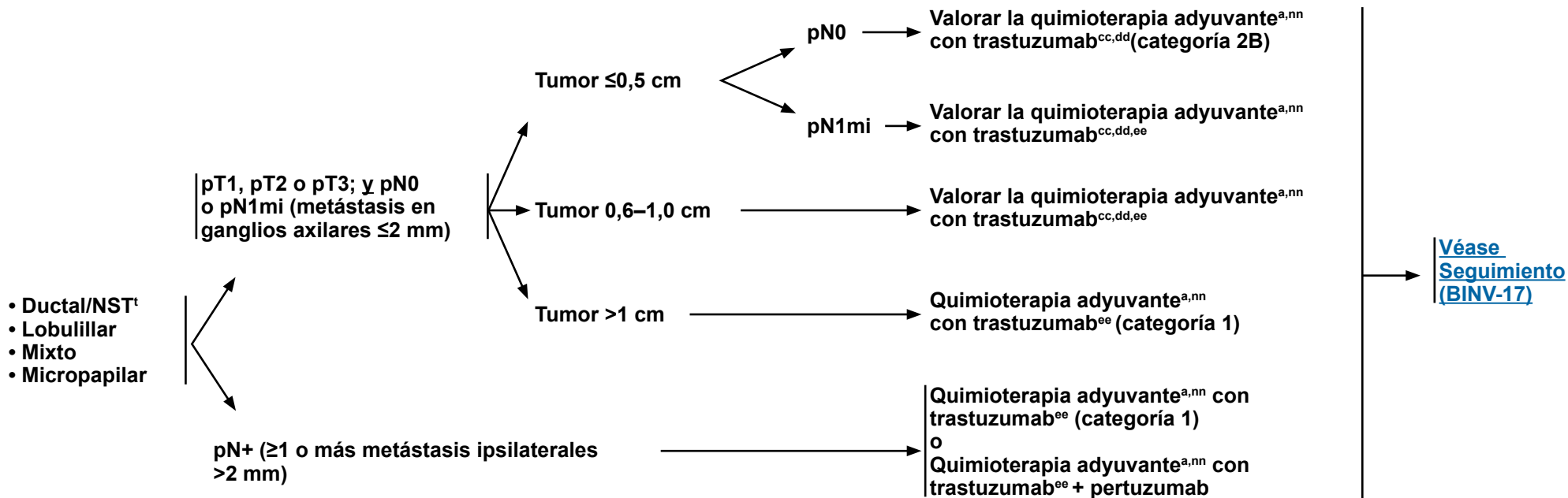
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE: ENFERMEDAD RH NEGATIVA, HER2 POSITIVA^{d,q,y}



^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^d [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^q [Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

^t Según la OMS, los carcinomas NST abarcan múltiples patrones, incluido el patrón medular, cánceres con expresión neuroendocrina y otros patrones raros.

^y Aunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^{cc} El pronóstico de pacientes con tumores T1a y T1b con ganglios negativos es incierto, incluso cuando el HER2 está amplificado o sobreexpresado. Esta población de pacientes con cáncer de mama no ha sido estudiada en los ensayos aleatorizados disponibles. En la decisión de instaurar un tratamiento con trastuzumab en esta cohorte de pacientes deben tenerse en cuenta las toxicidades conocidas de este agente —como la cardíaca—, y los beneficios inciertos y absolutos que pueda aportar dicho tratamiento.

^{dd} Se puede valorar la quimioterapia adyuvante con paclitaxel y trastuzumab semanales para cánceres pT1,N0,M0, HER2 positivos, especialmente si el cáncer primario es RH negativo. Es probable que el beneficio absoluto de la quimioterapia sistémica basada en HER2 sea insignificante en pacientes con cánceres positivos a receptores hormonales y un tamaño de tumor en torno a T1mic (<1 mm), cuando el riesgo de recidiva estimado sea inferior al 5 % y la terapia endocrina sigue siendo una opción viable como tratamiento sistémico.

^{ee} Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

ⁿⁿ [Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

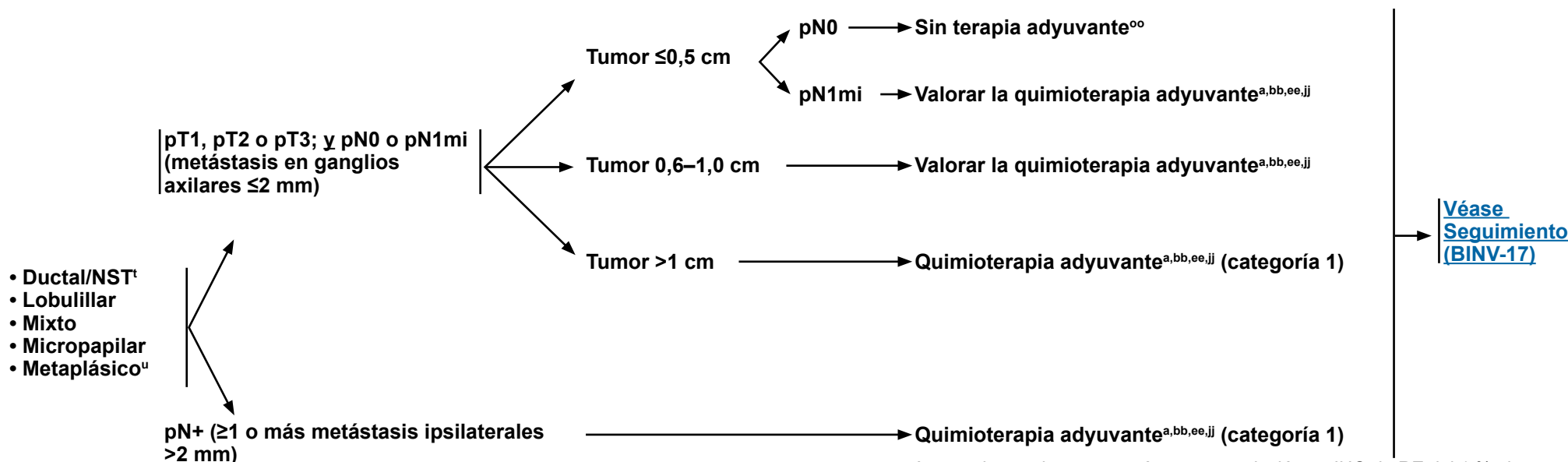
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE: ENFERMEDAD RH NEGATIVA, HER2 NEGATIVA^{d,q,y}



^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^d [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^q [Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

^t Según la OMS, los carcinomas NST abarcan múltiples patrones, incluido el patrón medular, cánceres con expresión neuroendocrina y otros patrones raros.

^u Hay subtipos raros de carcinoma metaplásico (p. ej., carcinoma adenoescamoso de bajo grado y carcinoma parecido a fibromatosis de bajo grado) que se considera que tienen pronóstico favorable sin terapias sistémicas adyuvantes.

^y Aunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^{bb} [Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#).

^{ee} Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

^{jj} La adición de 1 año de olaparib adyuvante es una opción para pacientes seleccionados con mutación de *BRCA1/2* en la línea germinal después de completar la quimioterapia adyuvante. [Véase BINV-L \(1 de 8\)](#).

^{°°} En pacientes seleccionadas con características de alto riesgo (p. ej., pacientes jóvenes con histología de alto grado), puede valorarse la quimioterapia adyuvante (categoría 2B). [Véase \(BINV-L\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

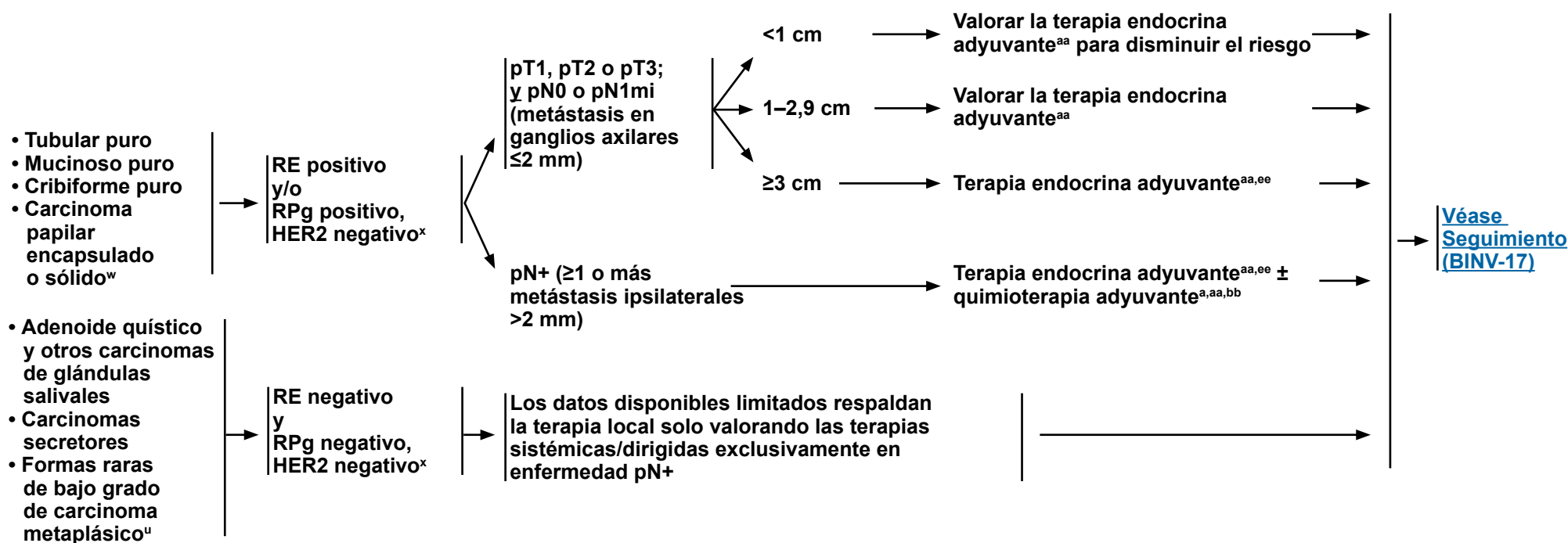
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE: HISTOLOGÍAS FAVORABLES^{a,v}



^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^q [Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

^u Hay subtipos raros de carcinoma metaplásico (p. ej., carcinoma adenoescamoso de bajo grado y carcinoma parecido a fibromatosis de bajo grado) que se considera que tienen pronóstico favorable sin terapias sistémicas adyuvantes.

^v Para asociarse a un pronóstico favorable, el tipo histológico favorable no debe ser de alto grado, debe ser puro (>90 % según se clasifique en la escisión quirúrgica, no en la biopsia con aguja gruesa por sí sola) y HER2 negativo. Si hay presentes características patológicas o clínicas atípicas, se valorará el tratamiento como ductal/NST.

^w El CPE sin invasión convencional asociada se estadifica como pTis porque el comportamiento es similar al del CDIS (según el AJCC). El CPS debe especificarse como *in situ* o invasivo de acuerdo con los criterios de la OMS, pero ambas formas tienen resultados favorables.

^x La correlación de la histología, los RH y el estado de HER2 debe realizarse siempre con conocimiento de los resultados inusuales/discordantes o limítrofes. [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^{aa} [Véase Terapia endocrina adyuvante \(BINV-K\)](#).

^{bb} [Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#).

^{ee} Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ESTUDIOS PREVIOS A LA TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA

ESTADIO CLÍNICO

ESTUDIO ADICIONAL ^a

cT2^{rr} o cN+ y M0
o
Enfermedad cT1,N0 HER2
positiva
o
CMTN cT1,N0
(Para los criterios de
la terapia sistémica
preoperatorio, véase
[BINV-M, 1 de 2](#))^{pp}

- Evaluación axilar con exploración
 - Valorar la ecografía
 - Biopsia percutánea de ganglios sospechosos^{qq}
- Hemograma
- Perfil metabólico completo, incluyendo pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina
- Estudios adicionales para valorar:^h
 - TC de diagnóstico de tórax ± contraste
 - TC de diagnóstico abdominal ± pélvico con contraste o RM con contraste
 - Gammagrafía ósea o TEP/TC con fluoruro de sodio^{ss} (categoría 2B)
 - TEP-FDG/TC^{tt} (opcional)
 - RM de la mama^b (opcional), con consideración especial de los tumores mamográficamente ocultos, si no se realizó previamente

Para tipos de cáncer de mama operables: Véase [evaluación mamaria y axilar previa a la terapia sistémica preoperatoria \(BINV-13\)](#)

Para tipos de cáncer de mama no operables: Véase [Terapia sistémica preoperatoria \(BINV-15\)](#)

^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, véanse [NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^b La RM de mama puede ser útil para diagnosticar la enfermedad en los ganglios axilares y/o en los ganglios mamaros internos. Véanse los [Principios de las pruebas de RM específicas para la mama \(BINV-B\)](#).

^h La estadificación sistémica de rutina no está indicada para el cáncer de mama no metastásico (M0) en ausencia de signos o síntomas sistémicos. Si se sospecha enfermedad metastásica, véanse Estudios de diagnóstico iniciales en [BINV-18](#).

^{pp} Véanse los [Principios de la terapia sistémica preoperatoria \(BINV-M\)](#).

^{qq} En el momento del muestreo de los ganglios axilares, debe colocarse un clip marcador o un tatuaje para permitir la verificación de que el ganglio linfático positivo por biopsia se ha eliminado en el momento de la cirugía definitiva.

^{rr} Si se considera tratamiento preoperatorio, valorar el uso de análisis de expresión génica durante las pruebas complementarias para pacientes posmenopáusicas con enfermedad cN0, RE positivo, HER2 negativo (Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat 2019;173,123-133; Pease AM, et al. Ann Surg Oncol 2019;26:366-371).

^{ss} La gammagrafía ósea o la TEP/TC con fluoruro de sodio pueden no ser necesarias si se ha realizado una TEP-FDG/TC que ha revelado sin lugar a dudas la existencia de metástasis en los huesos, tanto en el componente de TEP como en el de TC.

^{tt} La TEP-FDG/TC podría realizarse al mismo tiempo que la TC y podría ser muy útil en situaciones en las que los resultados de las pruebas de estadificación estándar son ambiguos o sospechosos. La TEP-FDG/TC también puede ser útil para detectar enfermedades ganglionares regionales insospechadas y/o metástasis a distancia cuando se combina con pruebas de estadificación estándar.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



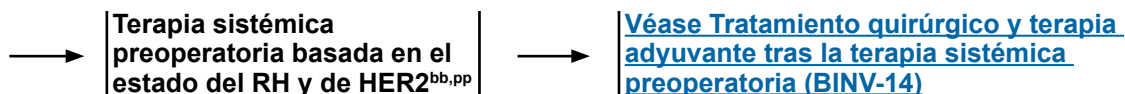
NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ENFERMEDAD OPERABLE: EVALUACIÓN MAMARIA Y AXILAR PREVIA A LA TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA

Antes de la terapia sistémica preoperatoria, realizar:

- Una biopsia de mama con aguja gruesa con colocación de clips o marcador(es) detectable(s) mediante imagen, si no se ha realizado previamente, debería hacerse antes de la terapia preoperatoria a fin de demarcar el lecho tumoral
- Imagen de la axila con ecografía o resonancia magnética (si no se ha realizado previamente)
- y
- Biopsia + colocación de clip recomendada en los ganglios linfáticos axilares sospechosos y/o clínicamente positivos, si no se ha realizado previamente



^{bb} Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante (BINV-L).

^{pp} Véanse los Principios de la terapia sistémica preoperatoria (BINV-M).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

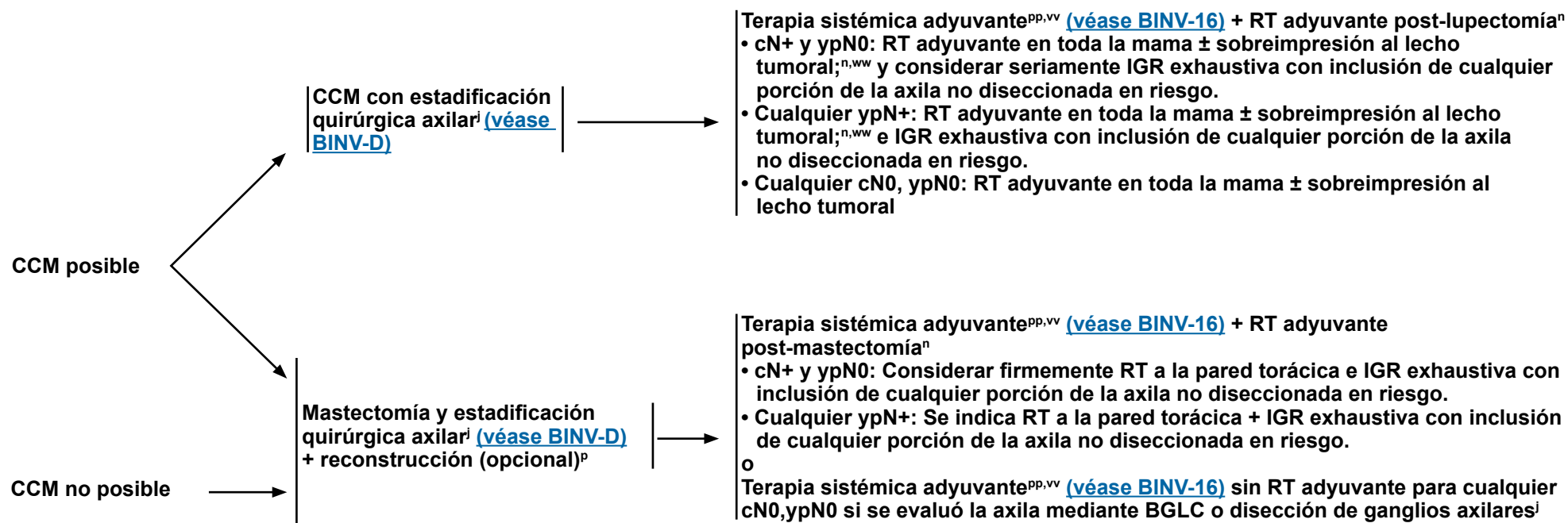
Cáncer de mama invasivo

ENFERMEDAD OPERABLE:

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y TERAPIA ADYUVANTE TRAS EL TRATAMIENTO SISTÉMICO PREOPERATORIO^{uu}

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

TERAPIA ADYUVANTE



^j Véanse Consideraciones para la estadificación axilar quirúrgica (BINV-D).

^p Véanse los Principios de reconstrucción de la mama después de cirugía (BINV-H).

ⁿ Véanse Principios de la radioterapia (BINV-I).

^{pp} Véanse los Principios de la terapia sistémica preoperatoria (BINV-M).

^{uu} La evaluación precisa de la respuesta tumoral en el interior de la mama o en los ganglios linfáticos regionales a la terapia sistémica preoperatoria es difícil y debe incluir la exploración física y la realización de pruebas de imagen (mamografía y/o ecografía mamaria y/o RM de la mama) que fueran anormales en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinar elegirá los métodos de imagen antes de la cirugía.

^{vv} Terminar la pauta de quimioterapia programada si no se terminó antes de la operación.

^{www} Valorar seriamente sobreimpresión de RT para características de riesgo alto (p. ej. enfermedad de alto grado, edad <50 años).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

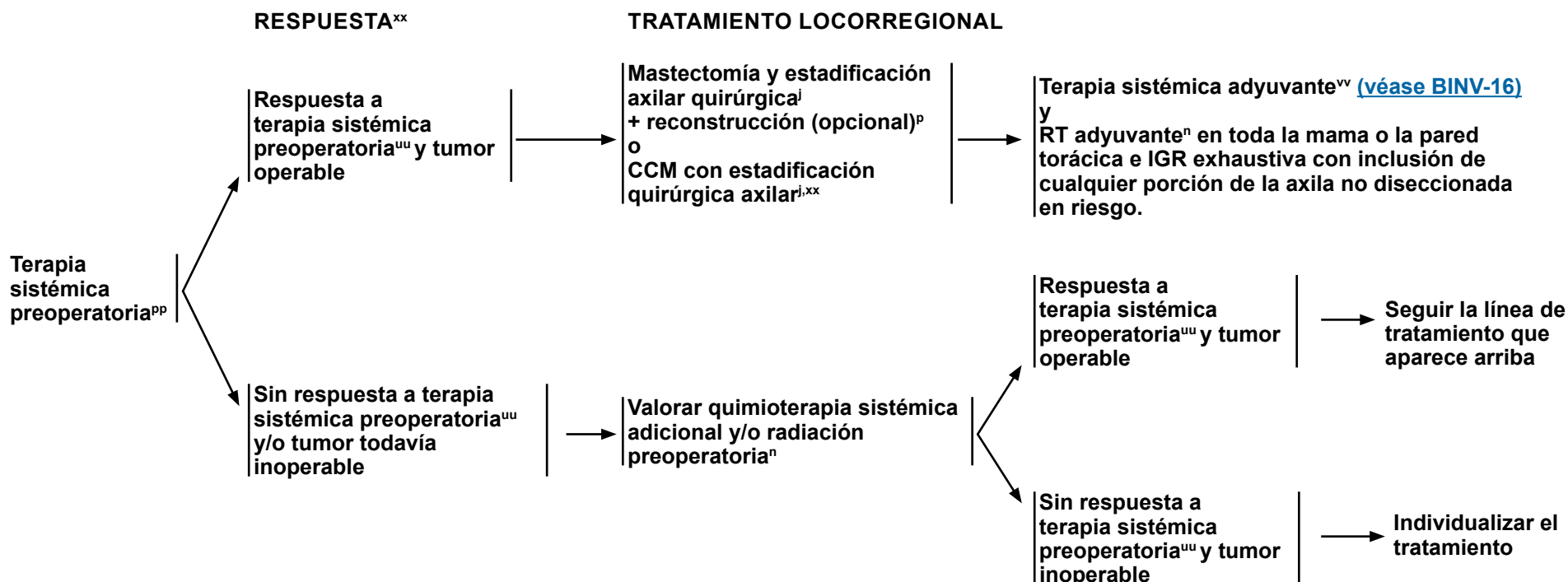
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ENFERMEDAD INOPERABLE O LOCALMENTE AVANZADA (NO INFLAMATORIA): TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA Y TRATAMIENTO POSTERIOR



^j Véanse Consideraciones para la estadificación axilar quirúrgica (BINV-D).

^p Véanse los Principios de reconstrucción de la mama después de cirugía (BINV-H).

ⁿ Véanse Principios de la radioterapia (BINV-I).

^{pp} Véanse los Principios de la terapia sistémica preoperatoria (BINV-M).

^{uu} La evaluación precisa de la respuesta tumoral en el interior de la mama o en los ganglios linfáticos regionales a la terapia sistémica preoperatoria es difícil y debe incluir la exploración física y la realización de pruebas de imagen (mamografía y/o ecografía mamaria y/o RM de la mama) que fueran anormales en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinar elegirá los métodos de imagen antes de la cirugía.

^{vv} Terminar la pauta de quimioterapia programada si no se terminó antes de la operación.

^{xx} Para pacientes con afectación de la piel y/o la pared torácica (T4 no inflamatoria) antes de la terapia sistémica preoperatoria, la conservación de la mama es viable en pacientes cuidadosamente seleccionadas tras una evaluación multidisciplinaria del riesgo de recidiva local. Además de las contraindicaciones conocidas para la conservación de la mama (véase BINV-G), los criterios de exclusión incluyen: enfermedad inflamatoria (T4d) antes de la terapia sistémica preoperatoria y resolución incompleta de la afectación de la piel tras la terapia sistémica preoperatoria.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

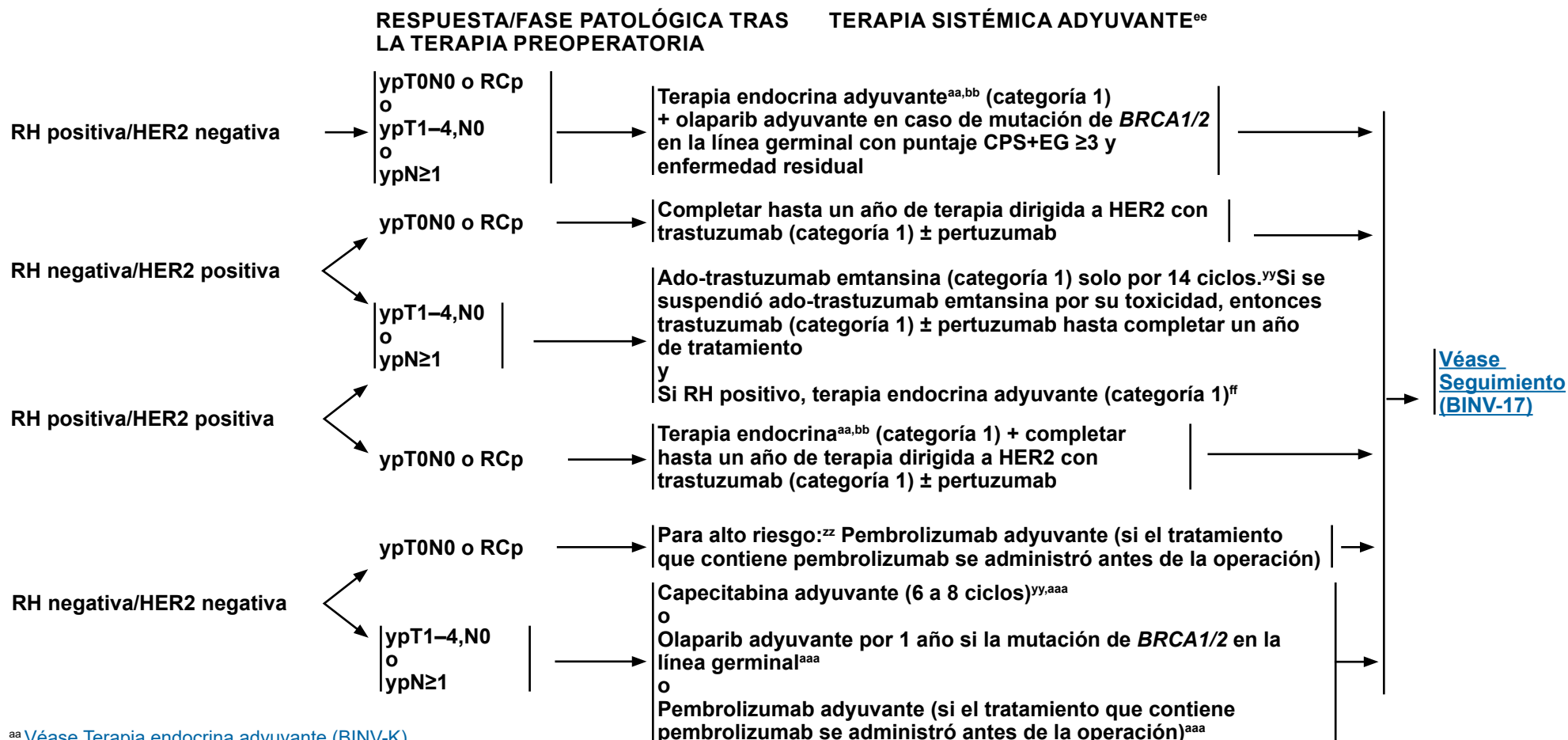
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE TRAS LA TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA^{ee}



^{aa} Véase [Terapia endocrina adyuvante \(BINV-K\)](#).

^{bb} Véanse [Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#).

^{ee} Considerar la terapia adyuvante con bisfosfonatos para la reducción del riesgo de metástasis distante durante 3 a 5 años en pacientes posmenopáusicas con menopausia (natural o inducida) con tumores con ganglios negativos o ganglios positivos de alto riesgo.

^{ff} Valorar la posibilidad de neratinib adyuvante extendido después de la terapia adyuvante con trastuzumab para pacientes con enfermedad RH positiva y HER2 positiva con alto riesgo percibido de recidiva. Se desconocen los beneficios y las toxicidades asociados al uso de neratinib prolongado en pacientes que han recibido pertuzumab o ado-trastuzumab emtansina.

^{yy} Las recomendaciones no se aplican a CDIS residual (ypTis).

^{zz} Los criterios de alto riesgo incluyen el CMTN en estadios II-III. El uso de pembrolizumab adyuvante (categoría 2A) puede ser personalizado.

^{aaa} No existen datos sobre la secuenciación ni para guiar la selección de una terapia adyuvante.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

VIGILANCIA/SEGUIMIENTO

Exploración:

- Anamnesis y exploración física 1–4 veces al año según resulte clínicamente apropiado durante 5 años; después, una vez al año

Examen genético:

- Revisión periódica de cambios en la historia familiar e indicaciones de pruebas genéticas. Derivar a asesoría genética según se indique, [véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#)

Tratamiento posquirúrgico:

- Educar, supervisar y derivar para tratar el linfedema [véanse NCCN Guidelines para supervivencia: linfedema](#).

Pruebas de imagen:

- Mamografía cada 12 meses^{bbb}
 - No se recomiendan pruebas de imagen rutinarias de la mama reconstruida
 - [Véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#)
 - Para pacientes que reciben terapia basada en la antraciclina, véanse las recomendaciones sobre ecocardiogramas en [NCCN Guidelines para supervivencia](#).
- #### Pruebas de metástasis:
- En ausencia de signos y síntomas clínicos que sugieran la enfermedad recidivante, no se recomienda la realización de estudios de laboratorio ni de pruebas de imagen para la detección de metástasis.

Terapia endocrina:

- Evaluar y fomentar la adherencia a la terapia endocrina adyuvante
- Pacientes que toman tamoxifeno:
 - Exámenes ginecológicos apropiados para la edad
 - No se recomienda ecografía pélvica anual de rutina
- Las pacientes que tomen un inhibidor de la aromatasa o que experimenten insuficiencia ovárica secundaria al tratamiento deben someterse a un control del estado óseo con determinación de la densidad mineral ósea al inicio y periódicamente en lo sucesivo^{ccc}

Estilo de vida:

- Las pruebas sugieren que un estilo de vida activo, una dieta saludable, el consumo limitado de alcohol y mantenerse en el peso ideal (20–25 IMC) son beneficiosos para combatir el cáncer de mama

Comunicación:

- Impulsar la atención coordinada entre el médico de cabecera y los especialistas. Se recomienda asimismo elaborar un plan de tratamiento de supervivencia personalizado que incluya un resumen del tratamiento personalizado con la posible toxicidad a largo plazo y claras recomendaciones de seguimiento. [Véase NCCN Guidelines para supervivencia](#)

Compromiso:

- Las pacientes suelen necesitar un seguimiento para ayudarles a asistir a las pruebas regulares y a cumplir con el tratamiento farmacológico

[Véase
Enfermedad
recidivante
\(BINV-18\)](#)

^{bbb} Los estudios indican que una mamografía anual es suficiente para vigilar a las pacientes con cáncer de mama que han recibido CCM y RT sin que haya una ventaja clara por realizar las pruebas de imagen con un intervalo más corto. Las pacientes deben esperar de 6 a 12 meses tras la finalización de la RT para comenzar el control con mamografía anual. El descubrimiento de signos sospechosos en la exploración física o en las imágenes de control podrían justificar una mayor frecuencia de las mamografías.

^{ccc} Se desaconseja el uso de estrógeno, progesterona o moduladores selectivos de los receptores de estrógeno para tratar la osteoporosis o la osteopenia en pacientes con cáncer de mama. La administración de bifosfonato (oral/IV) o denosumab es aceptable para mantener o aumentar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas en pacientes posmenopáusicas (natural o inducida) que reciben terapia con inhibidores de la aromatasa. No se ha establecido la duración óptima de ninguno de los dos tratamientos. No se conocen duraciones superiores a 3 años. Entre los factores que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir la duración del tratamiento contra la osteoporosis están la densidad mineral ósea, la respuesta a la terapia y los factores de riesgo de pérdida o fractura ósea continuada. Hay informes de casos de fracturas espontáneas después de suspender la administración de denosumab. Las pacientes tratadas con bifosfonato o denosumab deben someterse a una revisión dental preventiva antes de iniciar el tratamiento, y tomarán suplementos de calcio y vitamina D.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ENFERMEDAD RECIDIVANTE/ESTADIO IV (M1)

ESTADIO CLÍNICO

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES^a

Estadio IV (M1)
o
Recidiva

- Anamnesis y exploración física
- Discutir los objetivos de la terapia, tomar decisiones de forma compartida y documentar el conjunto de cuidados
- Hemograma
- Perfil metabólico completo, incluyendo pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina
- Pruebas de imagen para estadificación sistémica:
 - ▶ TC de diagnóstico de tórax ± contraste
 - ▶ TC de diagnóstico abdominal ± pélvico con contraste o RM con contraste
 - ▶ RM cerebral con contraste si se sospecha de síntomas de SNC
 - ▶ RM de columna con contraste si existe dolor de espalda o síntomas de compresión de la médula
 - ▶ Gammagrafía ósea o TEP/TC con fluoruro de sodio^{ss} (categoría 2B)
 - ▶ TEP-FDG/TC^{tt} (opcional)
 - ▶ Radiografías de huesos sintomáticos y de huesos largos y que soportan peso que hayan presentado anomalías en la gammagrafía ósea
- Pruebas de biomarcadores:
 - ▶ Biopsia de al menos la primera recidiva de la enfermedad (considerar la nueva biopsia en caso de progresión)
 - ▶ Evaluación del estado RE/RPg y HER2^{ddd,eee}
 - ▶ Estudios completos de perfiles somáticos y de línea germinal para identificar candidatas a terapias dirigidas adicionales, [véanse Terapias dirigidas adicionales y análisis de biomarcadores asociados para enfermedad recidivante o en estadio IV \(M1\) \(BINV-R\)](#)
- Asesoramiento genético si la paciente tiene riesgo^e de cáncer de mama hereditario
- Evaluar en cuanto a sufrimiento psicológico^g

[Véase Tratamiento de recidiva local y regional \(BINV-19\)](#)

y Cuidados de apoyo^{fff}

[Véase Terapia sistémica de enfermedad recidivante irresecable \(local o regional\) o en estadio IV \(M1\) \(BINV-20\)](#)^{ggg}

y Cuidados de apoyo^{fff}

^a Para acceder a herramientas de ayuda a la evaluación y el tratamiento óptimos de adultos mayores, [véanse NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#).

^d [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\)](#).

^e Para los factores de riesgo, [véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

^g [Véanse NCCN Guidelines para el Tratamiento de la depresión y ansiedad](#).

^{ss} La gammagrafía ósea o la TEP/TC con fluoruro de sodio pueden no ser necesarias si se ha realizado una TEP-FDG/TC que ha revelado sin lugar a dudas la existencia de metástasis en los huesos, tanto en el componente de TEP como en el de TC.

^{tt} La TEP-FDG/TC puede realizarse al mismo tiempo que la TC de diagnóstico. La TEP-FDG/TC podría ser muy útil en situaciones en las que los resultados de las pruebas de estadificación estándar son ambiguos o sospechosos. La TEP-FDG/TC también puede ser útil para detectar enfermedades ganglionares regionales insospechadas y/o metástasis a distancia cuando se combina con pruebas de estadificación estándar.

^{ddd} Se producen falsos negativos de RE o RPg, y puede haber discordancia entre la determinación de RE o RPg entre el tumor primario y el metastásico. Por tanto, se puede valorar la terapia endocrina, de baja toxicidad inherente, en pacientes con tumores no viscerales o viscerales asintomáticos, en especial si sus características clínicas predicen un tumor RH positivo (por ejemplo, tiempo prolongado sin enfermedad, localizaciones de recidiva limitadas, enfermedad de evolución lenta, edad avanzada).

^{eee} En cuadros clínicos en los que no se pueda realizar una biopsia con seguridad pero las pruebas clínicas apunten claramente a la recidiva, el tratamiento inicial se puede basar en el estado RE/RPg/HER2 del tumor primario. Dado que el estado de RE/RPg y HER2 puede cambiar con el tratamiento y la progresión metastásica, puede ser apropiado considerar repetir las pruebas en nuevas muestras en estos escenarios si se procederá a modificar el tratamiento.

^{fff} [Véanse NCCN Guidelines sobre cuidados paliativos y NCCN Guidelines para cuidados de apoyo](#).

^{ggg} Para el tratamiento de las metástasis cerebrales, véanse [NCCN Guidelines para Cáncer del sistema nervioso central](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

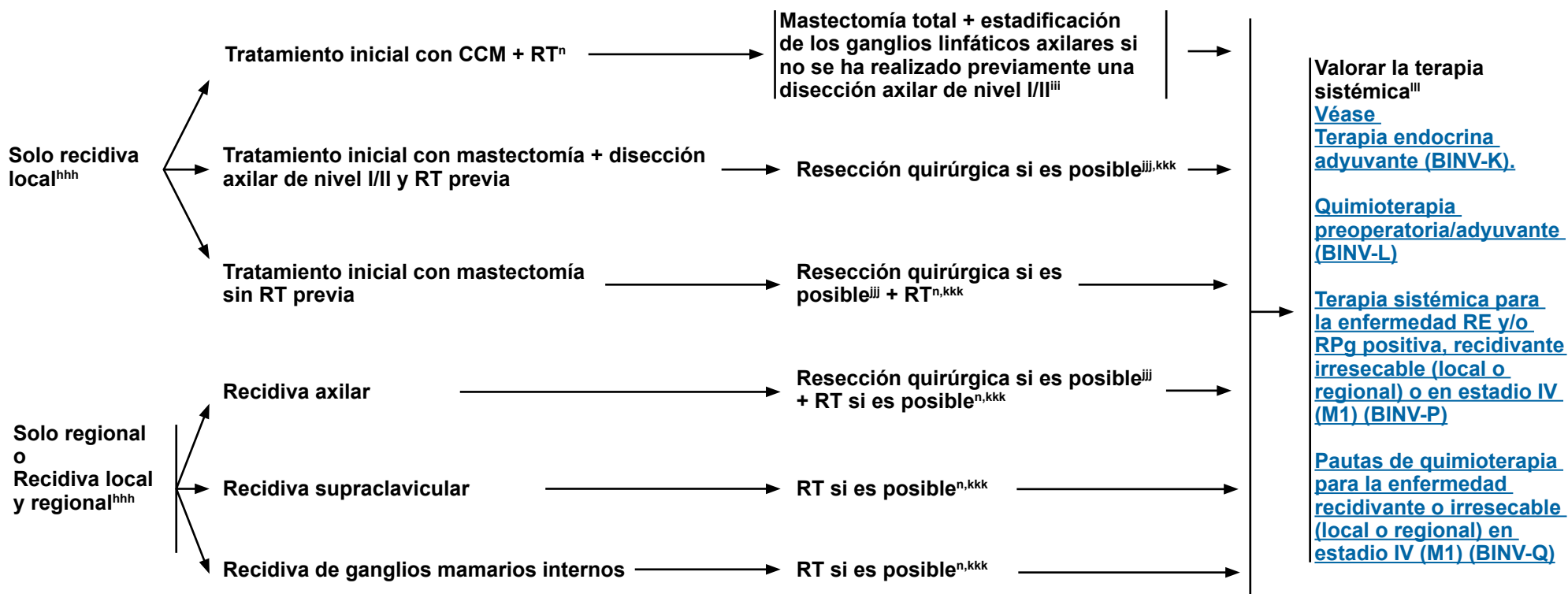
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TRATAMIENTO DE RECIDIVA LOCAL Y REGIONAL



ⁿ Véanse [Principios de la radioterapia \(BINV-I\)](#).

^{hhh} Un abordaje multidisciplinar es especialmente importante en el tratamiento de la recidiva del cáncer de mama a fin de valorar todas las posibles opciones de tratamiento para resultados óptimos.

ⁱⁱⁱ En pacientes con recidiva del cáncer de mama después de una CCM que se habían sometido a una BGLC anterior, puede valorarse la repetición de la BGLC, aunque no se ha demostrado la exactitud de la BGC repetida. Después de la mastectomía, se puede considerar la repetición de la BGLC, a pesar de que los datos en este entorno son escasos.

^{ijj} Si no es técnicamente resecable, valorar la terapia sistémica para mejorar la respuesta y seccionar después si es posible.

^{kkk} La decisión de aplicar RT para tratar la recidiva locorregional debe tener en cuenta cualquier radiación previa en la zona y el riesgo de toxicidad tisular normal tardía del total de radiaciones anteriores y de las planificadas.

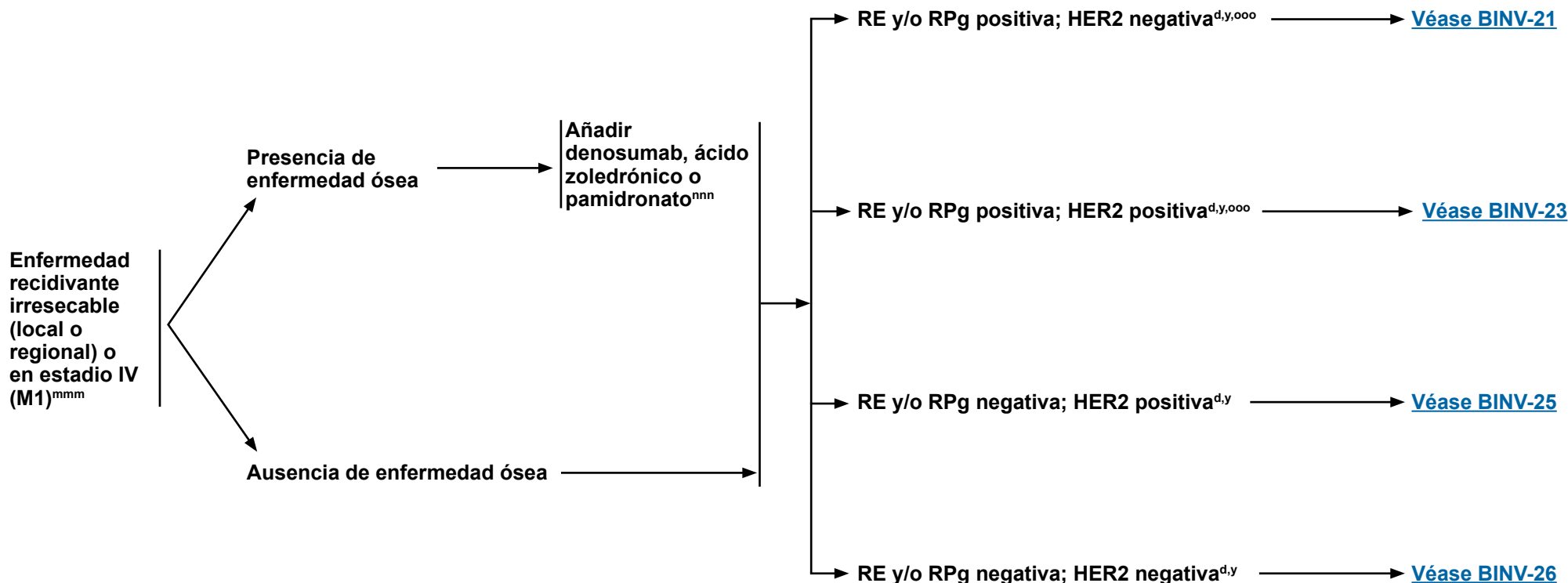
ⁱⁱⁱ Véase la [Discusión](#) para más información.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

TERAPIA SISTÉMICA DE ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)



^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^y Aunque las pacientes con cánceres con tinción en IHQ de RE del 1 % al 100 % se consideran RE positivas y son elegibles para terapias endocrinas, hay datos más limitados sobre el subgrupo de cánceres con resultados de RE positivos bajos (1 %-10 %). El grupo con RE positivos bajos es heterogéneo, y se ha notificado un comportamiento biológico a menudo similar al de los cánceres RE negativos; por lo tanto, se debe incorporar la valoración individualizada de los riesgos y los beneficios de la terapia endocrina y de las terapias adyuvantes adicionales a la toma de decisiones. Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^{mmm} La resección quirúrgica de rutina del tumor primario de mama en general no se indica en el tratamiento de pacientes que presentan con enfermedad (M1) en estadio IV de novo. Aunque no tiene efectos beneficiosos en la supervivencia puede valorarse para el control local del tumor primario. La discusión respecto del tratamiento del tumor primario en este contexto debe ser individualizada.

ⁿⁿⁿ Se administrará denosumab, ácido zoledrónico o pamidronato (todos con suplementos de calcio y vitamina D) (categoría 1) junto con la quimioterapia o la terapia endocrina si hay metástasis ósea, si la supervivencia esperada es ≥3 meses y si la función renal es adecuada. Las pacientes deben someterse a una revisión dental preventiva antes de iniciar esta terapia. La frecuencia de administración óptima del ácido zoledrónico es cada 12 semanas.

^{ooo} Se recomienda la evaluación inicial de la densidad ósea para pacientes que reciben un inhibidor de aromatasa que están en riesgo de osteoporosis (p. ej. edad >65, antecedentes familiares, tratamiento crónico con esteroides).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

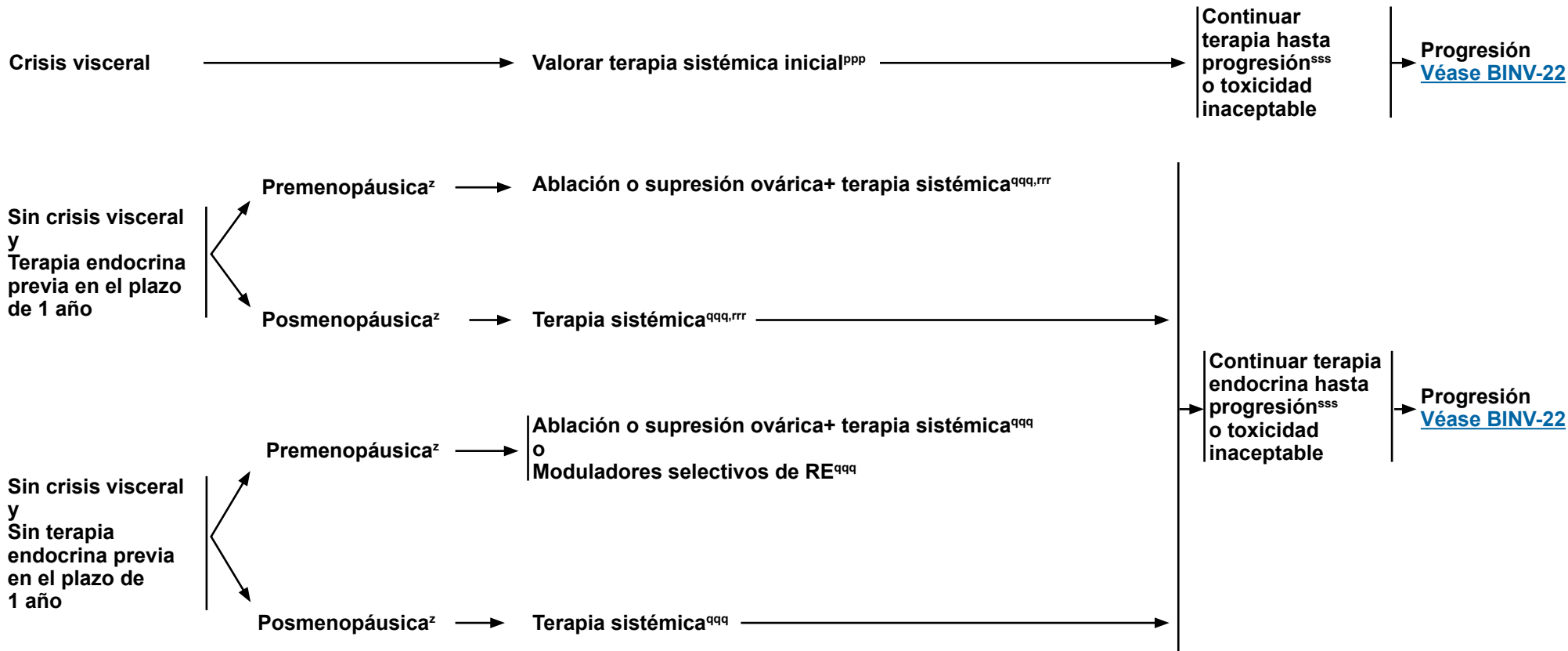
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA DE ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1): RE Y/O RPG POSITIVA; HER2 NEGATIVA^d



^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^z Véase Definición de menopausia (BINV-O).

^{ppp} Véanse los Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable (local o regional) en estadio IV (M1) (BINV-Q).

^{qqq} Véase Terapia sistémica para la enfermedad RE y/o RPG positiva, recidivante irresecable (local o regional) o en estadio IV (M1) (BINV-P).

^{rrr} Si con la terapia endocrina inicial se produce progresión, cambiar a otra terapia endocrina.

^{sss} Véanse los Principios de monitorización de enfermedad metastásica (BINV-S).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

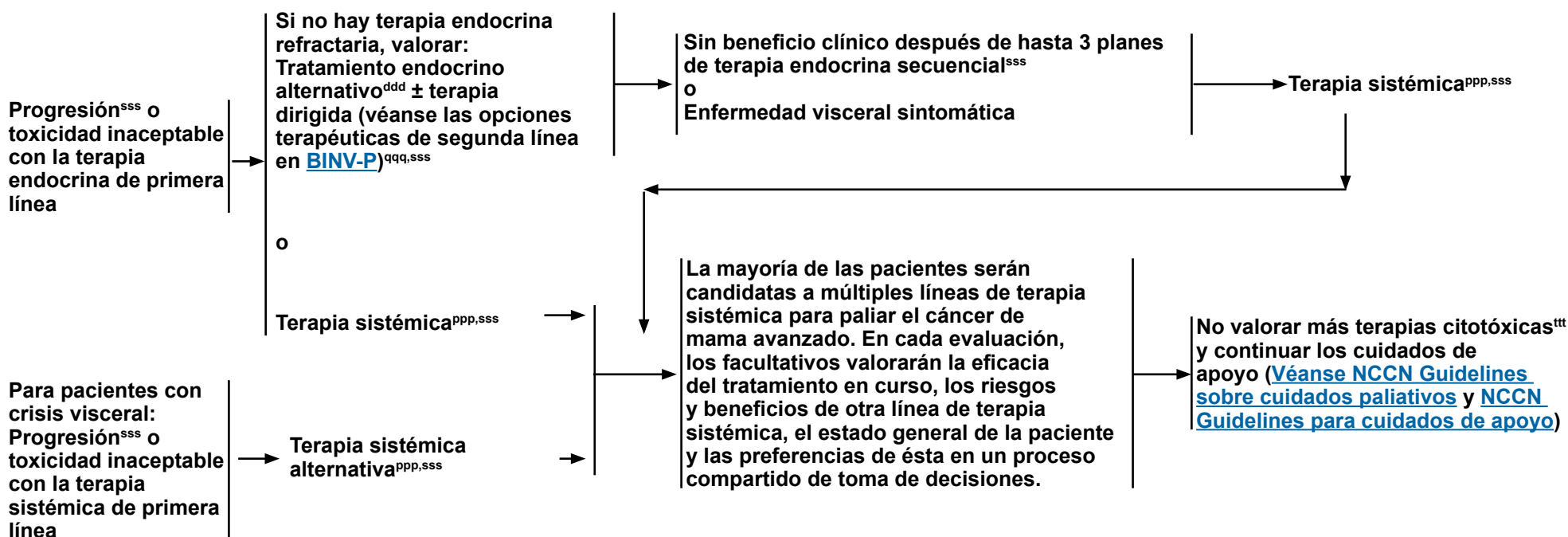
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA DE ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1): RE Y/O RPG POSITIVA; HER2 NEGATIVA^{d,q}



^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^q Véanse Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres (sexo asignado al nacer) (BINV-J).

^{ddd} Se producen falsos negativos de RE o RPg, y puede haber discordancia entre la determinación de RE o RPg entre el tumor primario y el metastásico. Por tanto, se puede valorar la terapia endocrina, de baja toxicidad inherente, en pacientes con tumores no viscerales o viscerales asintomáticos, en especial si sus características clínicas predicen un tumor RH positivo (por ejemplo, tiempo prolongado sin enfermedad, localizaciones de recidiva limitadas, enfermedad de evolución lenta, edad avanzada).

^{ppp} Véanse los Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable (local o regional) en estadio IV (M1) (BINV-Q).

^{qqq} Véase Terapia sistémica para la enfermedad RE y/o RPg positiva, recidivante irresecable (local o regional) o en estadio IV (M1) (BINV-P).

^{sss} Véanse los Principios de monitorización de enfermedad metastásica (BINV-S).

^{ttt} Los posibles efectos secundarios de la quimioterapia adicional pueden no compensar los beneficios clínicos en pacientes con estado general comprometido. Se tendrán en cuenta las preferencias de la paciente.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

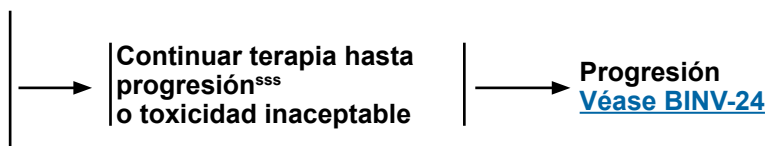


NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA DE ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1): RE y/o RPg POSITIVA; HER2 POSITIVA^d

Terapia sistémica + terapia dirigida a HER2:^{ppp,qqq}
o
Terapia endocrina^{uuu} ± terapia dirigida a HER2 (si
premenopáusica,^z valorar ablación o supresión
ovárica)^{qqq,vvv}



^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^z Véase Definición de menopausia (BINV-O).

^{ppp} Véanse los Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable (local o regional) en estadio IV (M1) (BINV-Q).

^{qqq} Véase Terapia sistémica para la enfermedad RE y/o RPg positiva, recidivante irresecable (local o regional) o en estadio IV (M1) (BINV-P).

^{sss} Véanse los Principios de monitorización de enfermedad metastásica (BINV-S).

^{uuu} Si se administró terapia endocrina previa hace menos de 1 año, valorar otra terapia endocrina.

^{vvv} Para pacientes premenopáusicas, también es una opción los moduladores selectivos de RE solos (sin ablación ni supresión ováricas) + terapia dirigida a HER2.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

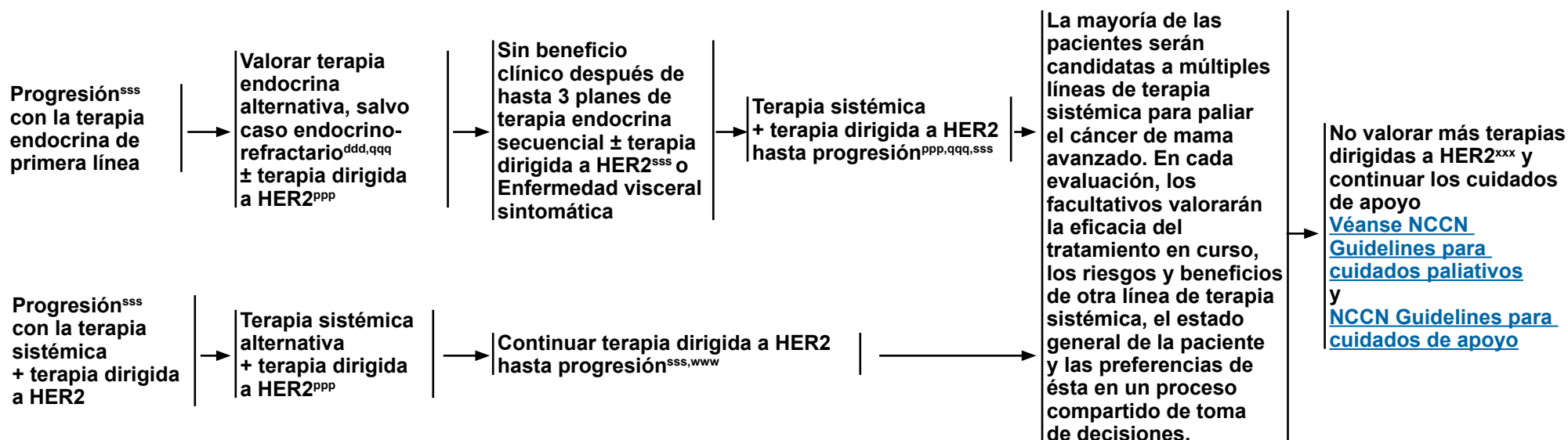
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA DE ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1): RE y/o RPg POSITIVA; HER2 POSITIVA^d



^d Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^{ddd} Se producen falsos negativos de RE o RPg, y puede haber discordancia entre la determinación de RE o RPg entre el tumor primario y el metastásico. Por tanto, se puede valorar la terapia endocrina, de baja toxicidad inherente, en pacientes con tumores no viscerales o viscerales asintomáticos, en especial si sus características clínicas predicen un tumor RH positivo (por ejemplo, tiempo prolongado sin enfermedad, localizaciones de recidiva limitadas, enfermedad de evolución lenta, edad avanzada).

^{ppp} Véanse los Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable (local o regional) en estadio IV (M1) (BINV-Q).

^{qqq} Véase Terapia sistémica para la enfermedad RE y/o RPg positiva, recidivante irresecable (local o regional) o en estadio IV (M1) (BINV-P).

^{sss} Véanse los Principios de monitorización de enfermedad metastásica (BINV-S).

^{www} Continuar la terapia dirigida a HER2 si se produce progresión con la quimioterapia de primera línea dirigida a HER2 en cáncer de mama metastásico. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con trastuzumab en pacientes con enfermedad de larga evolución.

^{xxx} Los posibles efectos secundarios de la terapia dirigida a HER2 pueden no compensar los beneficios clínicos en pacientes con estado general comprometido. Se tendrán en cuenta las preferencias de la paciente.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

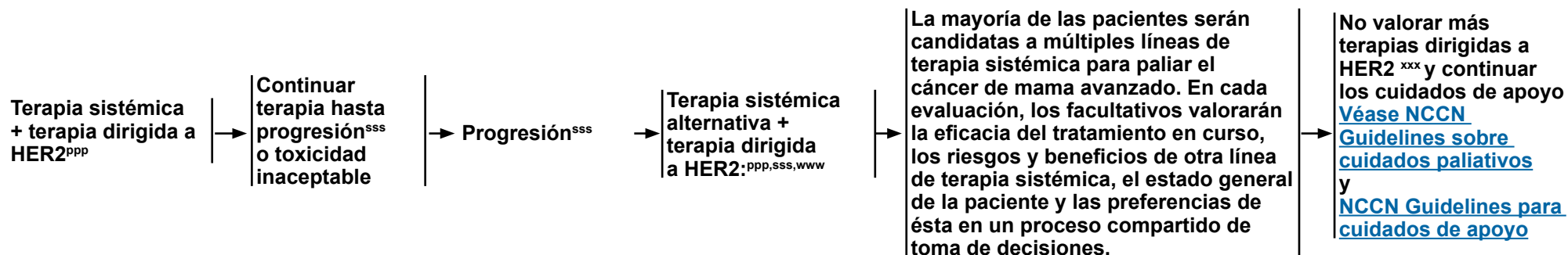
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

**TERAPIA SISTÉMICA DE ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1):
RE y/o RPg NEGATIVA; HER2 POSITIVA^d**



^d [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\).](#)

^{PPP} [Véanse los Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable \(local o regional\) en estadio IV \(M1\) \(BINV-Q\).](#)

^{SSS} [Véanse los Principios de monitorización de enfermedad metastásica \(BINV-S\).](#)

^{www} Continuar la terapia dirigida a HER2 si se produce progresión con la quimioterapia de primera línea dirigida a HER2 en cáncer de mama metastásico. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con trastuzumab en pacientes con enfermedad de larga evolución.

^{xxx} Los posibles efectos secundarios de la terapia dirigida a HER2 pueden no compensar los beneficios clínicos en pacientes con estado general comprometido. Se tendrán en cuenta las preferencias de la paciente.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

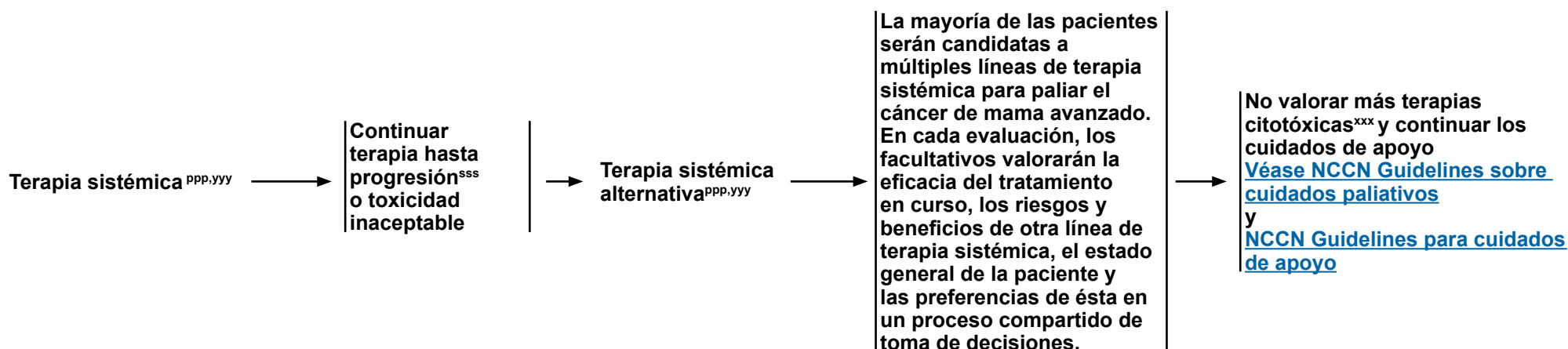
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA DE ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1): RE Y/O RPG NEGATIVA; HER2 NEGATIVA^d



^d [Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores \(BINV-A\).](#)

^{PPP} [Véanse los Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable \(local o regional\) en estadio IV \(M1\) \(BINV-Q\).](#)

^{SSS} [Véanse los Principios de monitorización de enfermedad metastásica \(BINV-S\).](#)

^{XXX} Los posibles efectos secundarios de la quimioterapia adicional pueden no compensar los beneficios clínicos en pacientes con estado general comprometido. Se tendrán en cuenta las preferencias de la paciente.

^{YYY} [Véase Terapias dirigidas adicionales y análisis de biomarcadores asociados para enfermedad recidivante irresecable \(local o regional\) o en estadio IV \(M1\) \(BINV-R\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

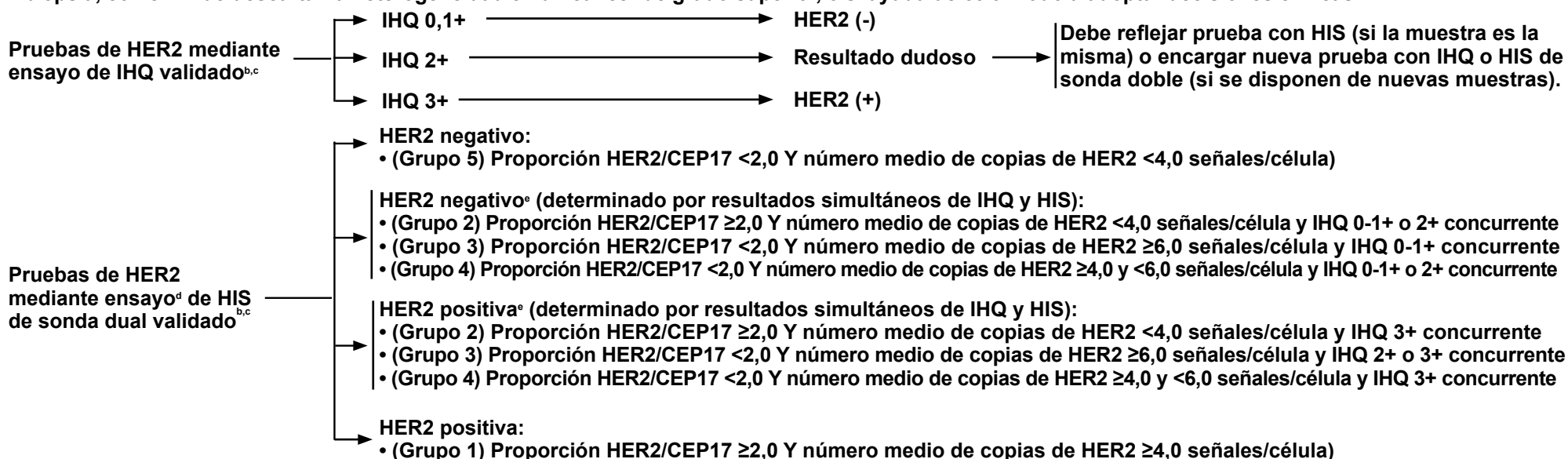
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE PRUEBAS DE BIOMARCADORES PRUEBAS DE HER2^{a,b}

- La prueba de HER2 debe realizarse en todos los cánceres de mama primarios o recientemente metastásicos mediante las técnicas descritas en la guía de pruebas de HER2 de ASCO/CAP.^a
- Si un carcinoma de grado 1 (de cualquier tipo histológico), mucinoso puro, tubular puro o cribiforme puro resulta HER2 positiva, se realizará una segunda revisión de la patología teniendo en cuenta la prueba de HER2 repetida o consultiva.^a
- Tras un resultado negativo de la prueba de HER2 en la primera muestra de biopsia, se valorará la posibilidad de repetir la prueba en una muestra quirúrgica posterior o en otra si la muestra inicial no era óptima (por ejemplo, presencia de cáncer mínimamente invasivo, o si el tiempo de ischemia fría o la fijación no eran óptimos), si se sospecha de errores en la prueba o si las muestras adicionales contienen un cáncer morfológicamente de grado superior distinto al de la biopsia, con el fin de descartar la heterogeneidad en un cáncer de grado superior, o si ayuda de otro modo a adoptar decisiones clínicas.^a



^a NCCN apoya la guía de pruebas de HER2 de ASCO/CAP. "Principios de pruebas de HER2" modificados con permiso de Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36:2105-2122.

^b El laboratorio debe contar con una acreditación de garantía de calidad de pruebas HER2. De lo contrario, las muestras de tejido deberán enviarse a un laboratorio acreditado para su análisis. Los sistemas y los proveedores de atención sanitaria deben cooperar para garantizar la máxima calidad de las pruebas.

^c Ensayos en trastuzumab como adyuvante demuestran que las pruebas de HER2 por HIS o IHQ presentan una utilidad similar para predecir el beneficio clínico de la terapia dirigida a HER2.

^d Aunque los ensayos de HIS con sonda única no se recomiendan como opción preferente, en caso de realizarse, los casos con un número medio de copias de HER2 ≥4,0 y con <6,0 de señales/célula deben basar los resultados finales en la IHQ concurrente y si se refleja 2+ en las pruebas de HIS de sonda doble.

^e Para los grupos 2-4 de HIS, los resultados finales de HIS se basan en la revisión de IHQ concurrentes, con el recuento de la prueba de HIS por parte de un segundo revisor si la IHQ es 2+ (según las recomendaciones actualizadas de CAP/ASCO en 2018). Se recomienda incluir comentarios adicionales en el informe en caso de resultados finales negativos en estos Grupos de HIS.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE PRUEBAS DE BIOMARCADORES PRUEBAS DE RH

- La prueba de RH (RE y RPg) por IHQ debe realizarse en cualquier cáncer de mama primario o recientemente metastásico mediante las técnicas descritas en la guía actualizada de pruebas de RH de ASCO/CAP.^f El CDIS requiere la prueba de RE (la prueba de RPg no es necesaria).
- La prueba de RE ayudará a determinar si una paciente es candidata a terapias endocrinas.
 - Los cánceres con 1 %-100 % de células positivas para la expresión de RE se consideran RE positivos. Las pacientes con estos resultados se consideran candidatas a terapias endocrinas (se aplica al CDIS y a los cánceres invasivos).
 - Los cánceres invasivos con una positividad de RE de entre el 1 % y el 10 % se consideran RE positivos bajos. Aunque los datos disponibles sobre los beneficios que las terapias endocrinas pueden aportar a este grupo son limitados, sí que apuntan en esta dirección, por lo que las pacientes se consideran candidatas a este tratamiento (como ya se ha dicho). Sin embargo, este grupo destaca por su heterogeneidad y el comportamiento biológico de los cánceres RE positivos bajos puede ser más parecido al de los cánceres RE negativos. Este hecho debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones sobre otros tratamientos adyuvantes y la línea de tratamiento global.
- Los cánceres con tinción <1 % se consideran RE negativos. No existen pruebas de que las pacientes con este tipo de cánceres mejoren con terapias endocrinas.
- Los laboratorios deben contar con protocolos estándar para optimizar la exactitud y la reproducibilidad de los resultados en casos con tinción de RE <10 % o con tinción de baja intensidad (para evitar falsos negativos). Se informará del estado de los controles en casos con estos resultados.
- Las pruebas de RPg de IHQ en cánceres invasivos pueden ayudar a la clasificación pronóstica de la enfermedad y servir de control para posibles falsos RE negativos. Las pacientes con cánceres RE negativos y RPg positivos pueden ser candidatas a terapias endocrinas, si bien los datos sobre este grupo son limitados. Aunque se aplican los mismos principios de interpretación general, los RPg se interpretarán como positivos (si el 1 %-100 % de las células presentan tinción nuclear) o como negativos (si <1 % o 0 % de las células presentan tinción nuclear).
- La interpretación de los resultados de RE por patología debe incluir el análisis de la concordancia con los hallazgos histológicos de cada caso. Los facultativos deben ser conscientes de los resultados inusuales y trabajar con los patólogos para tratar de resolver (por ejemplo, con repetición de pruebas y revisiones consultivas) o explicar los hallazgos atípicos reportados. Véase la tabla de abajo.

Resumen de puntuación/interpretación de IHQ de RE

Resultados (tras pruebas de RE mediante IHQ validada)		Interpretación/Reportar como:
0 %-<1 % de tinción nuclear		RE negativo
1 %-100 % de tinción nuclear	1 %-10 % de tinción nuclear	RE positivo bajo (con comentario recomendado)
	>10 % de tinción nuclear	RE positivo

Correlación RE e histología: Resultados altamente inusuales

Resultados RE negativos altamente inusuales	Resultados RE positivos altamente inusuales
Carcinomas invasivos grado bajo de ningún tipo especial (carcinomas ductales invasivos)	Carcinomas metaplásicos de todos los subtipos
Carcinomas lobulillares (tipo clásico)	Carcinomas quísticos adenoides y otros carcinomas de mama de tipo glándula salivar
Carcinomas tubulares, cribriformes o mucinosos puros	Carcinomas secretores
Carcinomas papilares y papilares sólidos encapsulados	Carcinomas con diferenciación apocrina

^f Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer. ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020;38:1346-1366; Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE LAS PRUEBAS DE RM ESPECÍFICAS PARA LA MAMA

[Véanse NCCN Guidelines sobre cribado y diagnóstico del cáncer de mama](#) para encontrar indicaciones sobre RM en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama.

Personal, instalaciones y equipos

- Las pruebas de RM de la mama se efectúan con contraste intravenoso, y deberían realizarse e interpretarse por parte de un equipo de expertos en pruebas de imagen de la mama en coordinación con el equipo de tratamiento multidisciplinar.
- Las pruebas de RM de la mama requieren una bobina especial para la mama y radiólogos expertos en imágenes de mama que conozcan las secuencias de tiempo óptimas y otros detalles técnicos para la correcta interpretación de las imágenes. El centro de imagenología debe tener capacidad de realizar un muestreo con aguja guiado por RM y/o una localización guiada por imagen de los resultados obtenidos por la RM.

Indicaciones y aplicaciones clínicas

- Puede ser útil en la estadificación para conocer la extensión del cáncer o la presencia de cáncer multifocal o multicéntrico en la mama ipsilateral, o para detectar el cáncer de mama contralateral en el momento del diagnóstico inicial (categoría 2B). No hay datos contrastados que demuestren que basar la decisión del tratamiento local en la resonancia magnética mejore las tasas de recidiva local o supervivencia.¹
- Puede ser útil para evaluar el cáncer de mama antes y después de la terapia sistémica preoperatoria, ya que ayuda a conocer la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el potencial de la terapia conservadora de la mama.
- Puede ser útil para diagnosticar la enfermedad que de otro modo se mantendría oculta clínicamente en pacientes con metástasis ganglionar axilar (cT0, cN+), con enfermedad de Paget o con carcinoma lobulillar invasivo no (o erróneamente) definido en la mamografía, la ecografía o la exploración física.
- Dado que la RM de la mama suele dar falsos positivos, las decisiones quirúrgicas no deben basarse únicamente en los resultados de la RM. Se recomienda tomar más muestras de tejido de las áreas de interés identificadas por la RM de la mama.
- La utilidad de la RM en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama ya diagnosticado no se ha definido. Por lo general, solo debe considerarse en aquellas personas cuyo riesgo de padecer un segundo cáncer de mama primario a lo largo de su vida sea >20 %, basándose en modelos que dependan en gran medida de los antecedentes familiares, como los de riesgo asociado a susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama.

¹Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-3258.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

FERTILIDAD Y CONTROL DE LA NATALIDAD

[Véanse NCCN Guidelines para Oncología en adolescentes y adultos jóvenes \(AYA\)](#)

- Todas las pacientes premenopáusicas deben ser informadas sobre el posible impacto de la quimioterapia en la fertilidad, y se les debe preguntar sobre su deseo de posibles embarazos futuros. Las pacientes que puedan desear ser madres en el futuro serán remitidas a especialistas en fertilidad antes de la quimioterapia y/o de la terapia endocrina para hablar de las posibles opciones basadas en las características de la paciente, el estadio de la enfermedad y la biología (que determinan la urgencia, el tipo y la secuencia del tratamiento). También se analizará el tiempo y la duración permitidos para la preservación de la fertilidad, opciones como la criopreservación de ovocitos y embriones, así como las nuevas tecnologías, y la probabilidad de que se produzcan embarazos con éxito una vez finalizado el tratamiento contra el cáncer de mama.
- Pese a que la amenorrea es frecuente durante o después de la quimioterapia, parece que la mayoría de las pacientes menores de 35 años reanudan la menstruación en los 2 años siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante.
- La menstruación y la fertilidad no tienen por qué estar relacionadas: La ausencia de menstruación regular, sobre todo si la paciente está tomando tamoxifeno, no implica necesariamente infertilidad. Por el contrario, la existencia de la menstruación tampoco garantiza fertilidad. Los datos disponibles sobre la continuidad de la fertilidad después de la quimioterapia son limitados.
- Las pacientes no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con RT, quimioterapia, terapia endocrina ni en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con trastuzumab o pertuzumab.
- Aunque los datos son limitados, se desaconseja el control de la natalidad con hormonas, independientemente del estado de RH del cáncer de la paciente.
- Se recomienda recurrir a métodos alternativos de control de la natalidad como dispositivos intrauterinos (DIU), métodos de barrera o, en el caso de pacientes sin intención de ser madre en el futuro, la ligadura de trompas o la vasectomía de la pareja.
- Los ensayos aleatorizados han demostrado que la supresión ovárica con terapia de agonistas de la GnRH administrada durante la quimioterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas con tumores de mama (independientemente del estado de los RH) puede preservar la función ovárica y disminuir la probabilidad de amenorrea inducida por la quimioterapia.
- Experiencias históricas más escasas en pacientes con enfermedad RE positiva revelan resultados contradictorios respecto al efecto protector de la terapia con agonistas de la GnRH sobre la fertilidad.
- La lactancia tras un tratamiento del cáncer conservador de la mama no está contraindicada. Sin embargo, la cantidad y calidad de la leche producida por la mama conservada puede no ser suficiente o carecer de algunos nutrientes necesarios. No se recomienda la lactancia mientras dure el tratamiento con quimioterapia y con terapia endocrina ni dentro de los 6 meses siguientes a la finalización de la terapia con trastuzumab o pertuzumab.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

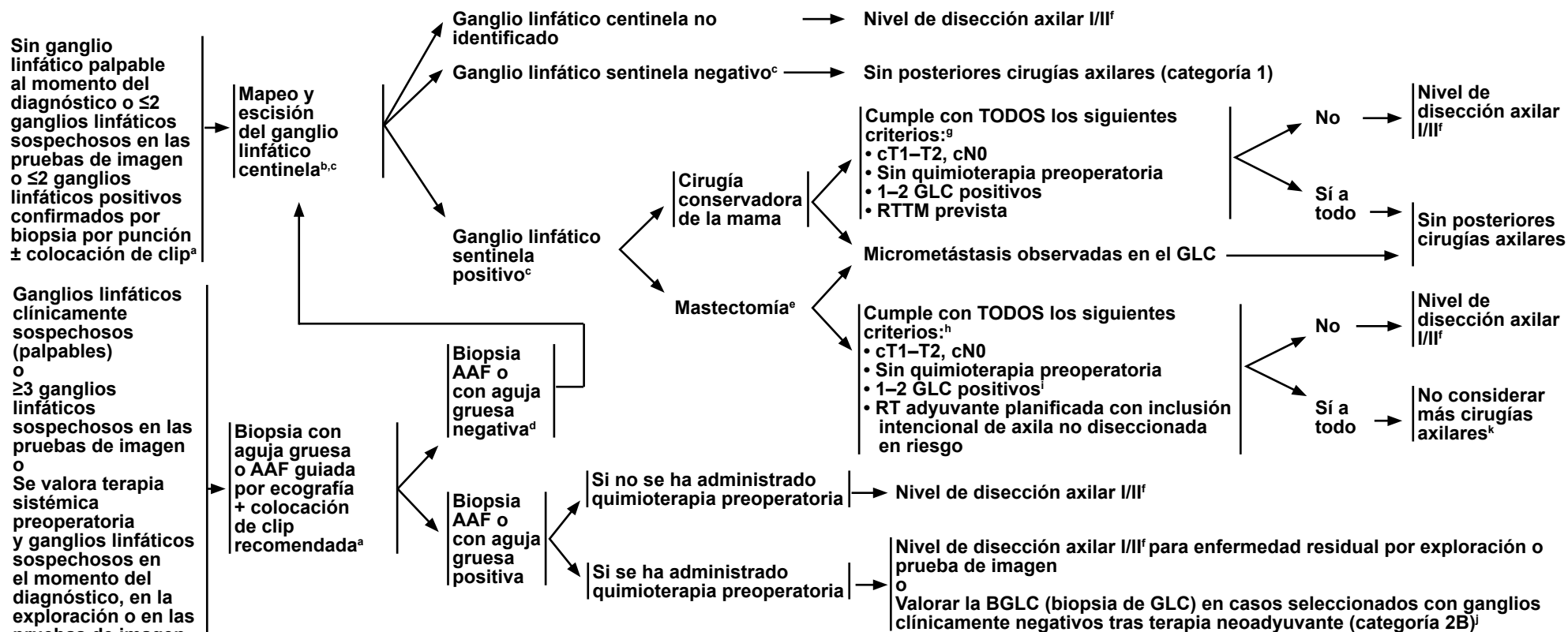
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

CONSIDERACIONES PARA LA ESTADIFICACIÓN AXILAR QUIRÚRGICA



^a Si se colocó un clip en el ganglio linfático positivo, debe hacerse todo lo posible por retirar ese ganglio durante la cirugía.

^b Las inyecciones para el mapeo de GLC pueden ser peritumorales, subareolares o subdérmicas.

^c La afectación de los ganglios centinela se determina mediante el seccionamiento multinivel de los ganglios con tinción hematoxilina-eosina (HyE). Para casos que resulten dudosos con la HyE, se puede recurrir a la inmunohistoquímica (IHQ) de citoqueratina. La IHQ de citoqueratina rutinaria para conocer la afectación de los ganglios no se recomienda en la toma de decisiones clínicas.

^d Si la axila es clínicamente negativa antes de la quimioterapia y tras la quimioterapia presenta un ganglio centinela positivo, se valorará la posibilidad de completar la disección de los ganglios linfáticos axilares o el equipo multidisciplinar del tumor acordará la idoneidad de aplicar radiación a la axila sin más cirugía.

^e Existen datos limitados para pacientes con mastectomía.

^f Véase [Estadificación de los ganglios linfáticos axilares \(BINV-E\)](#).

^g ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.

^h EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.

ⁱ Existen datos limitados para ≥ 3 GLC positivos.

^j Entre las pacientes que presenten N+ antes de la terapia sistémica preoperatoria, la BGLC tiene una tasa de falsos negativos superior al 10 % cuando se realiza tras la terapia sistémica preoperatoria. Este porcentaje puede mejorarse marcando los ganglios linfáticos biopsiados para señalar su extirpación con un doble trazador y extirpando ≥3 ganglios centinela (linfadenectomía axilar dirigida). (Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34:1072-1078.)

^k En el contexto de la mastectomía, en las pacientes que en principio presentaron cN0 y que presenten ganglios positivos en la BGLC y no tengan disección axilar, la RT a pared torácica deberá incluir la axila no diseccionada en riesgo ± IGR.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



ESTADIFICACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

La BGLC es el método preferido de estadificación de los ganglios linfáticos axilares y debe realizarse siempre que la paciente sea candidata a ella ([Véase BINV-D](#)).

En ausencia de datos concluyentes que demuestren una mayor tasa de supervivencia, la realización de la estadificación axilar puede valorarse como opción en pacientes con tumores particularmente favorables, pacientes en las que es poco probable que la selección de la terapia sistémica adyuvante o la RT se vea afectada, pacientes de edad avanzada o con comorbilidades graves.

La disección de nivel III de la abertura torácica superior solo se practicará en casos de enfermedad macroscópica en nivel II o III.

En ausencia de enfermedad macroscópica en los ganglios del nivel II, la disección de los ganglios linfáticos debe incluir el tejido inferior a la vena axilar desde el músculo dorsal ancho lateralmente hasta el borde medial del músculo pectoral menor (nivel III).

El linfedema es un posible efecto secundario del tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos axilares derivado de daños al sistema linfático. La detección/el diagnóstico precoz del linfedema es clave para un manejo óptimo. Valorar la medición de ambos brazos antes del tratamiento como punto de partida en pacientes con factores de riesgo de linfedema. [Véanse NCCN Guidelines para supervivencia: linfedema \(SLYMPH-1\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

RECOMENDACIONES SOBRE EL ESTADO DE LOS MÁRGENES DESPUÉS DE UNA CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA MAMA (CCM) EN CÁNCERES INVASIVOS Y CDIS

- Los márgenes deben ser evaluados en todas las muestras quirúrgicas de cirugía conservadora de mama (CCM). Los requisitos para una evaluación óptima de los márgenes son:
 - ▶ Orientación de las muestras quirúrgicas
 - ▶ Descripción del estado del margen: macroscópico y microscópico
 - ▶ Informe de la distancia, orientación y tipo de tumor (invasivo o CDIS) en relación con el margen más cercano.
- En el caso de CDIS con microcalcificaciones detectado con mamografía, la resección radical debe documentarse mediante análisis de los márgenes y radiografía de la muestra. Podría valorarse una mamografía posterior a la escisión si existe incertidumbre.
- El grupo de expertos de NCCN acepta las definiciones de márgenes negativos tras el tratamiento de conservación de la mama que recoge la Guía de Márgenes SSO/ASTRO de 2014¹ para cánceres invasivos en estadio I/II y la Guía SSO/ASTRO/ASCO de 2016 para CDIS.² Para pacientes con cánceres invasivos en estadio I o II después de la cirugía conservadora de la mama (CCM), se considera que un margen es positivo cuando presenta “tinta en tumor” (células de cáncer invasivo o de CDIS sobre tinción). Estas pacientes suelen precisar una nueva una cirugía, que puede ser una reescisión para lograr un margen negativo o una mastectomía. Si la reescisión es técnicamente factible para que la CCM logre “cero tinción tumoral”, se puede realizar bien la resección del margen afectado guiándose por la orientación de la muestra de resección inicial, bien la reescisión de toda la cavidad de escisión original. Algunas pacientes seleccionadas con cánceres invasivos en estadio III pueden ser candidatas a la CCM. Para estas pacientes, se accedería al estado de los márgenes con definiciones similares.

CDIS

- En el caso de pacientes con CDIS puro tratadas con CCM y RTTM, la descripción cuantitativa de tumores cercanos al ancho de resección de margen de al menos 2 mm se asocia a un menor riesgo de tumor mamario ipsilateral (RTMI) que anchos de margen negativo más estrechos; en cambio, no existen evidencias que respalden la práctica rutinaria de obtener márgenes mayores de 2 mm para obtener mejores resultados. Cuando hay una afectación mínima o focal del CDIS cerca del margen, se puede aplicar el juicio clínico para sopesar los riesgos de la reescisión con el riesgo de recidiva para cada paciente.
- En pacientes de CDIS tratadas solo con escisión (sin RTTM), independientemente del ancho del margen, el porcentaje de RTMI es sensiblemente más elevado que en pacientes tratadas con escisión y RTTM, aunque previamente se hayan definido como de bajo riesgo. Aunque se desconoce el ancho de margen óptimo para el tratamiento solo con escisión, debería ser de al menos de 2 mm; de hecho, hay pruebas que apuntan a una mejora en el porcentaje de RTMI con anchos de margen superiores a 2 mm.
- Para el CDIS con microinvasión (CDIS-M), definido como un foco invasivo de ≤1 mm de tamaño, será necesario remitirse a la definición de margen del CDIS a la hora de valorar el ancho de margen óptimo (>2 mm), dado que la mayoría del CDIS-M está compuesto por CDIS y el empleo de terapia sistémica para esta lesión se ajusta más al patrón de tratamiento del CDIS que del carcinoma invasivo.

[Continuación](#)

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for BCS with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

² Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for BCS With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

RECOMENDACIONES SOBRE EL ESTADO DE LOS MÁRGENES DESPUÉS DE UNA CCM EN CÁNCERES INVASIVOS Y CDIS

Cáncer de mama invasivo

- Para cánceres de mama invasivos con un componente de CDIS, independientemente de la extensión del CDIS, la definición de margen negativo como “cero tinción tumoral” debe basarse en las directrices sobre márgenes invasivos. En este contexto, se recomienda el criterio “cero tinción tumoral” tanto para el CDIS como para células cancerosas invasivas, debido, sobre todo, a que la evolución, el tratamiento y las consecuencias de estas lesiones son más similares al cáncer invasivo que al CDIS. Para casos específicamente problemáticos, el criterio clínico y la discusión con la paciente deben preceder la reescisión de rutina.
- Estas recomendaciones de márgenes no pueden aplicarse directamente a las pacientes sometidas a IPAM,¹ sobre las que se disponen de menos datos sobre recidiva local. También se ejercerá el juicio clínico individualizado caso por caso, recurriendo a mamografía posoperatoria para detectar calcificaciones residuales y factores clínico-patológicos como la extensión cuantitativa de la enfermedad cerca del margen, la presencia de un componente intraductal extenso (CIE),³ edad joven o múltiples márgenes cercanos para ayudar a identificar a las pacientes que pueden tener un mayor riesgo de RTMI y pueden ser, por lo tanto, candidatas a la reescisión.
- En el caso de pacientes con cáncer de mama invasivo, si después de la CCM con márgenes focalmente positivos microscópicamente (en ausencia de CIE),³ puede valorarse la administración de una dosis de sobreimpresión a mayor radiación sobre el lecho tumoral dado que generalmente se recomienda la sobreimpresión sobre el lecho tumoral para pacientes con mayor riesgo de recidiva. [Véase BINV-I.](#)

	Ausencia de tinta en el tumor	Margen de 2 mm	No es necesario margen
Cáncer de mama invasivo	X		
Cáncer de mama invasivo + CDIS	X		
Cáncer de mama invasivo + CDIS extenso	X		
CDIS puro		X	
CDIS con microinvasión		X	
CLIS puro* en el margen quirúrgico			X
Atipia en el margen quirúrgico			X

*Para CLIS pleomórfico, se desconoce el ancho óptimo de los márgenes.

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for BCS with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

³ El CIE se define como un cáncer ductal infiltrante donde >25 % del volumen tumoral es un CDIS que se extiende más allá del cáncer invasor hasta el parénquima mamario normal circundante.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA MAMA QUE PRECISA RT

Entre las contraindicaciones del tratamiento conservador de la mama que requiere RT se incluyen:

Absolutas

- RT durante el embarazo
- Microcalcificaciones difusas de apariencia sospechosa o maligna
- Enfermedad extendida que no puede abordarse mediante escisión local de una sola región o segmento de tejido mamario que logre márgenes negativos con resultado cosmético satisfactorio
- Márgenes patológicos difusamente positivos^a
- Homocigótico (inactivación bialélica) para mutación del *ATM* (categoría 2B)

Relativas

- RT previa de la pared torácica o la mama; es esencial conocer las dosis y volúmenes prescritos
 - Enfermedad activa del tejido conectivo que afecte a la piel (sobre todo esclerodermia y lupus)
 - Márgenes patológicos persistentemente positivos^a
 - Pacientes con predisposición genética conocida o sospechada al cáncer de mama:
 - ▶ Pueden tener un mayor riesgo de recidiva ipsilateral de la mama o de cáncer de mama contralateral con tratamiento conservador de la mama
 - ▶ En estas pacientes se valorará la mastectomía bilateral profiláctica para reducir el riesgo
- [\(Véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático\)](#)
- ▶ Caso confirmado o sospechado de síndrome de Li-Fraumeni (categoría 2B)

^a [Véase Recomendaciones sobre el estado de los márgenes después de una CCM en cánceres invasivos y CDIS \(BINV-F\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

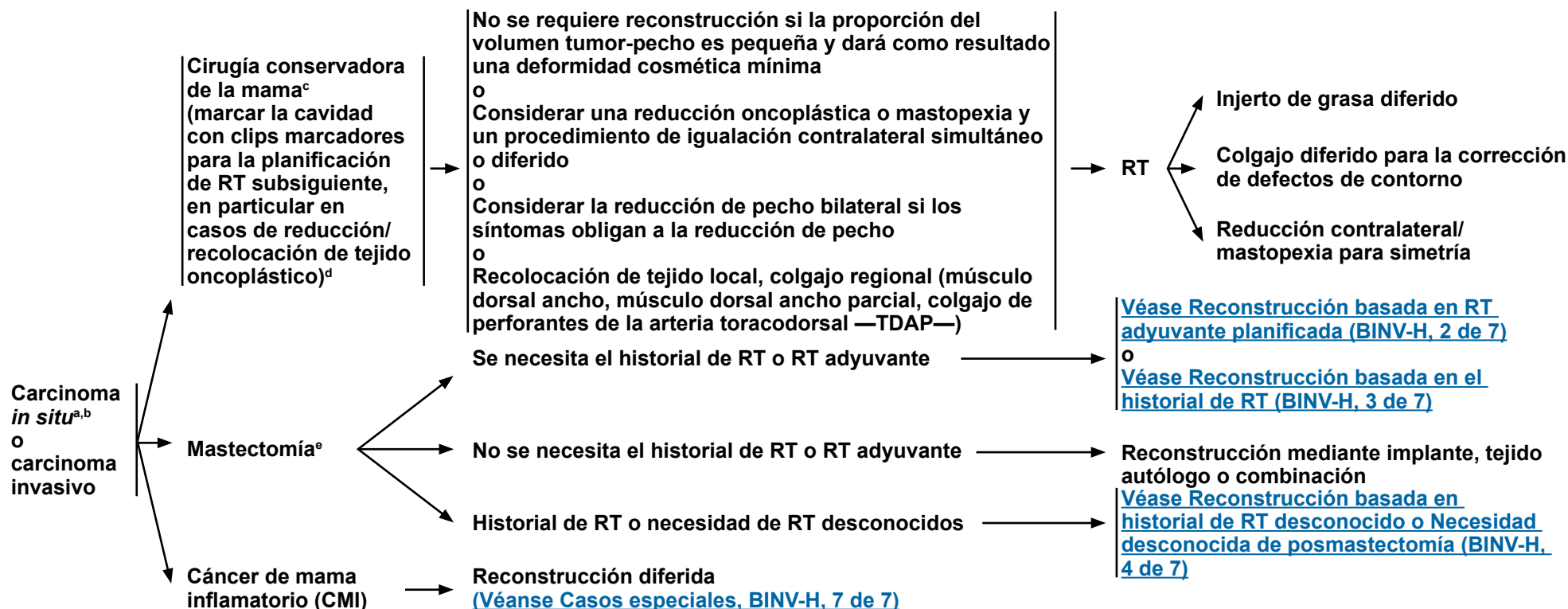
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS LA CIRUGÍA



^a Véanse los Principios generales de reconstrucción de la mama (BINV-H 5 de 7).

^b Véanse los Factores del paciente que afectan a la elección de la reconstrucción (BINV-H, 6 de 7).

^c Antes de la cirugía se llevará a cabo un estudio del probable resultado cosmético de la CCM. Las técnicas oncoplásticas de conservación de la mama ofrecen más opciones quirúrgicas de conservación de la mama en casos en que la resección produciría, con toda probabilidad, resultados cosméticos inaceptables. Estas técnicas oncoplásticas pueden reducir la necesidad de mastectomía y disminuir las probabilidades de requerir cirugía secundaria de reescisión, para minimizar la deformidad de la mama. Se informará a las pacientes del riesgo de márgenes positivos y de la posible necesidad de una cirugía secundaria, que podría consistir en una resección segmentaria o una mastectomía con o sin pérdida del pezón. Debe realizarse la orientación de la muestra de la reducción oncoplástica sistemática, así como la documentación operativa altamente específica en relación con la recolocación de tejidos. Será necesaria una mejor comunicación entre el equipo de oncología radioterápica y el equipo de cirugía reconstructiva para la localización de la sobreimpresión de la cavidad para la planificación del tratamiento de RT (Shah C, et al. Ann Surg Oncol 2018;25:2509-2511).

^d Considerar la reconstrucción de mastectomía parcial gradual (enfoques oncológicos) si el estado del margen preoperatorio no está claro (lobular, multifocal/céntrico).

^e Como ocurre con cualquier mastectomía, existe riesgo de recidiva del cáncer a nivel local y regional; de hecho, las pruebas apuntan a una posible equivalencia entre la mastectomía con preservación de piel o con preservación de la piel y del pezón y la mastectomía estándar en este sentido. La RT posmastectomía seguirá aplicándose en los casos tratados con mastectomía conservadora de piel siguiendo los mismos criterios de selección que para la mastectomía estándar.

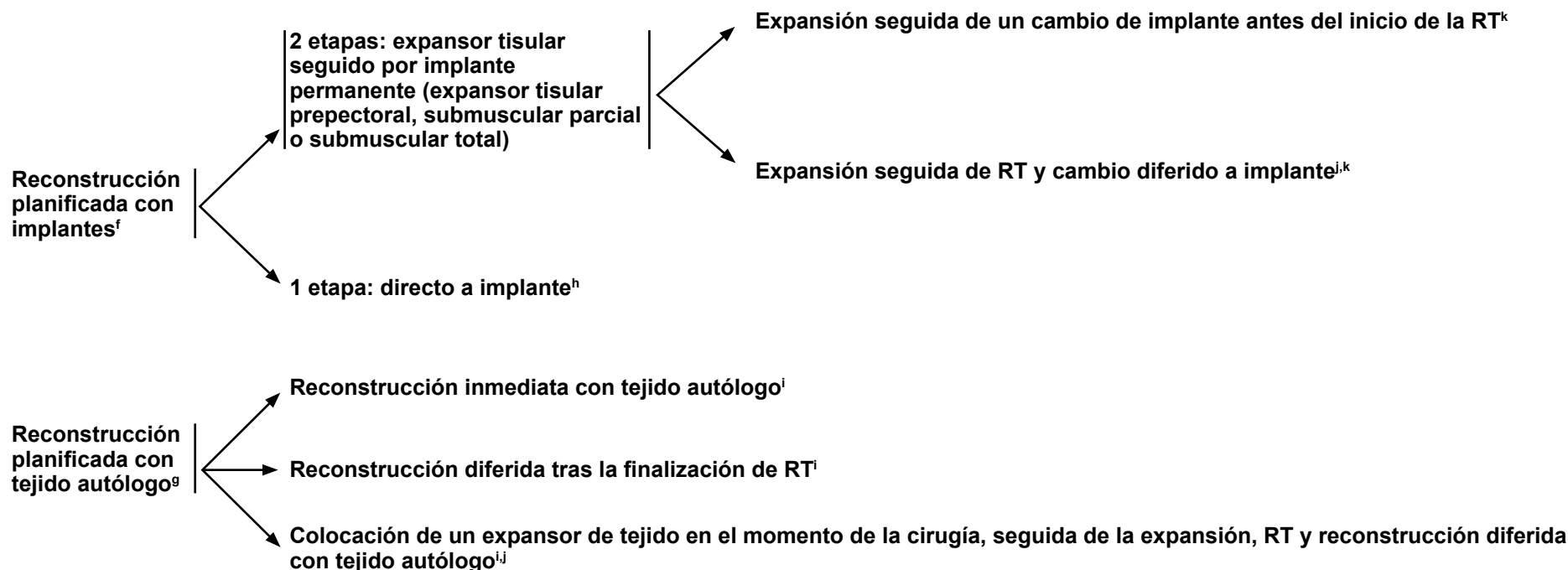
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS LA CIRUGÍA

RECONSTRUCCIÓN BASADA EN RT ADYUVANTE PLANIFICADA^{a,b}



^a Véanse los Principios generales de reconstrucción de la mama (BINV-H 5 de 7).

^b Véanse los Factores del paciente que afectan a la elección de la reconstrucción (BINV-H, 6 de 7).

^f En el contexto de la RT, aumentan de forma estadísticamente significativa el riesgo de contractura capsular, deformidad estética, mala colocación, exposición del implante, infección y reconstrucción fallida.

^g Las ubicaciones habituales para la donación de tejido autólogo incluyen el abdomen (es decir, DIEP, MS-TRAM, SIEA, TRAM libre, TRAM pediculado), la región glútea (es decir, SGAP, IGAP), el muslo (es decir, TUG, VUG, DUG, PAP) o la espalda (es decir, LD, TDAP).

^h Dependiendo del tamaño y la ptosis antes de la operación, el deseo de la paciente de una talla posoperatoria y la evaluación intraoperatoria de la calidad y perfusión de la piel y el tejido blando, teniendo en cuenta las contraindicaciones relacionadas con cada paciente en particular (p. ej., fumadora, obesidad) para los enfoques de etapa frente a los de dos etapas. Es posible que se produzcan problemas de cicatrización y se retrase el inicio de la RT.

ⁱ Considere retrasar la reconstrucción autóloga hasta que se complete la RT, puesto que aplicar RT a un colgajo puede causar pérdida de cósmesis y/o necrosis de la grasa.

^j Es posible que sea necesario consultar con oncología radioterápica para determinar si el volumen del expansor tisular contralateral afectará al plan de tratamiento de RT, puesto que algunos casos pueden requerir deflación contralateral. La consulta con oncología radioterápica también debería solicitarse en casos de cierre anticipado o margen profundo positivo, puesto que esto podría afectar a la posición óptima del expansor (prepectoral frente a subpectoral).

^k El cambio del expansor tisular por el implante debe programarse para evitar cualquier retraso en la RT adyuvante.

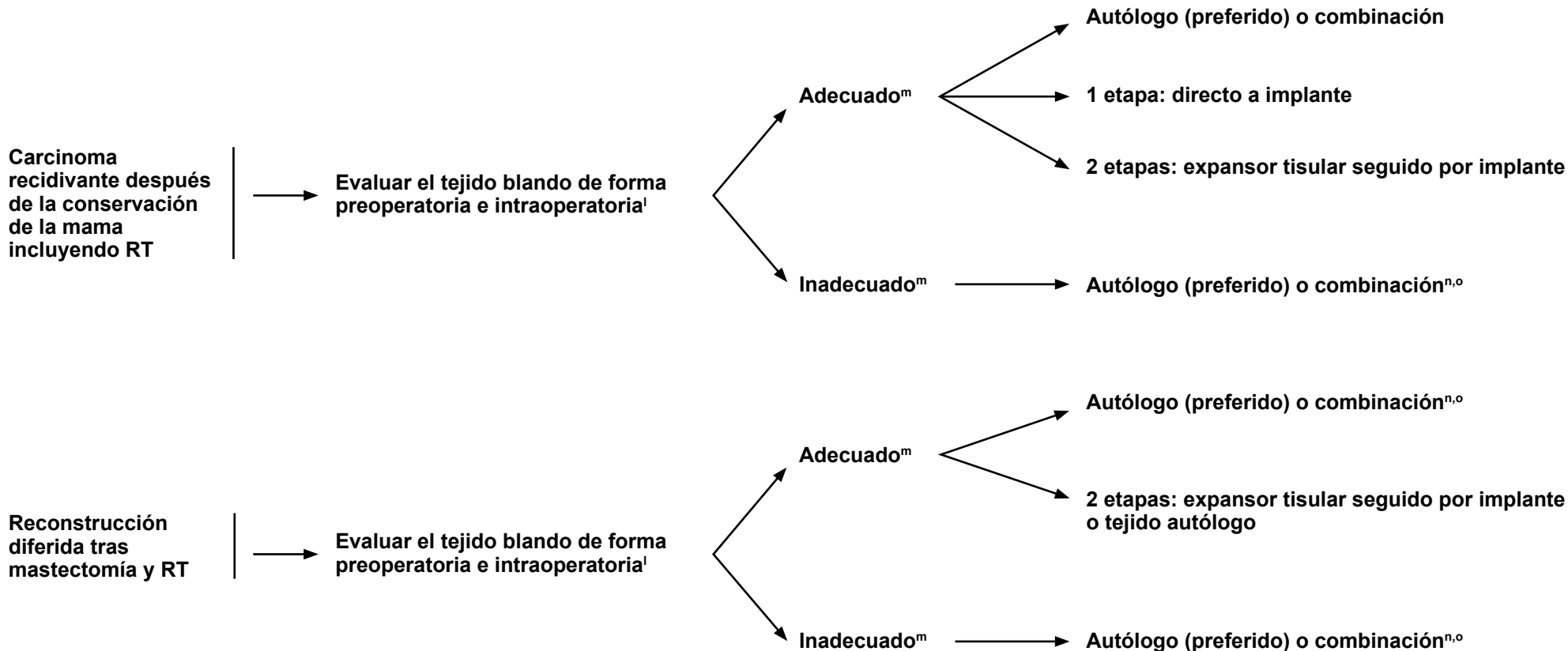
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS LA CIRUGÍA

RECONSTRUCCIÓN BASADA EN EL HISTORIAL DE RT^{a,b}



^a Véanse los Principios generales de reconstrucción de la mama (BINV-H 5 de 7).

^b Véanse los Factores del paciente que afectan a la elección de la reconstrucción (BINV-H, 6 de 7).

¹ La evaluación incluye la exploración clínica y también puede incluir tecnologías intraoperatorias para evaluar la perfusión.

^m En pacientes con historial de RT a la mama, la reconstrucción con implante comporta un riesgo notablemente elevado de contractura capsular, deformidad estética, mala colocación, exposición del implante, infección y reconstrucción fallida.

ⁿ La adición de colgajo dorsal a las prótesis en la paciente previamente irradiada reduce muchos de los efectos arriba indicados.

^º En la reconstrucción diferida para la paciente, suele haber tejido blando limitado incluso con la adición de un colgajo dorsal. Por tanto, puede que sea necesario colocar un colgajo dorsal + expansor de tejido si no es posible colocar un implante permanente bajo el colgajo dorsal.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

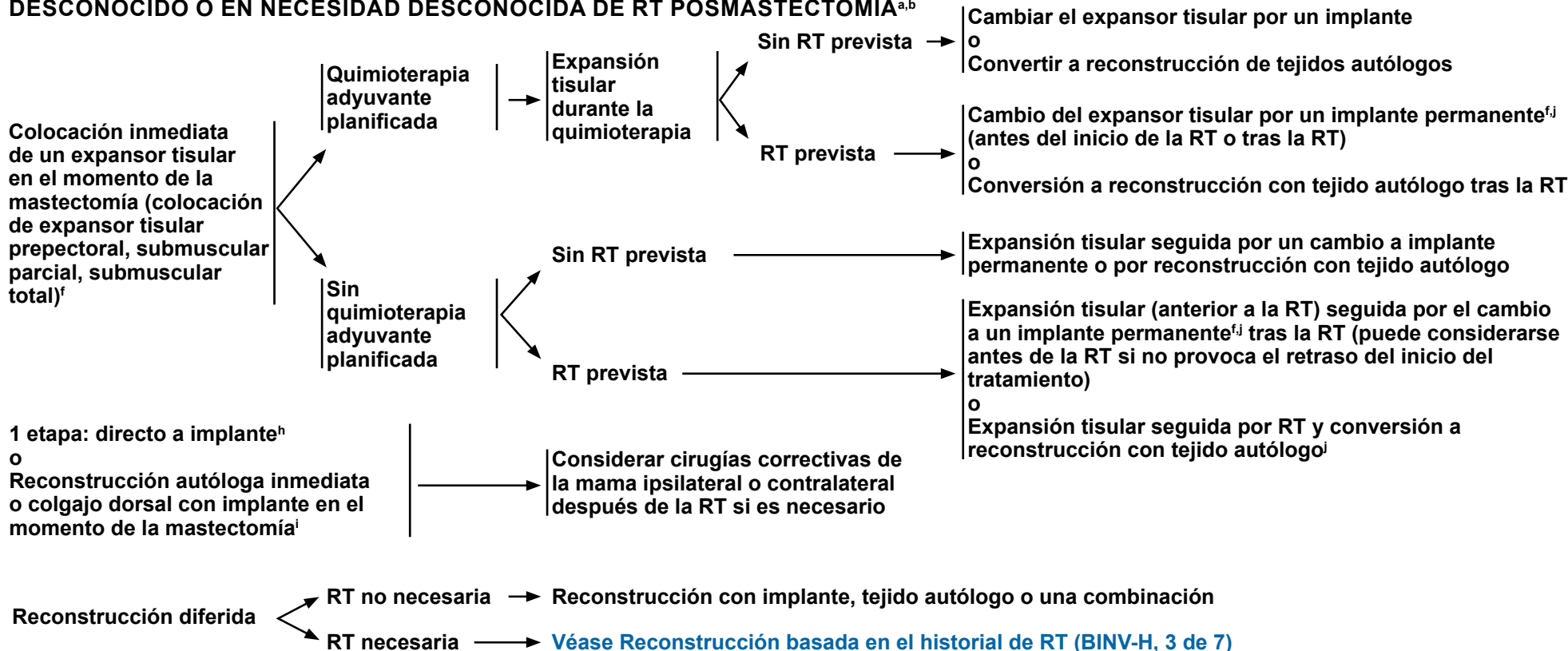
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS LA CIRUGÍA

RECONSTRUCCIÓN BASADA EN HISTORIAL DE RT INEXISTENTE O DESCONOCIDO O EN NECESIDAD DESCONOCIDA DE RT POSTMASTECTOMÍA^{a,b}



^a Véanse los Principios generales de reconstrucción de la mama (BINV-H 5 de 7).

^b Véanse los Factores del paciente que afectan a la elección de la reconstrucción (BINV-H, 6 de 7).

^f En el contexto de la RT, aumentan de forma estadísticamente significativa el riesgo de contractura capsular, deformidad estética, mala colocación, exposición del implante, infección y reconstrucción fallida.

^h Dependiendo del tamaño y la ptosis antes de la operación, el deseo de la paciente de una talla posoperatoria y la evaluación intraoperatoria de la calidad y perfusión de la piel y el tejido blando, teniendo en cuenta las contraindicaciones relacionadas con cada paciente en particular (p. ej., fumadora, obesidad) para los enfoques de etapa frente a los de dos etapas. Es posible que se produzcan problemas de cicatrización y se retrase el inicio de la RT.

ⁱ Considere retrasar la reconstrucción autóloga hasta que se complete la RT, puesto que aplicar RT a un colgajo puede causar pérdida de cósmesis y/o necrosis de la grasa.

^j Es posible que sea necesario consultar con oncología radioterápica para determinar si el volumen del expansor tisular contralateral afectará al plan de tratamiento de RT, puesto que algunos casos pueden requerir deflación contralateral. La consulta con oncología radioterápica también debería solicitarse en casos de cierre anticipado o margen profundo positivo, puesto que esto podría afectar a la posición óptima del expansor (prepectoral frente a subpectoral).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS LA CIRUGÍA

Principios generales de la reconstrucción de la mama

- La reconstrucción de la mama puede ser una opción para cualquier paciente que recibe tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama. Todas las pacientes que se sometan a tratamiento para este tipo de cáncer deben ser informadas de las opciones de reconstrucción de mama según su situación clínica concreta. Sin embargo, la reconstrucción de la mama nunca debe interferir con el tratamiento quirúrgico ni con el alcance quirúrgico que precise la enfermedad. La consulta y el tratamiento quirúrgico coordinados con un cirujano reconstructor se efectuarán en un plazo razonable. El proceso de reconstrucción de la mama no debe regir el momento o el alcance del tratamiento quirúrgico apropiado para esta enfermedad. La disponibilidad o la viabilidad de la reconstrucción mamaria no debe dar lugar a la demora o al rechazo de una intervención quirúrgica apropiada.
- Algunas pacientes pueden optar por no someterse a una reconstrucción después de la mastectomía. Debe ofrecerse la opción de someterse a una mastectomía solamente con cierre optimizado quirúrgicamente a todas las pacientes como parte de una discusión integral de las opciones reconstructivas. Es posible que para lograr el resultado óptimo en este escenario se requieran otros procedimientos aparte de la mastectomía inicial. [Véase BINV-H \(6 de 7\)](#) para conocer los factores de la paciente que influyen en la elección de la reconstrucción.
- La selección de la opción de reconstrucción elegida se basará en el estudio del tratamiento del cáncer, la constitución física de la paciente, la obesidad, los antecedentes de tabaquismo, las comorbilidades y las preocupaciones de la paciente. El tabaquismo y la obesidad (clase 2 y 3 según la OMS) aumentan el riesgo de complicaciones preoperatorias en todos los procedimientos de reconstrucción mamaria, ya sea con implante o con colgajo prostético o autólogo. Se debe advertir a las pacientes con estos factores de riesgo de que tienen mayor riesgo de complicaciones tras la reconstrucción de la mama, incluidas complicaciones en el área donante/hernias y bultos en la pared abdominal, cicatrización retrasada, necrosis de los colgajos de piel de la mastectomía, fallo total del colgajo (obesidad) y fallo del implante (fumadoras).
- La reconstrucción del pezón y la areola debería ofrecerse a las pacientes si el complejo areola-pezón se ha quitado como parte de su tratamiento contra el cáncer. Hay disponibles distintas técnicas para la reconstrucción del pezón. Es posible ofrecer a las pacientes un tatuaje en tres dimensiones (3D) como opción a la reconstrucción del complejo areola-pezón.
- Además, a las pacientes que no queden satisfechas con el resultado estético del tratamiento del cáncer de mama se les propondrá una consulta con cirugía reconstructiva.
- Las pacientes con mutaciones genéticas que aumenten el riesgo de cáncer de mama pueden optar por someterse a mastectomías bilaterales profilácticas con reconstrucción. La reconstrucción puede realizarse con prótesis, tejido autólogo o una combinación de implante con tejido autólogo.
- La mastectomía conservadora de piel debe ser realizada por un equipo experimentado de cirujanos de mama que trabaje de manera coordinada y multidisciplinaria para seleccionar correctamente a las pacientes candidatas a la mastectomía conservadora de piel, determinar la secuencia óptima de los procedimientos de reconstrucción en relación con las terapias adyuvantes y realizar una resección que logre los márgenes quirúrgicos apropiados.
- Es posible que sea necesaria una cirugía correctiva después de la reconstrucción de la mama. Esto puede incluir procedimientos como el injerto de grasa, mastopexia, lipectomía por escisión directa/asistida mediante succión, procedimientos contralaterales (en casos de reconstrucción unilateral) y otros. Antes de la reconstrucción, debe informarse a las pacientes de que es posible que sea necesaria una cirugía correctiva.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Continuación](#)



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS LA CIRUGÍA

Factores que influyen en la reconstrucción de la mama

- La reconstrucción de la mama es opcional y las pacientes pueden elegir no someterse a ella. Cada paciente individual se presenta antes de la operación con una variedad de factores que podrían afectar a la elección de la reconstrucción, el riesgo de complicaciones, la morbilidad del área donante y el resultado estético. Para elegir el método de reconstrucción óptimo deben tenerse en cuenta cada uno de estos factores, junto con el deseo de la paciente.
- Deseo de la paciente
 - Es posible que la paciente prefiera en gran medida una forma de reconstrucción tras haberle dado todas las opciones. La reconstrucción de la mama debería ser una decisión compartida.
- Enfermedades concomitantes
 - En algunas pacientes, las enfermedades médicas pueden impedir procedimientos reconstructivos más largos, como la reconstrucción con tejido autólogo.
 - La selección del método de reconstrucción elegido debe tener en cuenta las comorbilidades de la paciente.
 - La diabetes mal controlada es un factor de riesgo para complicaciones posoperatorias, tanto en reconstrucción con implante como con tejido autólogo.
 - Se debe comprobar si las pacientes tienen trombofilia o antecedentes familiares de trombofilia. La trombofilia puede ocasionar un fallo reconstructivo de la reconstrucción microquirúrgica o tromboembolismos.
- Consumo de tabaco
 - Fumar se ha asociado con un mayor riesgo de cicatrización retrasada de las heridas, necrosis del colgajo para la mastectomía, necrosis del complejo areola-pezones en el contexto de mastectomía conservadora del pezón, infección y fallo de la reconstrucción con implantes. En la reconstrucción con colgajo libre, fumar aumenta el riesgo de complicaciones en el área donante. Debe alentar a las pacientes a que dejen de fumar antes de la reconstrucción.
 - No se ha demostrado de forma definitiva que fumar aumente el riesgo de trombosis microvascular en la reconstrucción de la mama con colgajo libre.
- Tamaño/forma de la mama
 - Si la paciente presenta una macromastia o ptosis significativa, es posible considerar una mastectomía reductora ya sea con reconstrucción con implante o con tejido autólogo, o bien técnicas de reducción oncoplástica.
 - Las limitaciones de volumen de los implantes pueden impedir una reconstrucción aceptable en pacientes con macromastia en caso de que preservar el volumen sea una prioridad.
- IMC
 - Las pacientes con un IMC notablemente elevado pueden presentar mayor riesgo de complicaciones infecciosas y seromas, así como complicaciones en el área donante para reconstrucción autóloga, incluido un retraso en la cicatrización y la formación de hernias. Es posible realizar una reconstrucción inmediata, pero puede considerarse la reconstrucción diferida si la paciente está motivada para perder peso. Es posible considerar técnicas de reducción oncoplástica si la mama es grande/ptótica.
- Linfoma anaplásico de células grandes asociado al implante mamario (BIA-LACG)
 - Existe una asociación entre ciertos tipos de implantes mamarios con textura y BIA-LACG. El riesgo parece variar según el método de texturizado. Las pacientes con una historia pasada o actual con implantes texturizados deben realizar un seguimiento con su cirujano reconstructivo.
[Véanse NCCN Guidelines para linfomas de linfocitos T.](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Continuación](#)



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA TRAS LA CIRUGÍA

Casos especiales

• Mastectomía conservadora del pezón

- ▶ Históricamente, el complejo areola-pezón se ha sacrificado en la mastectomía conservadora de piel para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, los procedimientos de conservación del complejo areola-pezón pueden ser una opción en pacientes con cáncer cuidadosamente seleccionados por equipos multidisciplinarios experimentados. Los datos retrospectivos respaldan los procedimientos de conservación del complejo areola-pezón en cáncer de mama en estadio precoz, CDIS, procedimientos de reducción del riesgo y en algunos cánceres invasivos localmente avanzados (es decir, con respuesta clínica completa a la quimioterapia preoperatoria y cuyo pezón no esté afectado por el cáncer). La preservación del pezón está contraindicada cuando las pruebas clínicas preoperatorias o radiográficas muestren afectación del pezón, incluyendo la enfermedad de Paget, secreción del pezón con sangre asociada a malignidad, CMI y/o hallazgos en las pruebas de imagen que sugieran afectación maligna del pezón o de los tejidos subareolares. Es obligatorio analizar el margen del pezón, y debería definirse con claridad. El tamaño, la forma y la posición del pezón antes de la operación también deben tenerse en cuenta para la decisión de realizar una mastectomía conservadora del complejo areola-pezón. Las pacientes con volumen mamario entre bajo y moderado y con buena posición de pezón son candidatas ideales. En pacientes con mamas grandes o notablemente ptóticas, las mastectomías conservadoras del complejo areola-pezón pueden ofrecerse en casos seleccionados utilizando varios patrones de reducción o técnicas de retraso para aumentar la perfusión del complejo areola-pezón, tanto de forma inmediata como diferida, siempre y cuando no retrase la atención oncológica. La evaluación intraoperatoria de la perfusión del complejo areola-pezón también debe guiar la decisión de preservarlo o quitarlo.
- ▶ Debe explicarse a las pacientes el riesgo de retraso de la cicatrización, necrosis del pezón, pérdida de pigmentación, pérdida de sensación, pérdida de proyección y necesidad de extirpación subsiguiente del complejo areola-pezón.

• Cáncer de mama inflamatorio

- ▶ La reconstrucción diferida después de la mastectomía para el CMI sigue siendo el estándar clínico por varias razones. La necesidad de resecar la piel implicada anula el beneficio de la mastectomía conservadora de piel para la reconstrucción inmediata, y las altas tasas de recidiva local y a distancia obligan a una irradiación ganglionar regional exhaustiva temprana que sería técnicamente más problemática o estaría sujeta a retrasos tras la reconstrucción inmediata.
- ▶ Los avances en la terapia multimodal han mejorado la supervivencia a los 5 años en pacientes con CMI, lo que justifica que los estudios clínicos investiguen si la reconstrucción inmediata podría ser apropiada para ciertas pacientes con CMI, pero ni los resultados ni las características clínicas para predecir dichos resultados se conocen en este momento.
- ▶ En caso de que ocurra la inusual circunstancia clínica de que el alcance de la escisión de la piel en el momento de la mastectomía impida el cierre primario o local, es necesario reconstruir el defecto de la pared torácica, y es posible lograr una reconstrucción concomitante inmediata.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA

Optimizar la aplicación del tratamiento individual

- Es importante individualizar la planificación y la aplicación de la RT.
 - ▶ Se recomienda planificar el tratamiento basándose en una TC 3D para definir los volúmenes objetivo y los órganos adyacentes en riesgo.
 - ▶ La radioterapia a la pared torácica y a las regiones ganglionares se administra generalmente con fotones ± electrones de energía única o mixta.
 - ▶ Se puede mejorar la homogeneidad de la dosis objetivo y la preservación de los tejidos normales con la ayuda de compensadores tales como cuñas, planificación anticipada mediante segmentos y RT de intensidad modulada (RTIM).
 - ▶ Se pueden utilizar otras técnicas como las de control respiratorio (contención de la respiración con inspiración profunda) y colocarse en posición prona y también pueden utilizarse bloqueos cardíacos para tratar de reducir aún más la dosis recibida por el corazón, el pulmón y por el tejido normal adyacente.
 - ▶ La coherencia de la configuración del tratamiento se comprobará mediante pruebas de imagen semanales. Cuando se utilizan ciertas técnicas (por ejemplo, mama en prono), puede ser apropiado aumentar la frecuencia de las pruebas de imagen. No se recomienda realizar pruebas de imagen diarias estándar.
 - ▶ Para tratar los ganglios mamarios internos, deben usarse histogramas dosis-volumen (DVH) para evaluar las limitaciones de la dosis, las dosis a tejidos normales (corazón, pulmón) y los volúmenes objetivo planificados (PTV).
- Lo habitual es que la RT siga a la quimioterapia cuando ésta esté indicada.

Radioterapia en toda la mama

- El objetivo es el tejido mamario en riesgo.
- Dosificación de RT:
 - ▶ Se debe administrar a la mama completa una dosis hipofraccionada de 40–42,5 Gy en 15–16 fracciones; en casos seleccionados puede valorarse administrar 45–50,4 Gy en 25–28 fracciones.
 - ▶ En pacientes con mayor riesgo de recidiva se recomienda la dosis de sobreimpresión al lecho tumoral. Las dosis de sobreimpresión típicas son de 10–16 Gy en 4–8 fracciones.
- El tratamiento de sobreimpresión de la cavidad de la lumpectomía puede conseguirse usando campos de electrones directos, fotones o braquiterapia.
- La RTTM ultra-hipofraccionada de 28,5 Gy administrada en 5 fracciones (una vez por semana) se puede considerar en pacientes seleccionadas de >50 años después de CCM con tumores pTis/T1/T2/N0, aunque se desconoce el fraccionamiento óptimo para la administración de sobreimpresión en este tratamiento.^{a,b}
- Cuando se aplica este tratamiento, es esencial la planificación 3D para minimizar la inhomogeneidad y la exposición del corazón y el pulmón.

^a Alternativamente, se puede considerar la administración de 26 Gy en 5 fracciones diarias a lo largo de una semana, aunque aún no se dispone de datos más allá de los 5 años sobre recidiva local o toxicidad para este tratamiento. [Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.]

^b Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2020;38:3261-3272.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA

Radiación a la pared torácica (con reconstrucción de la mama)

- El objetivo abarca la pared torácica ipsilateral, la cicatriz de la mastectomía y los sitios de drenaje si está indicado.
 - Dependiendo de si la paciente se ha sometido a una reconstrucción mamaria o no, se pueden valorar varias técnicas que empleen fotones o electrones.
 - Se valorará especialmente el uso de bolus para garantizar una dosis a la piel sea adecuada, particularmente en el caso del CMI.
- Dosificación de RT:
 - ◊ La dosis es de 45-50,4 Gy en 25-28 fracciones a la pared torácica ± sobreimpresión de cicatrices, a 1,8-2 Gy por fracción, hasta una dosis total de aproximadamente 60-66 Gy.
- La sobreimpresión de las cicatrices de la pared torácica puede administrarse con o sin bolus utilizando electrones o fotones.

Irradiación ganglionar regional

- Para los ganglios paraclaviculares y axilares, la profundidad prescrita varía según la anatomía de la paciente.
- Se deben contornear los ganglios regionales cuando se valora RT ganglionar regional. Consultar las directrices sobre el contorno en los atlas de mama.^{c,d}
- Dosificación de RT:
 - La dosis es de 45-50,4 Gy en 25-28 fracciones a las regiones ganglionares.
 - Puede administrarse una RT de sobreimpresión suplementaria a los ganglios linfáticos agrandados o muy afectados (p. ej. ganglios mamarios internos o claviculares) que no se abordaron quirúrgicamente.

RT con terapia sistémica preoperatoria o adyuvante

- En pacientes tratadas con terapia sistémica preoperatoria, la RT adyuvante se basa en el estadio más elevado de la enfermedad (en cuanto a estadio clínico, estadio patológico, características del tumor) en el momento del diagnóstico (antes de la terapia sistémica preoperatoria) y en los resultados patológicos después de la terapia sistémica preoperatoria.
- Secuencia de RT con terapia sistémica:
 - ◊ Lo habitual es que la RT siga a la quimioterapia cuando ésta esté indicada. Sin embargo,
 - es posible administrar CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo) y RT en forma simultánea o administrar primero CMF.
 - La capecitabina debe administrarse después de completar la RT.
 - El olaparib debe administrarse después de completar la RT.
 - ◊ Los datos disponibles apoyan la viabilidad de la terapia endocrina secuencial o concurrente con la RT. Debido a los efectos secundarios de la composición, puede ser preferible iniciar la terapia endocrina una vez que se complete la RT.
 - ◊ Se puede administrar terapia adyuvante dirigida a HER2 ± terapia endocrina en forma simultánea con la RT.

^c Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015;114:3-10.

^d Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:257-265.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA

Irradiación parcial acelerada de la mama (IPAM)

- Estudios de IPAM sugieren que las tasas de control local en pacientes seleccionadas de bajo riesgo con cáncer de mama en estadio precoz son comparables a las tratadas con RTTM estándar. No obstante, en comparación con la RTTM estándar, varios estudios revelan que los resultados cosméticos de los métodos de administración con haz externo de la IPAM son inferiores. El seguimiento es limitado y actualmente hay estudios en marcha.
 - ▶ Se anima a las pacientes a participar en ensayos clínicos.
 - ▶ El grupo de expertos de NCCN acepta la versión actualizada de 2016 de la declaración de consenso de la guía IPAM de la ASTRO, que ahora define la edad de las pacientes ≥ 50 para ser considerada “apta” para la IPAM si:
 - ◊ Carcinoma ductal invasivo con un tamaño ≤ 2 cm (pT1) con anchos de márgenes negativos ≥ 2 mm, sin LVI, RE positivo y *BRCA* negativo; o
 - ◊ CDIS detectado de grado nuclear bajo o intermedio con un tamaño $\leq 2,5$ cm con anchos de márgenes negativos de ≥ 3 mm.
- Dosificación de RT

Pauta terapéutica	Método	Referencia
30 Gy/5 fracciones día por medio (preferido)	RT con haz externo (RTHE) ^e	Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. <i>Eur J Cancer</i> 2015;51:451-463. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2020;38:4175-4183.
40 Gy/15 fracciones	RHTE	Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2017;390:1048-1060.
34 Gy/10 fracciones BID	Globo/ intersticial	Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after BCS for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. <i>Lancet</i> 2019;394:2155-2164.
38,5 Gy/10 fracciones BID	RHTE	Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2019;394:2165-2172.

^e RTIM indicada por protocolo.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES (SEXO ASIGNADO AL NACER)

Las recomendaciones de NCCN se han desarrollado para incluir a personas de todas las identidades sexuales y de género en la mayor medida posible. En esta página, los términos hombres y mujeres se refieren al sexo asignado al nacer.

- Pocos hombres han sido incluidos en ensayos de cáncer de mama.¹ Por tanto, las recomendaciones relativas al tratamiento de esta enfermedad en hombres suelen basarse en los resultados de los ensayos clínicos centrados en mujeres.
- Aunque existen diferencias biológicas y clínicas entre el cáncer de mama en hombres y mujeres, el tratamiento en hombres es similar, en términos generales, al tratamiento en mujeres, con las siguientes consideraciones especiales para pacientes masculinos:²
 - ▶ **Genética:** El grupo de expertos de NCCN recomienda valorar la realización de pruebas genéticas a todos los hombres con cáncer de mama ([véanse NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#)).
 - ▶ **Cirugía de mama:** Históricamente, los hombres aquejados de cáncer de mama han sido sometidos a más mastectomías que a cirugías conservadoras de la mama. Sin embargo, cada vez es más habitual instaurar tratamientos de conservación de la mama en los hombres y los nuevos datos indican que la conservación de la mama en los hombres aporta resultados equivalentes a la mastectomía y que es segura y factible. Las decisiones sobre si optar por cirugía conservadora de mama o por la mastectomía en hombres deben adoptarse de acuerdo con criterios similares a los de las mujeres.²⁻⁹
 - ▶ **Cirugía de ganglios linfáticos axilares:** Al igual que en las mujeres, en hombres con cáncer de mama con axila con ganglios clínicamente negativos, la técnica indicada es la BGLC.^{2,4}
 - ▶ **RT:** Las indicaciones de radiación tras la cirugía mamaria en hombres con cáncer de mama son las mismas que en las mujeres con cáncer de mama.^{2,5,10,11}
 - ▶ **Uso de pruebas moleculares:** Se dispone de escasos datos sobre el uso de pruebas moleculares para valorar el pronóstico y predecir el beneficio de la quimioterapia en hombres con cáncer de mama.² Los datos disponibles sugieren que la puntuación de recidiva basada en el ensayo de 21 genes proporciona información útil para avanzar el pronóstico de hombres con cáncer de mama.^{12,13}
 - ▶ **Terapia sistémica preoperatoria/adyuvante:** La quimioterapia con o sin terapia dirigida a HER2 se debe recomendar para hombres con cáncer de mama siguiendo las mismas pautas que se aplican a las mujeres con esta enfermedad.² Las opciones de terapia endocrina adyuvante para hombres con cáncer de mama incluyen tamoxifeno durante 5-10 años o, si está contraindicado, un análogo de la GnRH más un inhibidor de la aromatasa. En los hombres, el tratamiento adyuvante de agente único con un inhibidor de la aromatasa se asocia a resultados peores que solo con tamoxifeno, posiblemente debido a la inadecuada supresión del estradiol, por lo que no se recomienda.^{2,14-17}
 - ▶ **Seguimiento tras el tratamiento de la enfermedad en estadio precoz:** Hay datos limitados solamente para apoyar el cribado para la detección de cáncer en hombres.² El grupo de expertos de NCCN recomienda examinar la densidad ósea al inicio y cada 2 años en hombres con cáncer de mama que reciben una terapia adyuvante con análogo a la GnRH. Si la densidad ósea es baja se instaurará el tratamiento marcado por las directrices estándar.¹⁸
 - ▶ **Terapia sistémica para enfermedad avanzada:** El tratamiento del cáncer de mama avanzado en hombres es similar al de las mujeres; sin embargo, cuando se utilicen inhibidores de la aromatasa es preferible administrar simultáneamente un análogo de la GnRH.² Los datos disponibles sugieren que el agente único fulvestrant tiene una eficacia similar en hombres y en mujeres.¹⁹ Agentes de más reciente aparición, como los inhibidores CDK4/6 en combinación con inhibidores de la aromatasa o con fulvestrant, los inhibidores mTOR y los inhibidores *PIK3CA*, no se han evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos realizados en hombres con cáncer de mama. Sin embargo, los datos reales disponibles sugieren perfiles de eficacia y seguridad comparables y es razonable recomendar estos agentes a los hombres basándonos en la extrapolación de los datos de estudios realizados en su mayor parte a mujeres con cáncer de mama avanzado. Las indicaciones y recomendaciones relativas a la quimioterapia, la terapia dirigida a HER2, la inmunoterapia y los inhibidores de la PARP para el cáncer de mama avanzado en hombres son similares a las del cáncer de mama avanzado en mujeres.¹

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Referencias](#)



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES (SEXO ASIGNADO AL NACER)

REFERENCIAS

- ¹ Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. JNCI Cancer Spectr 2018;2:pk018.
- ² Gao Y, Goldberg JE, Young TK, et al. Breast cancer screening in high-risk men: A 12-year longitudinal observational study of male breast imaging utilization and outcomes. Radiology 2019;293:282-291.
- ³ Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol 2018;29:405-417.
- ⁴ Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. Ann Surg Oncol 2013;20:1545-1550.
- ⁵ Bateni SB, Davidson AJ, Arora M, et al. Is breast-conserving therapy appropriate for male breast cancer patients? A National Cancer Database analysis. Ann Surg Oncol 2019;26:2144-2153.
- ⁶ Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? Clin Breast Cancer 2016;16:101-104.
- ⁷ Leone J, Zwenger AO, Leone BA, et al. Overall survival of men and women with breast cancer according to tumor subtype: A population-based study. Am J Clin Oncol 2019;42:215-220.
- ⁸ Elmi M, Sequeira S, Azin A, et al. Evolving surgical treatment decisions for male breast cancer: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. Breast Cancer Res Treat 2018;171:427-434.
- ⁹ Fields EC, DeWitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States: a surveillance, epidemiology and end results analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:747-752.
- ¹⁰ Flynn LW, Park J, Patil SM, et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. J Am Coll Surg 2008;206:616-621.
- ¹¹ Jardel P, Vignot S, Cutuli B, et al. Should adjuvant radiation therapy be systematically proposed for male breast cancer? A systematic review. Anticancer research. 2018;38:23-31.
- ¹² Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. J Clin Oncol 2018;36:1396-1404.
- ¹³ Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, et al. The 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. Oncology 2014;87:1-6.
- ¹⁴ Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3027-3035.
- ¹⁵ Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2370-2377.
- ¹⁶ Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013;137:465-4670.
- ¹⁷ Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. Cancer 2010;116:3558-3568.
- ¹⁸ Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. J Natl Compr Canc Netw 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.
- ¹⁹ Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: a case series. Ann Oncol 2013;24:265-266.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

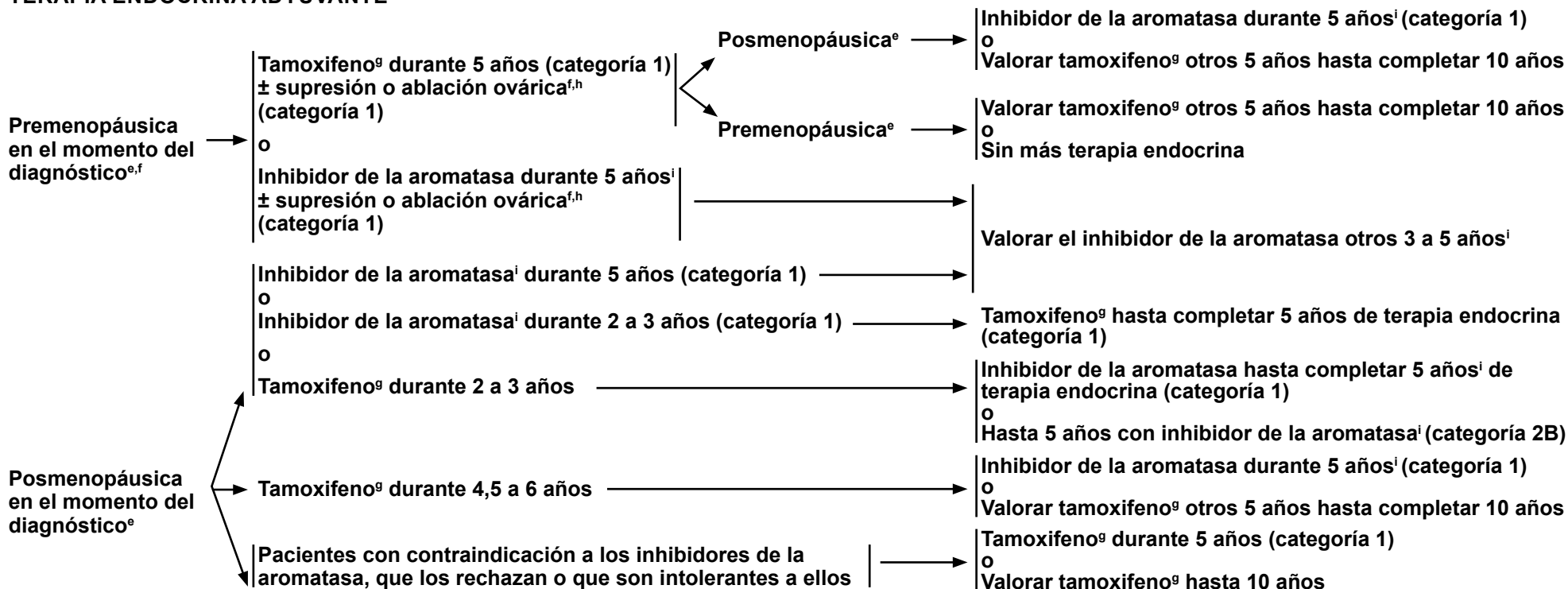
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA ENDOCRINA ADYUVANTE^{a,b,c,d}



^a Si la paciente no es posmenopáusica, se recomienda un estudio secuencial de su estado hormonal para valorar un agente endocrino alternativo.

^b Se recomienda la evaluación inicial de la densidad ósea para pacientes que reciben un inhibidor de aromatasa que están en riesgo de osteoporosis (p. ej. edad >65, antecedentes familiares, tratamiento crónico con esteroides).

^c La administración de bifosfonato (oral/IV) o denosumab es aceptable para mantener o aumentar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas en pacientes posmenopáusicas (natural o inducida) que reciben terapia con inhibidores de la aromatasa.

^d En pacientes con cáncer de mama de alto riesgo RH positivo/HER2 negativo (es decir, aquellos con ≥4 ganglios linfáticos positivos o 1 a 3 ganglios linfáticos positivos con uno o más de los siguientes: Enfermedad de grado 3, tamaño del tumor ≥5 cm o una puntuación Ki-67 ≥20 %) se pueden considerar 2 años de abemaciclib adyuvante en combinación con terapia endocrina.

^e Véase Definición de menopausia (BINV-O).

^f Las pruebas sugieren que los beneficios logrados con la ablación ovárica, quirúrgica o por radiación, en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH positivo es similar a la lograda con solo CMF.

^g Algunos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), como la fluoxetina y la paroxetina, reducen la formación de endoxifeno, tamoxifeno 4-OH y metabolitos activos del tamoxifeno, por lo que pueden restarle eficacia. Se recomienda precaución al administrar estos medicamentos junto con el tamoxifeno. No obstante, parece que el IRSN (citalopram y venlafaxina) tiene un efecto mínimo en el metabolismo del tamoxifeno. Actualmente, y a la luz de los datos actuales, el grupo de expertos recomienda que no se realicen pruebas del gen CYP2D6 a pacientes a las que se plantee tratar con tamoxifeno.

^h Es imprescindible mantener una discusión equilibrada sobre los riesgos y beneficios asociados a la terapia de supresión ovárica. Basándose en los resultados de los ensayos clínicos SOFT y TEXT, se valorará el uso de un inhibidor de la aromatasa o de tamoxifeno durante 5 años más supresión ovárica para las pacientes premenopáusicas con mayor riesgo de recidiva (edad joven, tumor de alto grado, afectación de ganglios linfáticos). La administración conjunta de inhibidores intensos del CYP2D6 se realizará con precaución.

ⁱ Los tres inhibidores selectivos de la aromatasa (es decir, anastrozol, letrozol y exemestano) han mostrado perfiles de eficacia y toxicidad antitumoral similares en estudios aleatorizados en contextos adyuvantes y preoperatorios. La duración óptima de los inhibidores de la aromatasa en la terapia adyuvante es incierta. Los pacientes con compromiso de ganglios linfáticos pueden beneficiarse de una duración prolongada del inhibidor de la aromatasa (7,5 a 10 años en total).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE^a

HER2 negativo ^b	
Pautas terapéuticas de elección: <ul style="list-style-type: none"> • AC (doxorubicina/ciclofosfamida) de dosis densa seguido de paclitaxel cada 2 semanas^c • AC (doxorubicina/ciclofosfamida) de dosis densa seguido de paclitaxel semanal^c • TC (docetaxel y ciclofosfamida) • Olaparib, si hay mutaciones de <i>BRCA1/2</i> en la línea germinal^{d,e} • Cáncer de mama triple negativo (CMTN) de alto riesgo^f: Pembrolizumab preoperatorio + carboplatino + paclitaxel, seguidos de pembrolizumab preoperatorio + ciclofosfamida + doxorubicina o epirubicina, seguidos de pembrolizumab adyuvante • En caso de CMTN y enfermedad residual después del tratamiento preoperatorio con quimioterapia basada en taxanos, alquilantes y antraciclinas: ^g capecitabina 	
Útil en determinadas circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> • AC (doxorubicina/ciclofosfamida) de dosis densa • AC (doxorubicina/ciclofosfamida) cada 3 semanas (categoría 2B) • CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo) • AC seguido de paclitaxel semanal^c • Capecitabina (terapia de mantenimiento para CMTN después de la quimioterapia adyuvante) 	Otras pautas terapéuticas recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> • AC seguido de docetaxel cada 3 semanas^c • EC (epirubicina/ciclofosfamida) • TAC (docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida) • Pacientes seleccionados con CMTN:^g <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel + carboplatino^g (varias frecuencias de administración) ▶ Docetaxel + carboplatino^g (solo en el entorno preoperatorio)

[Véase Consideraciones adicionales para quienes reciben terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L, 3 de 9\)](#)

^a Los taxanos alternativos (es decir, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina) pueden sustituirse para pacientes seleccionados en caso de necesidad médica (p. ej. reacción de hipersensibilidad). Si se sustituye por paclitaxel o docetaxel semanal, la dosis semanal de paclitaxel unido a albúmina no debe superar los 125 mg/m².

^b Las pautas citadas en la tabla para la enfermedad HER2 negativa son todas de categoría 1 (salvo que se indique otra cosa) cuando se utilizan en contexto adyuvante.

^c Sería aceptable cambiar el orden de administración a taxano (con o sin terapia dirigida a HER2) seguida de AC.

^d Considerar la incorporación de olaparib adyuvante durante 1 año para aquellos con mutaciones de *BRCA1/2* en la línea germinal y:

- CMTN, si 1) la enfermedad está en un estadio \geq pT2 o \geq pN1 después de una quimioterapia adyuvante, o si 2) hay una enfermedad residual después de una quimioterapia preoperatoria.
- Tumores RH positivos/HER2 negativos, si 1) hay \geq 4 ganglios linfáticos positivos después de la quimioterapia adyuvante (categoría 2A), o si 2) hay una enfermedad residual después de una quimioterapia preoperatoria y un puntaje de estadio clínico, estadio patológico, estado de receptores de estrógenos y grado del tumor (CPS+EG) \geq 3 (categoría 2A).

El olaparib adyuvante puede usarse simultáneamente con la terapia endocrina.

^e Las pacientes en el ensayo OlympiA no recibieron capecitabina, por lo que no hay datos sobre la secuenciación ni para orientar en cuanto a la selección de uno u otro agente.

^f Los criterios de alto riesgo incluyen el CMTN en estadios II-III. El uso de pembrolizumab adyuvante (categoría 2A) puede ser personalizado.

^g La inclusión de agentes de platino como quimioterapia neoadyuvante del CMTN sigue siendo controvertida. Varios estudios han demostrado una mejora de las tasas de RCp con la incorporación de platino. Sin embargo, aún se desconocen los resultados a largo plazo. No se recomienda el uso habitual de agentes de platino como parte de la terapia neoadyuvante del CMTN en la mayoría de las pacientes (incluidas las portadoras de la mutación *BRCA*), pero puede valorarse en pacientes seleccionadas (como aquellas en las que es necesario alcanzar mejor control local). No se recomienda el uso de agentes de platino en el contexto adyuvante. Si se incluyen agentes de platino en una pauta basada en antraciclinas, no está establecida la secuencia óptima de quimioterapia y la elección del agente de taxano.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE^a

HER2 positiva	
Pautas terapéuticas de elección: <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel + trastuzumab^h • TCH (docetaxel/carboplatino/trastuzumabⁱ) • TCHP (docetaxel/carboplatino/trastuzumab/pertuzumab^k) • En caso de enfermedad residual después del tratamiento preoperatorio o ausencia de tratamiento preoperatorio: Completar hasta un año de terapia dirigida a HER2 con trastuzumabⁱ (categoría 1) ± pertuzumab. • En caso de enfermedad residual después del tratamiento preoperatorio: Solo ado-trastuzumab-emtansina (categoría 1). Si se suspende el tratamiento con ado-trastuzumab-emtansina por toxicidad, se administrará trastuzumab (categoría 1) ± pertuzumab hasta completar un año de terapia^{i,j} 	
Útil en determinadas circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumabⁱ • AC seguido de T^c + trastuzumabⁱ (doxorubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel más trastuzumab, varias frecuencias de administración) • AC seguido de T^c + trastuzumab + pertuzumabⁱ (doxorubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel más trastuzumab más pertuzumab, varias frecuencias de administración) • Neratinibⁱ (solo en contexto adyuvante) • Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumabⁱ • Ado-trastuzumab emtansina (TDM-1) (solo en contexto adyuvante) 	Otras pautas terapéuticas recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> • AC seguido de docetaxel^c + trastuzumabⁱ (doxorubicina/ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab) • AC seguido de docetaxel^c + trastuzumab + pertuzumabⁱ (doxorubicina/ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab)

[Véase Consideraciones adicionales para quienes reciben terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L, 3 de 9\)](#)

^a Los taxanos alternativos (es decir, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina) pueden sustituirse para pacientes seleccionados en caso de necesidad médica (p. ej. reacción de hipersensibilidad). Si se sustituye por paclitaxel o docetaxel semanal, la dosis semanal de paclitaxel unido a albúmina no debe superar los 125 mg/m².

^c Sería aceptable cambiar el orden de administración a taxano (con o sin terapia dirigida a HER2) seguida de AC.

^h El paclitaxel + trastuzumab es valorable en pacientes con enfermedades T1,N0,M0 HER2 positiva de bajo riesgo, en especial aquellas que no son candidatas a otras pautas adyuvantes estándar debido a comorbilidades.

ⁱ Valorar la posibilidad de neratinib adyuvante extendido después de la terapia adyuvante con trastuzumab para pacientes con enfermedad RH positiva y HER2 positiva con alto riesgo percibido de recidiva. Se desconocen los beneficios y las toxicidades asociados al uso de neratinib prolongado en pacientes que han recibido pertuzumab o ado-trastuzumab emtansina.

^j El trastuzumab combinado con antraciclina se asocia a toxicidad cardíaca significativa. Evitar el uso simultáneo de trastuzumab y pertuzumab con antraciclinas.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE

Consideraciones adicionales para quienes reciben terapia preoperatoria/adyuvante

- Valorar la posibilidad de enfriar el cuero cabelludo para reducir la incidencia de alopecia inducida por la quimioterapia en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Los resultados pueden ser menos eficaces con pautas que contienen antraciclina.
- Secuencia de terapias en el contexto adyuvante:
 - ▶ La quimioterapia y la terapia endocrina deben administrarse de forma consecutiva a la terapia endocrina administrada después de la quimioterapia.
 - ▶ El olaparib adyuvante puede administrarse simultáneamente con la terapia endocrina.
 - ▶ Para la secuenciación de la RT con terapia sistémica, [ver BINV-I \(2 de 3\)](#).
- Consideraciones para la enfermedad HER2 positiva:
 - ▶ Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para el trastuzumab.
 - ▶ El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oysk para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oysk por o con ado-trastuzumab emtansina.
 - ▶ La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf puede ser sustituida en todos los casos en que la combinación de pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso se administren como parte de una terapia sistémica. La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración comparadas con los productos intravenosos.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE

HER2 negativa -

Pautas terapéuticas de elección:

- **AC de dosis densa seguido de paclitaxel¹**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^k
 - ◊ Seguido de:
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² durante 3 h por infusión intravenosa día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^k
- **AC de dosis densa seguido de paclitaxel semanal¹**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^k
 - ◊ Seguido de:
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² durante 1 h por infusión intravenosa semanal durante 12 semanas.
- **TC²**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos^k
- **Pembrolizumab preoperatorio + quimioterapia seguidos de pembrolizumab adyuvante³**
 - ▶ Preoperatorio:
 - ◊ Pembrolizumab 200 mg IV día 1
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8, 15
 - ◊ Carboplatino AUC 5 IV día 1
 - Ciclo cada 21 días x 4 ciclos (ciclos 1-4)
 - Seguido de:
 - ◊ Pembrolizumab 200 mg IV día 1
 - ◊ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1 o epirubicina 90 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - Ciclo cada 21 días x 4 ciclos (ciclos 5-8)
 - Seguido de:
 - ▶ Pembrolizumab adyuvante 200 mg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días x 9 ciclos
- **Capecitabina⁴**
 - ▶ 1000-1250 mg/m² por vía oral dos veces al día, días 1-14
 - ◊ Ciclo cada 21 días para ciclos 6-8
- **Olaparib^{5,1}**
 - ▶ 300 mg por vía oral, dos veces al día
 - ◊ Ciclo cada 28 días durante 1 año

^k Todos los ciclos son con apoyo a los factores mieloides de crecimiento. Véanse [NCCN Guidelines para los factores de crecimiento hematopoyéticos](#).

¹ También existe una formulación en cápsulas. Sin embargo, no se deben sustituir los comprimidos por las cápsulas miligramo por miligramo debido a las diferencias de dosificación y biodisponibilidad.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE

HER2 negativo -

Otras pautas recomendadas:

- **AC seguido de docetaxel cada 3 semanas⁶**
 - ▶ Doxorrubicina 60 mg/m² IV en día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
 - ▶ Docetaxel 100 mg/m² IV en día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
- **Quimioterapia EC⁷**
 - ▶ Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 830 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 8 ciclos
- **Quimioterapia TAC⁸**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
 - ▶ Doxorrubicina 50 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 6 ciclos^k
- **Paclitaxel + carboplatino**
 - ▶ **Paclitaxel semanalmente + carboplatino⁹(solo en entorno preoperatorio)**
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15
 - ◊ Carboplatino AUC 5 o 6 día 1
 - Ciclo cada 21 días x 4 ciclos
 - ▶ **Paclitaxel semanalmente + carboplatino semanalmente^{10,11}**
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15
 - ◊ Carboplatino AUC 1,5 a 2 días 1, 8 y 15
 - Ciclo cada 28 días x 6 ciclos
- **Docetaxel + carboplatino (4–6 ciclos) (entorno preoperatorio solamente)^{12,13,k}**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² día 1
 - ▶ Carboplatino AUC 6 día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días x 4-6 ciclos

HER2 negativo -

Útil en determinadas circunstancias:

- **AC de dosis densa¹**
 - ▶ Doxorrubicina 60 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^l
- **AC¹⁴**
 - ▶ Doxorrubicina 60 mg/m² IV en día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
- **Quimioterapia con CMF¹⁵**
 - ▶ Ciclofosfamida 100 mg/m² por vía oral en los días 1–14 (IV aceptable)
 - ▶ Metotrexato 40 mg/m² IV en los días 1 y 8
 - ▶ 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV en los días 1 y 8
 - ◊ Ciclo cada 28 días para 6 ciclos
- **AC seguido de paclitaxel semanal¹⁶**
 - ▶ Doxorrubicina 60 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² durante 1 h por infusión IV semanal durante 12 semanas
- **Capecitabina (terapia de mantenimiento)¹⁷**
 - ▶ 650 mg/m² por vía oral dos veces al día en los días 1-28
 - ▶ Ciclo cada 28 días durante 1 año

^k Todos los ciclos son con apoyo a los factores mieloides de crecimiento. Véanse [NCCN Guidelines para los factores de crecimiento hematopoyéticos](#).

^l También existe una formulación en cápsulas. Sin embargo, no se deben sustituir los comprimidos por las cápsulas miligramo por miligramo debido a las diferencias de dosificación y biodisponibilidad.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE

HER2 positiva^{m,n,o}

Pautas terapéuticas de elección:

Paclitaxel + trastuzumab¹⁸

- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV semanal durante 12 semanas
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede administrar trastuzumab 6 mg/kg por vía IV cada 21 días tras finalizar con paclitaxel, hasta completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.

TCH¹⁹

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- ▶ Carboplatino AUC 6 IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 6 ciclos
- ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV semana 1
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV, 17 semanas
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p

O

- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV semana 1
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p

TCH + pertuzumab²⁰

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- ▶ Carboplatino AUC 6 IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 6 ciclos
- ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1
- ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV en día 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia.^o

^m Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para el trastuzumab.

ⁿ El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oysk para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oysk por o con ado-trastuzumab emtansina.

^o La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf puede ser sustituida en todos los casos en que la combinación de pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso se administren como parte de una terapia sistémica. La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración comparadas con los productos intravenosos.

^p Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes y durante el tratamiento. Se desconoce la frecuencia óptima para la evaluación de la FEVI durante la terapia adyuvante con trastuzumab. La etiqueta de la FDA recomienda examinar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses mientras dure la terapia.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE

HER2 positiva ^{m,n,o} Útil en determinadas circunstancias			
AC seguido de T + trastuzumab²¹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1 ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos ◊ Seguido de: ▶ Paclitaxel 80 mg/m² durante 1 h por IV semanal durante 12 semanas <ul style="list-style-type: none"> ◊ Con: ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> ◊ Seguido de: ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede administrar trastuzumab 6 mg/kg por vía IV cada 21 días tras finalizar con paclitaxel, hasta completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.^p 	AC de dosis densa seguido de paclitaxel + trastuzumab²² <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1 ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos ◊ Seguido de: ▶ Paclitaxel 175 mg/m² durante 3 h por infusión intravenosa día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos.^k ◊ Con: ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> ◊ Seguido de: ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede administrar trastuzumab 6 mg/kg por vía IV cada 21 días tras finalizar con paclitaxel, hasta completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.^p 	AC o AC de dosis densa seguido de T + trastuzumab + pertuzumab²³ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1 ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos o Para dosis densa: Ciclo cada 14 días para 4 ciclos ◊ Seguido de: ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8 y 15 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos ◊ Seguido de: ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV día 1 ▶ Pertuzumab 420 mg IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p 	Docetaxel/ciclofosfamida + trastuzumab²⁴ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1 ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos ◊ Con: ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV semana 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Seguido de ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal durante 11 semanas <ul style="list-style-type: none"> ◊ Seguido de ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab^p ◊ O ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV semana 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Seguido de: ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab^p

^k Todos los ciclos son con apoyo a los factores mieloides de crecimiento. [Véanse NCCN Guidelines para los factores de crecimiento hematopoyéticos.](#)

^m Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para el trastuzumab.

ⁿ El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oyks para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oyks por o con ado-trastuzumab emtansina.

^o La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf puede ser sustituida en todos los casos en que la combinación de pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso se administren como parte de una terapia sistémica. La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración comparadas con los productos intravenosos.

^p Examinar la FEVI antes y durante el tratamiento. Se desconoce la frecuencia óptima del examen de la FEVI durante la terapia adyuvante con trastuzumab. La etiqueta de la FDA recomienda examinar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses mientras dure la terapia.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE

HER2 positiva ^{m,n,o} Otras pautas terapéuticas recomendadas	
AC seguido de docetaxel + trastuzumab^{18,25} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1 ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos ▶ Seguido de: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Docetaxel 100 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos ▶ Con: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Trastuzumab <ul style="list-style-type: none"> ◊ 4 mg/kg IV semana 1; seguido de: ◊ 2 mg/kg IV por semana durante 11 semanas; seguido de: ◊ 6 mg/kg IV ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab.^p 	AC seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab²⁶ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1 ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos ▶ Seguido de: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV ▶ Docetaxel 75-100 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos ▶ Seguido de: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV ▶ Pertuzumab 420 mg IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p

HER2 positiva ^{l,m,n} Útil en determinadas circunstancias		
Neratinib²⁷ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 120 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 7; seguido de: ▶ 160 mg por vía oral una vez al día en los días 8 al 14; seguido de: ▶ 240 mg por vía oral una vez al día en los días 15 al 28 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 28 días x 1 ciclo ▶ Seguido de: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 240 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 28 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 28 días x 12 ciclos a partir del ciclo 2 	Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab²⁸ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 7 días x 12 ciclos ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días x 4 ciclos 	Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)²⁹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 3,6 mg/kg IV día 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciclo cada 21 días por 17 ciclos

^m Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para el trastuzumab.

ⁿ El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oysk para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oysk por o con ado-trastuzumab emtansina.

^o La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf puede ser sustituida en todos los casos en que la combinación de pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso se administren como parte de una terapia sistémica. La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración comparadas con los productos intravenosos.

^p Examinar la FEVI antes y durante el tratamiento. Se desconoce la frecuencia óptima del examen de la FEVI durante la terapia adyuvante con trastuzumab. La etiqueta de la FDA recomienda examinar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses mientras dure la terapia.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

PAUTAS DE TERAPIA PREOPERATORIA/ADYUVANTE - REFERENCIAS

- ¹ Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
- ² Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
- ³ Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:810-821.
- ⁴ Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.
- ⁵ Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-2405.
- ⁶ von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-2685.
- ⁷ Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
- ⁸ Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:22.
- ⁹ Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27:975-982.
- ¹⁰ Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1390-1396.
- ¹¹ von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-756.
- ¹² Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz J, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res* 2017;23:649-657.
- ¹³ Zhang L, Wu ZY, Li J, et al. Neoadjuvant Docetaxel Plus Carboplatin Versus Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel in Triple-Negative, Early-Stage Breast Cancer (NeoCART): Results from a Multicenter, Randomized Controlled, Open-Label Phase II Trial. *Int J Cancer* 2021, Sep 30.
- ¹⁴ Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- ¹⁵ Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9:489-493.
- ¹⁶ Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;258:1663-1671.
- ¹⁷ Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(1):50-58.
- ¹⁸ Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-141.
- ¹⁹ Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
- ²⁰ Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
- ²¹ Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- ²² Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222.
- ²³ Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018;29:646-653.
- ²⁴ Jones SE, Colle R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:1121-1128.
- ²⁵ Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
- ²⁶ Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- ²⁷ Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367-377.
- ²⁸ Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768-2772.
- ²⁹ Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:2375-2385.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA

Beneficios conocidos de la terapia sistémica preoperatoria

- Facilita la conservación de la mama.
- Puede volver operables los tumores inoperables.
- La respuesta al tratamiento proporciona información importante sobre el pronóstico de cada paciente individual sobre todo en pacientes con CMTN o HER2 positiva.
- Identifica pacientes con enfermedad residual con mayor riesgo de recidiva para permitir la incorporación de tratamientos adyuvantes suplementarios, particularmente en pacientes con CMTN o cáncer de mama HER2 positiva.
- Deja tiempo para pruebas genéticas.
- Deja tiempo para planificar la reconstrucción de la mama en pacientes que eligen la mastectomía.
- Deja tiempo para demorar la toma de decisiones sobre la cirugía definitiva.

Oportunidades

- Puede permitir BGLC solamente si cN+ inicial se transforma en cN0 después del tratamiento previo a la operación.
- Puede ofrecer la oportunidad de ajustar la terapia sistémica si no hay respuesta a la terapia preoperatoria o progresión de la enfermedad.
- Puede permitir campos de radiación más limitados en pacientes con cN+ que se transforman en cN0/pN0 después del tratamiento previo a la operación.
- Ofrece una excelente plataforma de investigación para probar nuevas terapias y biomarcadores predictivos.

Precauciones

- Riesgo de sobretratamiento con terapia sistémica si se sobrevalora el estadio clínico.
- Riesgo de subtratamiento locorregional con radioterapia si se infravalora el estadio clínico.
- Riesgo de progresión de la enfermedad durante la terapia sistémica preoperatoria.

Candidatas a la terapia sistémica preoperatoria

- Pacientes con cáncer de mama inoperable:
 - CMI
 - Ganglios axilares con gran masa tumoral o fusionados cN2
 - Enfermedad ganglionar cN3
 - Tumores cT4
- En pacientes seleccionados con cáncer de mama operable
 - Se prefiere la terapia sistémica preoperatoria para:
 - ◊ Enfermedad HER2 positiva y CMTN, si cT ≥2 o cN ≥1
 - ◊ Tumor primario grande en relación con el tamaño de la mama en paciente que desee conservar la mama
 - ◊ Enfermedad cN+ que puede volverse cN0 con la terapia sistémica preoperatoria
 - La terapia sistémica preoperatoria se puede considerar para enfermedad cT1,N0 HER2 positiva y CMTN
- Pacientes en quienes puede demorarse la cirugía definitiva.

No candidatas a la terapia sistémica preoperatoria

- Pacientes con carcinoma *in situ* extenso cuando la extensión del carcinoma invasivo no esté bien definida.
- Pacientes con extensión tumoral mal definida.
- Pacientes con tumores no palpables ni evaluables clínicamente.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA

- Los ensayos aleatorizados de quimioterapia demuestran resultados similares a largo plazo cuando las pacientes reciben el mismo tratamiento antes o después de la operación.^a
- La respuesta completa patológica (RCp) a la terapia sistémica preoperatoria se asocia a una supervivencia general libre de enfermedad extremadamente favorable, sobre todo cuando la totalidad del tratamiento se administra antes de la operación. La correlación entre la respuesta patológica y el pronóstico a largo plazo es mayor en el CMTN, algo menor para la enfermedad HER2 positiva y la menor para la enfermedad RE positiva.^{b,c}
- Varias pautas de quimioterapia se aplican en contexto preoperatorio. En general, las pautas de quimioterapia recomendadas en contexto adyuvante pueden valorarse en contexto preoperatorio. [Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#).
- La terapia endocrina preoperatoria sola puede valorarse en pacientes con enfermedad RE positiva dependiendo de las comorbilidades o del grupo luminal de bajo riesgo de acuerdo con las características clínicas y/o las firmas genómicas.
- Las pacientes con tumores HER2 positivos deben tratarse con terapia sistémica preoperatoria con trastuzumab.^d Se puede instaurar una pauta preoperatoria con pertuzumab a las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz $\geq pT2$ o $\geq pN1$, HER2 positiva. [Véanse Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#).
- Algunos estudios sugieren un mayor riesgo de recidiva locorregional tras la quimioterapia preoperatoria.^e Estos ensayos analizados siguieron pautas de quimioterapia que dejaron de ser estándar, no incluyeron terapias dirigidas y no utilizaron modernas técnicas de diagnóstico por imágenes y/o siguieron un tratamiento locorregional no estándar. Se procurará seguir los procedimientos descritos en [BINV-12](#) y [BINV-14](#) para garantizar un abordaje locorregional adecuado. No todas las pacientes son candidatas a la terapia sistémica preoperatoria. Es fundamental realizar una estadificación clínica exacta al principio antes de prescribir la terapia sistémica preoperatoria. [Véase Enfermedad potencialmente operable: evaluación mamaria y axilar previa a la terapia sistémica preoperatoria \(BINV-12\)](#)
- La respuesta tumoral debe evaluarse de forma rutinaria mediante exploración física y estudios de imagen (véase la nota al pie uu sobre [BINV-13](#)) durante la administración de la terapia preoperatoria. Es preferible que la pauta estándar completa se complete antes de la cirugía. Si no se ha completado todo el tratamiento previsto antes de la cirugía, se puede administrar el resto en el entorno adyuvante. A las pacientes con cáncer de mama operable que experimenten progresión de la enfermedad durante la terapia sistémica preoperatoria se les puede tratar con otra terapia sistémica o proceder a la cirugía si se considera resecable. Los principios de la terapia locorregional deben aplicarse de la misma manera que en pacientes tratadas con terapia sistémica adyuvante.

^a Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785.

^b von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804.

^c Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172.

^d Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para el trastuzumab.

^e Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metaanalysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol 2018;19:27-39.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA PARA LA VALORACIÓN DE LA TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE^{a,b}

Análisis	Predictivo	Pronóstico	Categoría de preferencia de NCCN	Categoría de prueba y consenso de NCCN	Riesgo de recidiva y Implicaciones del tratamiento
21 genes (Oncotype Dx) (para pN0)	Sí	Sí	Preferido	1	BINV-N (2 de 5)
21 genes (Oncotype Dx) para pN1 (1-3 ganglios positivos) ^c	Sí	Sí	Posmenopáusica: Preferido	1	BINV-N (2 de 5)
			Premenopáusica: Otro	2A	
70 genes (MammaPrint) para pN0 y pN1 (1-3 ganglios positivos)	Sin determinar	Sí	Otro	1	BINV-N (3 de 5)
50 genes (Prosigna) para pN0 y pN1 (1-3 ganglios positivos)	Sin determinar	Sí	Otro	2A	BINV-N (3 de 5)
12 genes (EndoPredict) para pN0 y pN1 (1-3 ganglios positivos)	Sin determinar	Sí	Otro	2A	BINV-N (3 de 5)
Índice de cáncer de mama (BCI)	Predictivo del beneficio de la terapia endocrina adyuvante extendida	Sí	Otro	2A	BINV-N (4 de 5)

^a Los análisis de expresión génica proporcionan información de pronóstico y terapéutica que complementa la información de T,N,M y los biomarcadores. Estos análisis no son necesarios para la estadificación. El análisis de 21 genes (Oncotype Dx) es el preferido por el grupo de expertos de cáncer de mama de NCCN para el pronóstico y la predicción del beneficio de la quimioterapia. Otros análisis de expresión génica pueden proporcionar información pronóstica pero no se conoce la capacidad de predecir el beneficio de la quimioterapia.

^b Véase [Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

^c En la población de estudio general del ensayo RxPONDER, 10,3 % tenían enfermedad de alto grado y 9,2 % tenía 3 ganglios afectados.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Referencias](#)



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA PARA LA VALORACIÓN DE LA TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE^{a,b}

Análisis	Riesgo de recidiva	Implicaciones del tratamiento
21 genes (Oncotype Dx) (para pacientes posmenopáusicas con pN0 y pN1 [1-3 ganglios positivos])^c	<26	Las pacientes con tumores T1b/c-2, pN0 RH positivos, HER2 negativos, con puntuaciones de riesgo (RS) entre 0-10 tienen un riesgo de recidiva a distancia de <4 %, mientras que aquellas con RS 11-25, no obtuvieron ningún beneficio de la inclusión de la quimioterapia en la terapia endocrina según el estudio prospectivo TAILORx. ¹ Las pacientes posmenopáusicas con tumores pT1-3, pN1 RH positivos, HER2 negativos, con RS <26 no obtuvieron ningún beneficio de la inclusión de la quimioterapia en la terapia endocrina según el estudio prospectivo RxPONDER. ²
	≥26	En pacientes posmenopáusicas con tumores pT1-3, RH positivos, HER2 negativos y pN0 y pN1 (1-3 ganglios positivos) y una RS ≥26, se recomienda añadir quimioterapia a la terapia endocrina. ^{1,2}
21 genes (Oncotype Dx) (para pacientes premenopáusicas: pN0)	≤15	Las pacientes premenopáusicas con tumores T1b/c-2, pN0, RH positivos, HER2 negativos, con RS <16 no obtuvieron ningún beneficio de la inclusión de la quimioterapia en la terapia endocrina según el estudio prospectivo TAILORx. ¹
	16-25	En pacientes premenopáusicas con RS entre 16 y 25, no puede descartarse un pequeño beneficio de la inclusión de la quimioterapia, pero no está claro si el beneficio se debió a los efectos de la supresión ovárica promovidos por la quimioterapia en pacientes premenopáusicas. ^{1,2} Para este grupo, considerar la quimioterapia seguida de terapia endocrina o, de forma alternativa, supresión de la función ovárica combinada con tamoxifeno o un IA.
	≥26	En pacientes premenopáusicas con tumores RH positivos, HER2 negativos y pN0 y una RS ≥26, se recomienda añadir quimioterapia a la terapia endocrina. ¹
21 genes (Oncotype Dx) (para pacientes premenopáusicas con 1-3 ganglios positivos)^c	<26	En pacientes premenopáusicas con pT1-3 y pN1 (1-3 ganglios positivos) y una RS <26, la inclusión de la quimioterapia a la terapia endocrina estuvo asociada con una menor tasa de recidiva a distancia en comparación con la monoterapia endocrina, ² pero no está claro si el beneficio se debió a los efectos de la supresión ovárica promovidos por la quimioterapia. Para este grupo de pacientes, valorar la quimioterapia seguida de terapia endocrina o de forma alternativa, supresión de la función ovárica combinada con tamoxifeno o un IA. ²
	≥26	En pacientes premenopáusicas con tumores RH positivos, HER2 negativos y pT1-3 y pN1 (1-3 ganglios positivos) y una RS ≥26, se recomienda añadir quimioterapia a la terapia endocrina. ²

^a Los análisis de expresión génica proporcionan información de pronóstico y terapéutica que complementa la información de T,N,M y los biomarcadores. Estos análisis no son necesarios para la estadificación. El análisis de 21 genes (Oncotype Dx) es el preferido por el grupo de expertos de cáncer de mama de NCCN para el pronóstico y la predicción del beneficio de la quimioterapia. Otros análisis de expresión génica pueden proporcionar información pronóstica pero no se conoce la capacidad de predecir el beneficio de la quimioterapia.

^b Véase [Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

^c En la población de estudio general del ensayo RxPONDER, 10,3 % tenían enfermedad de alto grado y 9,2 % tenía 3 ganglios afectados.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Referencias](#)

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA PARA LA VALORACIÓN DE LA TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE^{a,b}

Análisis	Riesgo de recidiva	Implicaciones del tratamiento
70 genes (MammaPrint) (para pN0 y 1-3 ganglios positivos)	Bajo	Los pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico fueron asignados al azar para recibir (n = 749) o no recibir quimioterapia (n = 748); esta fue la población con intención de tratar. Las estimaciones a 8 años para la supervivencia libre de metástasis distante en la población con intención de tratar fueron 92,0 % (IC del 95 %, 89,6-93,8) para la quimioterapia frente a 89,4 % (86,8-91,5) para los que no recibieron quimioterapia (CR, 0,66; IC del 95 %, 0,48-0,92). Un análisis exploratorio limitado al subconjunto de pacientes con enfermedad RH positiva, HER2 negativa (1358 [90,7 %] de 1497 pacientes asignados al azar, de los cuales 676 recibieron quimioterapia y 682 no recibieron quimioterapia) refleja diferentes efectos de la administración de quimioterapia en la supervivencia libre de metástasis distante a 8 años según la edad: 93,6 % (IC del 95 %, 89,3-96,3) con quimioterapia frente a 88,6 % (83,5-92,3) sin quimioterapia en 464 pacientes de 50 años o menos (diferencia absoluta 5,0 puntos porcentuales [SE, 2,8; IC del 95 %, -0,5-10,4]) y 90,2 % (86,8-92,7) frente a 90,0 % (86,6-92,6) en 894 mujeres mayores de 50 años (diferencia absoluta 0,2 puntos porcentuales [2,1; -4,0-4,4]). La supervivencia libre de metástasis distante a 8 años en el análisis exploratorio por estado ganglionar en estos pacientes fue del 91,7 % (IC del 95 %, 88,1-94,3) con quimioterapia y 89,2 % (85,2-92,2) sin quimioterapia en 699 pacientes con ganglios negativos (diferencia absoluta 2,5 puntos porcentuales [SE, 2,3; IC del 95 %, -2,1-7,2]) y 91,2 % (87,2-94,0) frente a 89,9 % (85,8-92,8) en 658 pacientes con uno a tres ganglios positivos (diferencia absoluta 1,3 puntos porcentuales [2,4; -3,5-6,1]). ³
	Alto	
50 genes (Prosigna) (para pN0 y 1-3 ganglios positivos)	Ganglios negativos: Bajo (0-40), Intermedio (41-60), Alto (61-100)	Para pacientes con tumores T1 y T2 RH positivos, HER2 negativos y pN0, una puntuación baja en el riesgo de recidiva, sin importar el tamaño tumoral (T), sitúa el tumor en la misma categoría de pronóstico que T1a-T1b,N0,M0. ⁴
	Ganglios positivos: Baja (0-40)	En pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativos, pN+ (1-3 ganglios linfáticos positivos) con baja puntuación de riesgo de recidiva, tratadas solo con terapia endocrina, el riesgo de recidiva a distancia era inferior al 3,5 % a los 10 años. Tampoco se observó recidiva a distancia a los 10 años en el estudio TransATAC realizado en un grupo similar. ⁵
	Ganglios positivos: Alta (41-100)	
12 genes (EndoPredict) (pN0 y 1-3 ganglios positivos)	Bajo ($\leq 3,3$)	En las pacientes con tumores T1 y T2 RH positivo, HER2 negativo y pN0, una puntuación de 12 genes de bajo riesgo, independientemente del tamaño de T, sitúa al tumor en la misma categoría pronóstica que T1a-T1b, N0, M0. ⁶ En ABCSG 6/8, las pacientes del grupo de bajo riesgo presentaban un riesgo de recidiva a distancia del 4 % a los 10 años, mientras que en el estudio TransATAC, las pacientes del grupo de bajo riesgo con 1-3 ganglios positivos presentaban un riesgo de recidiva a distancia del 5,6 % a los 10 años. ^{6,7} El ensayo es pronóstico en pacientes con tratamiento endocrino y quimio-endocrino. ⁷
	Alto ($\geq 3,3$)	

^a Los análisis de expresión génica proporcionan información de pronóstico y terapéutica que complementa la información de T,N,M y los biomarcadores. Estos análisis no son necesarios para la estadificación. El análisis de 21 genes (Oncotype Dx) es el preferido por el grupo de expertos de cáncer de mama de NCCN para el pronóstico y la predicción del beneficio de la quimioterapia. Otros análisis de expresión génica pueden proporcionar información pronóstica pero no se conoce la capacidad de predecir el beneficio de la quimioterapia.

^b Véase [Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

Referencias



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA PARA LA VALORACIÓN DE LA TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE^{a,b}

Análisis	Riesgo de recidiva/ Resultado predictivo	Implicaciones del tratamiento
Índice de cáncer de mama (BCI)	BCI (H/I) bajo	<ul style="list-style-type: none">• Para pacientes con tumores T1 y T2 RH positivos, HER2 negativos y pN0, una puntuación baja en el BCI (H/I) (0-5) sitúa el tumor, sin importar el tamaño tumoral (T), en la misma categoría de pronóstico que T1a–T1b, N0, M0.• Las pacientes con BCI (H/I) baja demostraron un menor riesgo de recidiva a distancia (en comparación con BCI [H/I] alto) y sin mejora significativa en la SSE o SG en comparación con el grupo de control en cuanto a la extensión de la duración de la terapia endocrina.⁸
	BCI (H/I) alto	<ul style="list-style-type: none">• Para pacientes con tumores T1 HR positivos, HER2 negativos y pN0, un BCI (H/I) alto (5,1-10) demostró tasas significativas de recidiva a distancia tardía.• En análisis secundarios de los ensayos MA.17, Trans-aTTom, e IDEAL, los pacientes con tumores HR positivos, T1–T3, pN0 o pN+ que tuvieron un BCI (H/I) alto demostraron mejoras significativas en la SSE cuando se extendió la terapia endocrina adyuvante, en comparación con el grupo de control.⁸⁻¹¹• Por el contrario, las pacientes con un BCI (H/I) bajo no experimentaron beneficio alguno de la prolongación de la terapia adyuvante.⁸

^a Los análisis de expresión génica proporcionan información de pronóstico y terapéutica que complementa la información de T,N,M y los biomarcadores. Estos análisis no son necesarios para la estadificación. El análisis de 21 genes (Oncotype Dx) es el preferido por el grupo de expertos de cáncer de mama de NCCN para el pronóstico y la predicción del beneficio de la quimioterapia. Otros análisis de expresión génica pueden proporcionar información pronóstica pero no se conoce la capacidad de predecir el beneficio de la quimioterapia.

^b Véase [Consideraciones especiales del cáncer de mama en hombres \(sexo asignado al nacer\) \(BINV-J\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Referencias](#)



ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA PARA LA VALORACIÓN DE LA TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE

REFERENCIAS

- ¹ Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121.
- ² Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *SABCS 2021*;81(4): Abstract GS3-00.
- ³ Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22:476-488.
- ⁴ Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740.
- ⁵ Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-553.
- ⁶ Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020.
- ⁷ Sestak I, Martín M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:377-386.
- ⁸ Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR(+) early-stage breast cancer for 10 years of endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27:311-319.
- ⁹ Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1036-1042.
- ¹⁰ Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, 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* 2017;110:40-48.
- ¹¹ Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30:1776-1783.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA

- La menopausia se define como la desaparición permanente de la menstruación y conlleva una disminución profunda y permanente de la síntesis de estrógenos ováricos.
- La determinación del estado menopáusico puede ser necesaria para guiar la selección de la terapia endocrina para el cáncer de mama.
- La menopausia suele ser un diagnóstico clínico que se hace después de ≥ 12 meses de amenorrea. La menopausia natural aparece entre los 42 y 58 años.
- Los tratamientos para el cáncer de mama pueden afectar la función ovárica y la menstruación.
 - ▶ En aquellas pacientes que son premenopáusicas al comienzo de la quimioterapia y que presentan amenorrea inducida por la quimioterapia, la función ovárica aún puede estar intacta a pesar de la amenorrea o puede reanudarse con el transcurso del tiempo. La probabilidad de que la función ovárica se reanude después de la quimioterapia es mayor entre las mujeres de < 40 años.
 - ▶ El tamoxifeno puede provocar amenorrea sin inducir la menopausia en mujeres premenopáusicas.
 - ▶ La supresión de la función ovárica induce la amenorrea y reduce la síntesis de estrógenos ováricos sin provocar menopausia permanente.
- Sólo doce meses de amenorrea son insuficientes para diagnosticar la menopausia con amenorrea inducida por la quimioterapia o con tamoxifeno \pm supresión ovárica. Los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol se usan para respaldar el diagnóstico de la menopausia; sin embargo, no hay criterios claros para guiar la interpretación de la FSH y del estradiol en esta población.
 - ▶ Como el tamoxifeno puede alterar los niveles de FSH, se limita su utilidad para determinar el estado de menopausia.
 - ▶ La FSH y el estradiol se deben repetir en serie para garantizar el estado de menopausia en pacientes con cáncer de mama que presentan amenorrea inducida por quimioterapia.
- Se carece de criterios basados en evidencia para el diagnóstico de la menopausia en pacientes con cáncer de mama. Los ensayos clínicos sobre el cáncer de mama han adoptado distintas definiciones de menopausia. Cualquiera de los siguientes criterios se consideran razonables para determinar la existencia de menopausia en pacientes con cáncer de mama:
 - ▶ Ooforectomía bilateral previa
 - ▶ Edad ≥ 60 años
 - ▶ Edad < 60 años con amenorrea durante ≥ 12 meses en ausencia de quimioterapia previa, administración de tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y niveles de estradiol y FSH en el rango posmenopáusico
 - ▶ Edad < 60 años: amenorrea inducida por quimioterapia durante ≥ 12 meses con niveles de FSH y estradiol en rango posmenopáusico conforme a determinaciones en serie
 - ▶ Edad < 60 años: en tratamiento con tamoxifeno y niveles de FSH y estradiol en rango posmenopáusico
- El estado de la menopausia no se puede determinar en mujeres que reciben agentes supresores de la función ovárica

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIA SISTÉMICA PARA ENFERMEDAD RE POSITIVA Y/O RPG POSITIVA RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)^a

HER2 negativo y posmenopáusicas o premenopáusicas que reciben ablación o supresión ovárica		HER2 positiva y posmenopáusicas ^{i,j,k} o premenopáusicas que reciben ablación o supresión ovárica
<u>Pautas terapéuticas preferidas</u> Terapia de primera línea <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la aromatasa + inhibidor de CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib, o ribociclib) (categoría 1)^b • Regulador a la baja selectivo del RE (fulvestrant, categoría 1)^c + inhibidor no esteroideo de la aromatasa (anastrozol, letrozol) (categoría 1)^c • Fulvestrant + inhibidor de CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib, o ribociclib) (categoría 1)^b <u>Pautas terapéuticas preferidas</u> Terapia de segunda línea y posterior <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant + inhibidor de CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib) si no se usó previamente un inhibidor de CDK4/6 (categoría 1)^{d,e} • Para tumores con mutación de <i>PIK3CA</i>, ver otras opciones terapéuticas dirigidas (véase BINV-R)^{e,f} • Everolimus + terapia endocrina (exemestano, fulvestrant, tamoxifeno)^{e,g} 		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la aromatasa ± trastuzumab • Inhibidor de la aromatasa ± lapatinib • Inhibidor de la aromatasa ± lapatinib + trastuzumab • Fulvestrant ± trastuzumab • Tamoxifeno ± trastuzumab
<u>Otras pautas terapéuticas recomendadas:</u> (de primera línea y posterior) <ul style="list-style-type: none"> • Regulador a la baja selectivo del RE <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant^c • Inhibidor de la aromatasa no esteroide <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anastrozol ▶ Letrozol • Modulador selectivo de los receptores de estrógenos <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tamoxifeno • Inactivador esteroideo de la aromatasa <ul style="list-style-type: none"> ▶ Exemestano <u>Útil en determinadas circunstancias^f</u> Terapia de línea posterior <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de megestrol • Estradiol • Abemaciclib^{e,h} 		

^a Se recomienda la evaluación inicial de la densidad ósea para pacientes que reciben un inhibidor de aromatasa que están en riesgo de osteoporosis (p. ej. edad >65, antecedentes familiares, tratamiento crónico con esteroides).

^b En los ensayos controlados aleatorizados de fase 3, se demostró que ribociclib + terapia endocrina presenta un beneficio de supervivencia global en el contexto de primera línea.

^c Solo un estudio (S0226) en pacientes con cáncer de mama RH positivo y sin quimioterapia, terapia biológica ni endocrina previas para enfermedad metastásica demostró que la inclusión de fulvestrant en el anastrozol frenaba la progresión y alargaba la supervivencia general. Según el análisis del subconjunto, las pacientes que experimentaron mayor beneficio eran aquellas que no habían recibido tamoxifeno adyuvante previo y a las que se había diagnosticado hacía más de 10 años. Dos estudios de diseño similar (FACT y SOFEA) no hallaron prueba alguna de que añadir fulvestrant al anastrozol resultara beneficioso para el tiempo de progresión.

^d En los ensayos controlados aleatorizados de fase 3, se demostró que fulvestrant en combinación con un inhibidor de CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib y ribociclib) presenta un beneficio de supervivencia global en el contexto de segunda línea.

^e Si hay progresión de la enfermedad durante la terapia con inhibidor de CDK4/6, hay datos limitados que apoyen una línea de tratamiento adicional con otro inhibidor de CDK4/6. Si hay progresión de la enfermedad durante la terapia con inhibidor de PI3K, hay datos limitados que apoyen una línea de tratamiento adicional con otro plan que contenga PIK3CA. Si hay progresión de la enfermedad con un plan que contenga everolimus, no hay datos que apoyen una línea de tratamiento adicional con otro plan que contenga everolimus.

^f [Véanse las Terapias dirigidas adicionales y pruebas de biomarcadores asociados para enfermedad recidivante o en estadio IV \(M1\) \(BINV-R\).](#)

^g Se puede valorar el combinar exemestano con everolimus para pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad de BOLERO-2 (progresión a los 12 meses o tratadas con inhibidor no esteroideo de la aromatasa).

^h Indicado en caso de progresión con terapia endocrina previa y quimioterapia previa en contexto metastásico.

ⁱ Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para el trastuzumab.

^j El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oysk para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oysk por o con ado-trastuzumab emtansina o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

^k Si se inició tratamiento con quimioterapia y trastuzumab + pertuzumab, y se interrumpió la quimioterapia, se puede combinar el trastuzumab + pertuzumab con la terapia endocrina.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE O IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)^{a,b,c}

HER2 negativo		
Pautas terapéuticas preferidas	Otras pautas terapéuticas recomendadas ^g	Útil en determinadas circunstancias ^g
<ul style="list-style-type: none">• Antraciclinas<ul style="list-style-type: none">▶ Doxorrubicina▶ Doxorrubicina liposomal• Taxanos<ul style="list-style-type: none">▶ Paclitaxel• Antimetabolitos<ul style="list-style-type: none">▶ Capecitabina▶ Gemcitabina• Inhibidores de microtúbulos<ul style="list-style-type: none">▶ Vinorelbina▶ Eribulina• Sacituzumab govitecan-hziy (para CMTN)^d• Para mutaciones de <i>BRCA1/2</i> en la línea germinal^e ver otras opciones terapéuticas dirigidas (BINV-R)^f• Platino (para CMTN y mutación de <i>BRCA1/2</i> en la línea germinal)^e<ul style="list-style-type: none">▶ Carboplatino▶ Cisplatino• Para CMTN con expresión positiva de PD-L1, ver otras opciones terapéuticas dirigidas (BINV-R)^f	<ul style="list-style-type: none">• Ciclofosfamida• Docetaxel• Paclitaxel unido a albúmina• Epirubicina• Ixabepilona	<ul style="list-style-type: none">• AC (doxorrubicina/ciclofosfamida)• EC (epirrubicina/ciclofosfamida)• CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo)• Docetaxel/capecitabina• GT (gemcitabina/paclitaxel)• Gemcitabina/carboplatino• Carboplatino + paclitaxel o paclitaxel unido a albúmina

[Enfermedad HER2 positiva, véase BINV-Q \(2 de 8\)](#)

^a Los taxanos alternativos (es decir, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina) pueden sustituirse para pacientes seleccionados en caso de necesidad médica (p. ej. reacción de hipersensibilidad). Si se sustituye por paclitaxel o docetaxel semanal, la dosis semanal de paclitaxel unido a albúmina no debe superar los 125 mg/m².

^b Valorar la posibilidad de enfriar el cuero cabelludo para reducir la incidencia de alopecia inducida por la quimioterapia en pacientes que reciben quimioterapia. Los resultados pueden ser menos eficaces con pautas que contienen antraciclina.

^c Para el tratamiento de las metástasis cerebrales, véanse [NCCN Guidelines para Cáncer del sistema nervioso central](#).

^d Para pacientes adultos con CMTN metastásico que han recibido al menos dos terapias anteriores, con al menos una línea para enfermedad metastásica.

^e Evaluar las mutaciones de *BRCA1/2* en la línea germinal en todas las pacientes con cáncer de mama recidivante o metastásico para identificar las candidatas a la terapia con inhibidores de PARP.

^f [Véanse las Terapias dirigidas adicionales y pruebas de biomarcadores asociados para enfermedad recidivante o en estadio IV \(M1\) \(BINV-R\)](#).

^g Aunque se prefieren los agentes individuales secuenciales, se pueden utilizar combinaciones de quimioterapia en determinadas pacientes con elevada masa tumoral, enfermedad de rápida progresión y crisis visceral.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)^h

HER2 positiva			
Contexto	Pauta terapéutica	Categoría de preferencia de NCCN	Categoría de prueba de NCCN
Primera línea ⁱ	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel ^k	Pauta terapéutica de elección	1
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel ^k	Pauta terapéutica de elección	2A
Segunda línea ^j	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^{l,m}	Pauta terapéutica de elección	1
	Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) ^j	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
Tercera línea y siguientes (se desconoce la secuencia óptima)	Tucatinib + trastuzumab + capecitabina ^{k,n}	Otra pauta terapéutica recomendada ⁿ	1
	Trastuzumab + docetaxel o vinorelbina ^{k,o}	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatino ^{k,o}	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
	Capecitabina + trastuzumab o lapatinib ^{k,o}	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
	Trastuzumab + lapatinib ^{k,o} (sin terapia citotóxica)	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
	Trastuzumab + otros agentes ^{k,o,p,q}	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
	Neratinib + capecitabina ^o	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
	Margetuximab-cmkb + quimioterapia ^o (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina)	Otra pauta terapéutica recomendada	2A
Otras opciones terapéuticas dirigidas (Véase BINV-R)			

^h Véanse otras consideraciones para quienes reciben terapia sistémica dirigida a HER2 ([BINV-Q 3 de 8](#)).

ⁱ Trastuzumab/pertuzumab de mantenimiento después de una respuesta (con terapia endocrina concurrente si RE+ y HER2+ metastásico cáncer de mama).

^j La pauta puede utilizarse como opción de tercera y siguientes; la secuencia óptima para la terapia tercera línea y siguientes no se conoce.

^k Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado del trastuzumab.

^l Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki se puede considerar en el contexto de primera línea como una opción para pacientes seleccionados (es decir, aquellos con progresión rápida dentro de los 6 meses de la terapia neoadyuvante o adyuvante [12 meses para tratamientos que contienen pertuzumab]).

^m Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki está contraindicado en pacientes con neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

ⁿ Tucatinib + trastuzumab + capecitabina se prefiere en pacientes con progresión sistémica y en el SNC en el contexto de segunda línea y siguientes; y puede administrarse en un contexto de segunda línea.

^o Múltiples líneas de quimioterapia concurrente con terapia anti-HER2 (trastuzumab o un TKI) ofrecen beneficios clínicos para el cáncer de mama recidivante irresecable HER2+ y se han estudiado en ensayos de fase 2 o 3. La experiencia clínica sugiere beneficio clínico frecuente para dicho tratamiento. Sin embargo, no hay datos significativos para el uso de cualquiera de estas pautas entre pacientes tratados anteriormente con quimioterapia con pertuzumab, ado-trastuzumab emtansina, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o pautas con trastuzumab/capecitabina/tucatinib. Por lo tanto, se desconoce la secuencia óptima o el verdadero beneficio de la terapia.

^p El trastuzumab combinado con antraciclina se asocia a toxicidad cardíaca significativa. Evitar el uso simultáneo de trastuzumab y pertuzumab con antraciclinas.

^q El trastuzumab se puede combinar sin peligro con todos los agentes no antraciclínicos preferidos y con otros agentes únicos que hemos citado en [BINV-Q \(1 de 8\)](#) para tratar el cáncer de mama recidivante o metastásico.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

Otras consideraciones para quienes reciben terapia sistémica para la enfermedad HER2 positiva

- Los taxanos alternativos (es decir, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina) pueden sustituirse para pacientes seleccionados en caso de necesidad médica (p. ej. reacción de hipersensibilidad). Si se sustituye por paclitaxel o docetaxel semanal, la dosis semanal de paclitaxel unido a albúmina no debe superar los 125 mg/m².
- Valorar la posibilidad de enfriar el cuero cabelludo para reducir la incidencia de alopecia inducida por la quimioterapia en pacientes que reciben quimioterapia. Los resultados pueden ser menos eficaces con pautas que contienen antraciclina.
- Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para el trastuzumab.
- El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oysk para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oysk por o con ado-trastuzumab emtansina o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.
- La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf puede ser sustituida en todos los casos en que la combinación de pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso se administren como parte de una terapia sistémica. La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración comparadas con los productos intravenosos.
- Las pacientes previamente tratadas con quimioterapia más trastuzumab en ausencia de pertuzumab en contexto metastásico pueden ser candidatas a una línea de tratamiento que incluya tanto el trastuzumab como el pertuzumab combinado o no con terapia citotóxica (como la vinorelbina o el taxano). Se necesitan más investigaciones para determinar la estrategia de secuenciación ideal de la terapia anti-HER2.
- Para el tratamiento de las metástasis cerebrales, véanse [NCCN Guidelines para Cáncer del sistema nervioso central](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

HER2 negativa - Pautas terapéuticas:

- **Antraciclinas:**
 - ▶ Doxorubicina 60-75 mg/m² IV día 1; ciclo cada 21 días¹
 - ▶ Doxorubicina 20 mg/m² IV día 1 semanal²
 - ▶ Doxorubicina liposomal³ 50 mg/m² IV día 1; ciclo cada 28 días
- **Taxanos:**
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1; ciclo cada 21 días⁴
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV día 1 semanal⁵
- **Antimetabolitos:**
 - ▶ Capecitabina⁶ 1000-1250 mg/m² por vía oral dos veces al día en los días 1-14; ciclo cada 21 días
 - ▶ Gemcitabina⁷ 800-1200 mg/m² IV días 1, 8 y 15; ciclo cada 28 días
- **Inhibidores de microtúbulos:**
 - ▶ Vinorelbina^{8,9}.
 - ◊ 25 mg/m² IV día 1 semanal; o
 - ◊ 20-35 mg/m² IV días 1 y 8; ciclo cada 21 días; o
 - ◊ 25-30 mg/m² IV días 1, 8 y 15; ciclo cada 28 días
 - ▶ Eribulina¹⁰ 1.4 mg/m² IV días 1 y 8; ciclo cada 21 días
- **Platino (para CMTN y mutación de *BRCA1/2* en la línea germinal)**
 - ▶ Carboplatino¹¹ AUC 6 IV el día 1
 - ◊ Ciclo cada 21-28 días.
 - ▶ Cisplatino¹² 75 mg/m² IV el día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Ciclofosfamida**¹³
 - ▶ 50 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 21
 - ▶ Ciclo cada 28 días
- **Docetaxel**^{14,15}
 - ▶ 60-100 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclo cada 21 días
- **Docetaxel**¹⁶
 - ▶ 35 mg/m² IV semanal durante 6 semanas seguido de un descanso de 2 semanas; después repetir
- **Paclitaxel unido a albúmina**^{17,18}
 - ▶ 100 mg/m² o 125 mg/m² IV días 1, 8 y 15
 - ▶ Ciclo cada 28 días
- **Paclitaxel unido a albúmina**¹⁷
 - ▶ 260 mg/m² IV
 - ▶ Ciclo cada 21 días
- **Epirubicina**¹⁹
 - ▶ 60-90 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclo cada 21 días
- **Ixabepilona**²⁰
 - ▶ 40 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclo cada 21 días
- **Sacituzumab govitecan-hziy (para CMTN)**²¹
 - ▶ 10 mg/kg IV los días 1 y 8
 - ▶ Ciclo cada 21 días
- **AC**²²
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **EC**²³
 - ▶ Epirubicina 75 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **CMF**²⁴
 - ▶ Ciclofosfamida 100 mg/m² vía oral días 1-14
 - ▶ Metotrexato 40 mg/m² IV días 1 y 8
 - ▶ 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV días 1 y 8
 - ◊ Ciclo cada 28 días
- **Docetaxel/capecitabina**²⁵
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
 - ▶ Capecitabina 950 mg/m² por vía oral dos veces al día, días 1-14
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **GT**²⁶
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1
 - ▶ Gemcitabina 1250 mg/m² IV días 1 y 8 (siguiendo a paclitaxel el día 1)
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Gemcitabina/carboplatino**²⁷
 - ▶ Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8
 - ▶ Carboplatino AUC 2 IV días 1 y 8
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Carboplatino/paclitaxel unido a albúmina**²⁸
 - ▶ Carboplatino AUC 2 IV días 1 y 8
 - ▶ Paclitaxel unido a albúmina 125 mg/m² IV en días 1 y 8
 - ▶ Ciclo cada 21 días
- **Carboplatino/paclitaxel**^{29,30}
 - ▶ Paclitaxel 175-200 mg/m² IV día 1
 - ▶ Carboplatino AUC 6 IV día 1
 - ▶ Ciclo cada 21 días o
 - ▶ Paclitaxel 100 mg/m² IV días 1, 8 y 15
 - ▶ Carboplatino AUC 2 IV días 1, 8 y 15
 - ▶ Ciclo cada 28 días

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Continuación](#)

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

Pautas terapéuticas para enfermedad HER2 positiva:^{k,r,s}

- **Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel³¹**
 - ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días
 - ▶ Docetaxel 75-100 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel^{32,33}**
 - ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días³³
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV día 1 semanal^{32,o}
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Tucatinib + trastuzumab + capecitabina³⁴**
 - ▶ Tucatinib 300 mg por vía oral dos veces al día en los días 1-21
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días
 - ▶ Capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día, días 1-14
 - ▶ Ciclo cada 21 días
- **Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)³⁵**
 - ▶ 3,6 mg/kg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki³⁶**
 - ▶ 5,4 mg/kg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Paclitaxel/carboplatino + trastuzumab³⁷**
 - ▶ Carboplatino AUC 6 IV día 1
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días³³
- **Paclitaxel semanal/carboplatino + trastuzumab³⁸**
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8 y 15
 - ▶ Carboplatino AUC 2 IV días 1, 8 y 15
 - ◊ Ciclo cada 28 días
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días³³
- **Trastuzumab + paclitaxel^{39,40}**
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1; ciclo cada 21 días³⁹
 - o
 - ▶ Paclitaxel 80-90 mg/m² IV día 1 semanal⁴¹
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días³³
- **Trastuzumab + docetaxel^{41,42}**
 - ▶ Docetaxel 80-100 mg/m² IV día 1; ciclo cada 21 días⁴¹
 - o
 - ▶ Docetaxel 35 mg/m² IV días 1, 8 y 15 semanalmente; ciclo cada 28 días⁴²
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días³³

^k Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado del trastuzumab.

^r El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oyks para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oyks por o con ado-trastuzumab emtansina o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

^s La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf puede ser sustituida en todos los casos en que la combinación de pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso se administren como parte de una terapia sistémica. La inyección subcutánea de pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración comparadas con los productos intravenosos.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Continuación](#)

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

Pautas terapéuticas para enfermedad HER2 positiva(continuación):^{k,r}

- **Trastuzumab + vinorelbina^{9,43,44}**
 - ▶ Vinorelbina
 - ◊ 25 mg/m² IV día 1 semanal; o
 - ◊ 20-35 mg/m² IV días 1 y 8; ciclo cada 21 días; o
 - ◊ 25-30 mg/m² IV días 1, 8 y 15; ciclo cada 28 días
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días³³
- **Trastuzumab + capecitabina^{45,46,47}**
 - ▶ Capecitabina 1000-1250 mg/m² por vía oral dos veces al día en los días 1-14; ciclo cada 21 días
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal^{39,46}
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días^{31,33}
- **Lapatinib + capecitabina⁴⁸**
 - ▶ Lapatinib 1250 mg por vía oral, días 1-21
 - ▶ Capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día, días 1-14
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Trastuzumab + lapatinib⁴⁹**
 - ▶ Lapatinib 1000 mg por vía oral por día durante 21 días
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV día 1 cada 21 días³³
- **Neratinib + capecitabina⁵⁰**
 - ▶ Neratinib 240 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21
 - ▶ Capecitabina 750 mg/m² por vía oral dos veces al día, días 1-14
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Margetuximab-cmkb + capecitabina⁵¹**
 - ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV día 1
 - ▶ Capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día, días 1-14
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Margetuximab-cmkb + eribulina⁵¹**
 - ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV día 1
 - ▶ Eribulina 1,4 mg/m² IV días 1 y 8
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Margetuximab-cmkb + gemcitabina⁵¹**
 - ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV día 1
 - ▶ Gemcitabina 1000 mg/m² IV días 1 y 8
 - ◊ Ciclo cada 21 días
- **Margetuximab-cmkb + vinorelbina⁵¹**
 - ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV día 1
 - ▶ Vinorelbina 25-30 mg/m² IV días 1 y 8
 - ◊ Ciclo cada 21 días

^k Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado del trastuzumab.

^r El trastuzumab y la inyección de hialuronidasa-oysk para uso subcutáneo pueden sustituirse por trastuzumab. Su dosificación e instrucciones de administración son diferentes a las del trastuzumab intravenoso. No sustituir trastuzumab y hialuronidasa-oysk por o con ado-trastuzumab emtansina o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

REFERENCIAS

- ¹ Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- ² Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- ³ O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- ⁴ Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- ⁵ Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- ⁶ Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- ⁷ Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- ⁸ Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- ⁹ Esfahani K, Ferrario C, Le P, Panasci L. The trastuzumab and vinorelbine combination: an alternative to taxane-based chemotherapy for early-stage and locally advanced her2-positive breast cancer. *Curr Oncol* 2014;21:e723-e727.
- ¹⁰ Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
- ¹¹ Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1902-1909.
- ¹² Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-1153.
- ¹³ Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *J Chemother* 2010;22:201-204.
- ¹⁴ Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- ¹⁵ Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4963-4970.
- ¹⁶ Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008;112:1455-1461.
- ¹⁷ Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- ¹⁸ Gradishar W, Dimitry K, Sergey C, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611-3619.
- ¹⁹ Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- ²⁰ Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-3414.
- ²¹ Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:741-751.
- ²² Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
- ²³ Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- ²⁴ Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- ²⁵ Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:48-54.
- ²⁶ Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957.
- ²⁷ O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl_15):Abstract 1007.
- ²⁸ Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 2018;29:1763-1770.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Continuación](#)

PAUTAS DE TERAPIA SISTÉMICA PARA LA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

REFERENCIAS

- ²⁹ Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:124-131.
- ³⁰ Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3857-3864.
- ³¹ Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
- ³² Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2012;72:Abstract P5-18-20.
- ³³ Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965-3971.
- ³⁴ Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):597-609.
- ³⁵ Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
- ³⁶ Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-621.
- ³⁷ Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792.
- ³⁸ Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425-432.
- ³⁹ Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
- ⁴⁰ Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
- ⁴¹ Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- ⁴² Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- ⁴³ Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
- ⁴⁴ Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
- ⁴⁵ von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
- ⁴⁶ Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
- ⁴⁷ Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.
- ⁴⁸ Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
- ⁴⁹ Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130.
- ⁵⁰ Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase 3 NALA trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2019;37:(suppl; abstr 1002).
- ⁵¹ Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol* 2021;7:573-584.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIAS DIRIGIDAS ADICIONALES Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES ASOCIADOS PARA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

Biomarcadores asociados a terapias aprobadas por la FDA

Subtipo de cáncer de mama	Biomarcador	Detección	Agentes aprobados por la FDA	Categoría de prueba de NCCN	Categoría de preferencia de NCCN
Cualquiera ^a	Mutación de <i>BRCA1</i> Mutación de <i>BRCA2</i>	Secuenciación de línea germinal	Olaparib Talazoparib	Categoría 1 Categoría 1	Preferido
RH-positivo/ HER2-negativo ^b	Mutación activadora de <i>PIK3CA</i>	PCR (sangre o bloque de tejido si sangre negativa), pruebas moleculares	Alpelisib + fulvestrant ^c	Categoría 1	Terapia de segunda línea o posterior de elección
CMTN	Expresión de PD-L1 (utilizando el anticuerpo 22C3) Umbral de positividad puntuación positiva combinada ≥10	IHQ	Pembrolizumab + quimioterapia (paclitaxel unido a albúmina, paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) ^d	Categoría 1	Terapia de primera línea preferida ^h
Cualquiera	<i>Fusión NTRK</i>	FISH, NGS, PCR (bloque de tejido)	Larotrectinib ^e Entrectinib ^e	Categoría 2A	Útil en determinadas circunstancias
Cualquiera	MSI-H/dMMR	IHQ, PCR (bloque de tejido)	Pembrolizumab ^{d,f} Dostarlimab-gxly ^g	Categoría 2A	
Cualquiera	TMB-H (≥10 mutaciones/mb)	NGS	Pembrolizumab ^{d,f}	Categoría 2A	

^a Evaluar las mutaciones de *BRCA1/2* en la línea germinal en todas las pacientes con cáncer de mama recidivante o metastásico para identificar las candidatas a la terapia con inhibidores de PARP. Mientras que el olaparib y el talazoparib están indicados por la FDA para cánceres HER2 negativos, el grupo de expertos apoya su uso en cualquier subtipo de cáncer de mama asociado a mutación de *BRCA1* o *BRCA2* en la línea germinal.

^b En el cáncer de mama RH positivo/HER2 negativo, evaluar en cuanto a mutaciones de *PIK3CA* con tumor o biopsia líquida para identificar a candidatas a alpelisib más fulvestrant. Los análisis de mutación de *PIK3CA* pueden hacerse en tejido tumoral o ADNtc en sangre periférica (biopsia líquida). Si la biopsia líquida es negativa, se recomienda la prueba del tejido tumoral.

^c No se ha establecido la seguridad del alpelisib en pacientes con diabetes de tipo 1 o diabetes no controlada de tipo 2.

^d Véase [NCCN Guidelines para el control de toxicidades asociadas a la inmunoterapia](#).

^e El larotrectinib y el entrectinib están indicados para tratar tumores sólidos con fusión del gen *NTRK* sin mutación de resistencia adquirida conocida y para los que no existen otros tratamientos satisfactorios o que han progresado después del tratamiento.

^f El pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos no resecables o metastásicos, con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con reparación deficiente de desajuste (dMMR) o tumores con TMB-H que han progresado después del tratamiento anterior y para los que no existen otras opciones de tratamiento satisfactorias.

^g El dostarlimab-gxly está indicado para las pacientes adultas con tumores metastásicos o irresecables con MSI-H/dMMR que han tenido progresión durante o después de un tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento alternativas.

^h Si bien hay datos disponibles para el tratamiento de primera línea, estas pautas pueden utilizarse como terapia de segunda línea y siguientes si no se ha utilizado anteriormente una terapia con un inhibidor de PD-1/PD-L1. Si hay progresión de la enfermedad con un plan que contenga un inhibidor de PD-1/PD-L1, no hay datos que apoyen una línea de tratamiento adicional con otro inhibidor de PD-1/PD-L1.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIAS DIRIGIDAS ADICIONALES Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES ASOCIADOS PARA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1)

Frecuencias de administración de dosis de otros tratamientos dirigidos

Pautas terapéuticas de elección:

- **Olaparib¹ comprimidoⁱ**
 - ▶ 300 mg por vía oral, dos veces al día
 - ▶ Ciclo cada 28 días
- **Talazoparib² comprimido**
 - ▶ 1 mg vía oral una vez al día
 - ▶ Ciclo cada 28 días
- **Alpelisib + fulvestrant³**
 - ▶ Alpelisib 300 mg vía oral una vez al día los días 1-28; fulvestrant 500 mg IM los días 1 y 15
 - ◊ Ciclo de 28 días, 1 ciclo
 - ▶ Seguimiento de alpelisib 300 mg vía oral una vez al día los días 1-28; fulvestrant 500 mg IM el día 1
 - ◊ Ciclo cada 28 días hasta progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable
- **Pembrolizumab + quimioterapia (paclitaxel unido a albúmina, paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino)⁴**
 - ▶ Pertuzumab 200 mg IV día 1 (administrado cada 21 días)
 - ▶ Paclitaxel unido a albúmina 100 mg/m² IV en días 1, 8 y 15 (administrado cada 28 días)
 -
 - ▶ Paclitaxel 90 mg/m² IV días 1, 8, 15; (administrado cada 28 días)
 -
 - ▶ Pembrolizumab 200 mg IV día 1
 - ▶ Gemcitabina 1000 mg/m² IV días 1 y 8
 - ▶ Carboplatino AUC 2 IV días 1 y 8
 - ◊ Administrado cada 21 días

Útil en determinadas circunstancias:

- **Larotrectinib⁵**
 - ▶ 100 mg por vía oral dos veces al día en los días 1-28
 - ▶ Ciclo cada 28 días hasta progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable
- **Entrectinib⁶**
 - ▶ 600 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 28
 - ▶ Ciclo cada 28 días hasta progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable
- **Pembrolizumab⁷⁻¹⁰**
 - ▶ 200 mg IV el día 1, cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, o
 -
 - ▶ 400 mg IV el día 1, cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
- **Dostarlimab-gxly¹¹**
 - ▶ 500 mg IV el día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para los ciclos 1-4
 - ▶ Seguimiento de 1000 mg IV el día 1 del ciclo 5
 - ◊ Ciclo cada 42 días a partir del ciclo 5

ⁱ También existe una formulación en cápsulas. Sin embargo, no se deben sustituir los comprimidos por las cápsulas miligramo por miligramo debido a las diferencias de dosificación y biodisponibilidad.

La selección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el abordaje de las toxicidades asociadas son cuestiones de gran complejidad. Suele ser necesario modificar la dosis y la frecuencia de administración de los medicamentos y dispensar cuidados de apoyo debido a las toxicidades previstas y a la variabilidad de cada paciente, el tratamiento anterior y la comorbilidad. Por tanto, la óptima administración de agentes anticancerígenos precisa de la intervención de un equipo de sanitarios con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos y en el tratamiento de las toxicidades asociadas a pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

TERAPIAS DIRIGIDAS ADICIONALES Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES ASOCIADOS PARA ENFERMEDAD RECIDIVANTE IRRESECCABLE (LOCAL O REGIONAL) O EN ESTADIO IV (M1) REFERENCIAS

- ¹ Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2017;377:523-533.
- ² Litton J, Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2018;379:753-763.
- ³ Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380:1929-1940.
- ⁴ Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2020;396:1817-1828.
- ⁵ Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.
- ⁶ Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7:400-409.
- ⁷ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413.
- ⁸ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520.
- ⁹ Lala M, Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur J Cancer 2020;131:68-75.
- ¹⁰ Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020;21:1353-1365.
- ¹¹ Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. Poster presented at American Society for Clinical Oncology (ASCO), Virtual Meeting, June 4–8, 2021. [Abstract ID: 2564].

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE MONITORIZACIÓN DE ENFERMEDADES METASTÁSICAS

Durante el tratamiento del cáncer de mama metastásico es importante monitorizar los síntomas y la carga tumoral para saber si se están obteniendo beneficios y que la paciente no reciba la toxicidad de un tratamiento ineficaz.

En qué consiste la supervisión

La supervisión incluye la evaluación periódica de varias combinaciones de síntomas, la exploración física, pruebas de laboratorio rutinarias, pruebas de imagen y análisis de los biomarcadores sanguíneos cuando proceda. Los resultados de la supervisión se clasifican en: respuesta o respuesta continua al tratamiento, enfermedad estable, incertidumbre sobre el estado de la enfermedad o progresión de la misma. Por lo general, el médico valorará y equilibrará diversas fuentes de información para determinar si se está controlando la enfermedad y si la toxicidad del tratamiento es aceptable. A veces, esta información puede ser contradictoria. Los médicos deben tener en cuenta las preferencias de las pacientes en un proceso compartido de toma de decisiones.

Definición de progresión de la enfermedad

Para establecer la progresión de la enfermedad se requieren pruebas inequívocas basadas en uno o más de estos factores, ya sea debido a la ineficacia del tratamiento o a la resistencia adquirida de la enfermedad al tratamiento aplicado. Se puede confirmar la progresión de la enfermedad cuando existen pruebas de crecimiento o empeoramiento del tumor en focos ya conocidos o de la aparición de nuevos focos de enfermedad metastásica.

• Las siguientes manifestaciones son indicativas de progresión de la enfermedad:

- ▶ Empeoramiento de los síntomas como dolor o disnea
- ▶ Pruebas de empeoramiento o extensión de la enfermedad en la exploración física
- ▶ Empeoramiento del estado general
- ▶ Pérdida de peso inexplicable
- ▶ Aumento de la fosfatasa alcalina, la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) o la bilirrubina
- ▶ Hipercalcemia
- ▶ Nueva anomalía radiográfica o aumento del tamaño de una anomalía radiográfica preexistente
- ▶ Nuevas regiones de anomalías en las pruebas de imagen funcionales (por ejemplo, gammagrafía, TEP/TC)
- ▶ Aumento de los marcadores tumorales (p. ej. el antígeno carcinoembrionario [CEA], CA 15-3, CA 27.29)^a

^aEl aumento de los marcadores tumorales (como el CEA, CA 15-3, CA 27.29) es preocupante en cuanto a la progresión del tumor, pero también puede interpretarse en el marco de la respuesta de la enfermedad. El aumento aislado de los marcadores tumorales rara vez debe considerarse como evidencia definitiva para declarar la progresión de la enfermedad. Los cambios en las lesiones óseas son difíciles de evaluar en una radiología simple o transversal o en una gammagrafía ósea. Por ello, los síntomas de la paciente y los marcadores tumorales séricos pueden ser más útiles en pacientes con enfermedad metastásica ósea.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Continuación](#)

**BINV-S
1 DE 3**



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE MONITORIZACIÓN DE ENFERMEDADES METASTÁSICAS

Uso de criterios objetivos para determinar respuesta, estabilidad o progresión

- La forma más precisa de conocer la evolución de la enfermedad es repitiendo pruebas previamente anómalas de forma regular y sucesiva. Por lo general, se debe utilizar la misma técnica diagnóstica en todo el proceso (por ejemplo, una anomalía encontrada en una TC de tórax se debe supervisar repitiendo la misma TC de tórax).
- Es común y esperable que se produzca alguna variación clínicamente poco importante en la evaluación de las anomalías en todas las pruebas sucesivas. Por tanto, se recomienda basarse en criterios objetivos y ampliamente aceptados para determinar la respuesta, la estabilidad y la progresión de la enfermedad. Entre ellos figuran Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) guidelines [Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.] New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247) and the WHO criteria (Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214).
- Los estudios de imágenes funcionales, como las gammagrafías óseas con radionúclidos y las TEP, resultan especialmente difíciles a la hora de evaluar la respuesta. En las gammagrafías óseas, la respuesta a la enfermedad puede manifestarse como un brote o a un aumento de la actividad, lo que puede interpretarse erróneamente como una progresión de la enfermedad, especialmente en la primera gammagrafía ósea de seguimiento después de instaurarse un nuevo tratamiento. La TEP supone una dificultad adicional al carecer de un conjunto de normas reproducibles, aprobadas y ampliamente aceptadas para evaluar la actividad de la enfermedad.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

[Continuación](#)



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama invasivo

PRINCIPIOS DE MONITORIZACIÓN DE ENFERMEDADES METASTÁSICAS

Frecuencia de la supervisión

La frecuencia idónea para repetir las pruebas es incierta y se basa principalmente en las estrategias de monitorización utilizadas en los ensayos clínicos del cáncer de mama. Para determinar la frecuencia de la monitorización, se sopesará la necesidad de detectar enfermedad en progresión, evitar la toxicidad innecesaria de terapias ineficaces, la utilización de recursos y determinar el coste. La siguiente tabla puede servir de orientación, si bien debe adaptarse a cada paciente en función de los focos y la biología de la enfermedad, y del plan de tratamiento. Será necesario volver a examinar la actividad de la enfermedad cuando la paciente presente signos o síntomas nuevos o de empeoramiento, sin importar la frecuencia de las pruebas anteriores.

Frecuencias de seguimiento recomendadas para pacientes con enfermedad metastásica^b

	Inicio, previo a un nuevo tratamiento	Quimioterapia	Terapia endocrina	Reestadificación ante sospechas de progreso de la enfermedad
Valoración de los síntomas	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses	Sí
Exploración física	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses	Sí
Estado general	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses	Sí
Peso	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses	Sí
PFH, CBC	Sí	Antes de cada ciclo, según indicaciones	Cada 1-3 meses	Sí
TC tórax/abdomen/pelvis con contraste	Sí	Cada 2-4 ciclos	Cada 2-6 meses	Sí
Gammagrafía ósea	Sí	Cada 4-6 ciclos	Cada 2-6 meses	Sí
TEP/TC	Según indicación clínica	Según indicación clínica	Según indicación clínica	Según indicación clínica
Marcadores tumorales	Según indicación clínica	Según indicación clínica	Según indicación clínica	Según indicación clínica

^b En pacientes con enfermedad crónica estable, se puede reducir la frecuencia de la monitorización.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Tumor phyllodes

PRESENTACIÓN CLÍNICA

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES

CLÍNICOS

TRATAMIENTO

VIGILANCIA

Sospecha clínica de tumor phyllodes:

- Masa palpable
- Crecimiento rápido
- Gran tamaño (>3 cm)
- La ecografía indica un fibroadenoma, excepto por el tamaño o los antecedentes de crecimiento

• Anamnesis y exploración física
• Ecografía
• Mamografía para pacientes ≥30 años

Biopsia
escisional^a

Biopsia con
aguja gruesa^b

Fibroadenoma

→ Observar

Tumor phyllodes benigno

Seguimiento
clínico durante
3 años

Tumor phyllodes
fronterizo o
maligno

→ Escisión amplia^c
sin estadificación
axilar^d

Cáncer
invasivo
o *in situ*

→ Véanse las directrices
correspondientes

Tumor phyllodes
benigno
o indeterminado

→ Biopsia
escisional^a

Véanse hallazgos
arriba

Tumor phyllodes
fronterizo o
maligno

→ Escisión amplia^c
sin estadificación
axilar^d

Seguimiento
clínico durante
3 años

Cáncer
invasivo
o *in situ*

→ Véanse las directrices
correspondientes

^a La biopsia escisional incluye la extirpación completa de la masa, pero con objeto de obtener márgenes quirúrgicos.

^b La biopsia con aguja fina (AAF) o gruesa puede no distinguir entre un fibroadenoma y un tumor phyllodes en ciertos casos. Para el diagnóstico de un tumor phyllodes, la biopsia con aguja gruesa tiene mayor sensibilidad que la biopsia AAF, pero ninguna es capaz de diferenciar los tumores phyllodes de los fibroadenomas en todos los casos. Cuando exista sospecha clínica de tumor phyllodes, puede ser necesaria la escisión de la lesión para la clasificación patológica definitiva.

^c En enfermedad maligna o limítrofe, escisión amplia es aquella destinada a obtener márgenes quirúrgicos ≥1 cm. Los márgenes quirúrgicos estrechos se asocian a un mayor riesgo de recidiva local, si bien no son indicadores definitivos de mastectomía radical cuando la mastectomía parcial no logra un ancho de margen ≥1 cm.

^d No hay datos prospectivos aleatorizados que apoyen la administración de RT en tumores phyllodes. Sin embargo, si la recidiva adicional originara una morbilidad significativa (por ejemplo, recidiva en la pared torácica tras una mastectomía), la RT debe valorarse siguiendo los mismos principios que se aplican al tratamiento del sarcoma de tejido blando.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Tumor phyllodes

RECIDIVA DE TUMORES PHYLLODES

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Masa mamaria localmente
recidivante tras extirpación
de tumor phyllodes

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES

- Anamnesis y exploración física
- Ecografía
- Mamografía
- Muestras de tejido^b (histología de elección)
- Valorar imágenes del tórax (radiografía, TC o TC con contraste opcional)

CLÍNICOS

Sin enfermedad
metastásica

Enfermedad
metastásica

TRATAMIENTO

Reescisión con márgenes
amplios sin estadificación
axilar

Tratamiento de enfermedad metastásica siguiendo
los principios del sarcoma de tejidos blandos
([Véanse NCCN Guidelines para el Sarcoma de
tejido blando](#))

Valorar radiación
posoperatoria
(categoría 2B)^d

^b La biopsia con aguja fina (AAF) o gruesa puede no distinguir entre un fibroadenoma y un tumor phyllodes en ciertos casos. Para el diagnóstico de un tumor phyllodes, la biopsia con aguja gruesa tiene mayor sensibilidad que la biopsia AAF, pero ninguna es capaz de diferenciar los tumores phyllodes de los fibroadenomas en todos los casos. Cuando exista sospecha clínica de tumor phyllodes, puede ser necesaria la escisión de la lesión para la clasificación patológica definitiva.

^d No hay datos prospectivos aleatorizados que apoyen la administración de RT en tumores phyllodes. Sin embargo, si la recidiva adicional originara una morbilidad significativa (por ejemplo, recidiva en la pared torácica tras una mastectomía), la RT debe valorarse siguiendo los mismos principios que se aplican al tratamiento del sarcoma de tejido blando.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Enfermedad de Paget

PRESENTACIÓN CLÍNICA

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES



^aEccema, ulceración, sangrado o prurito en pezón o areola.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

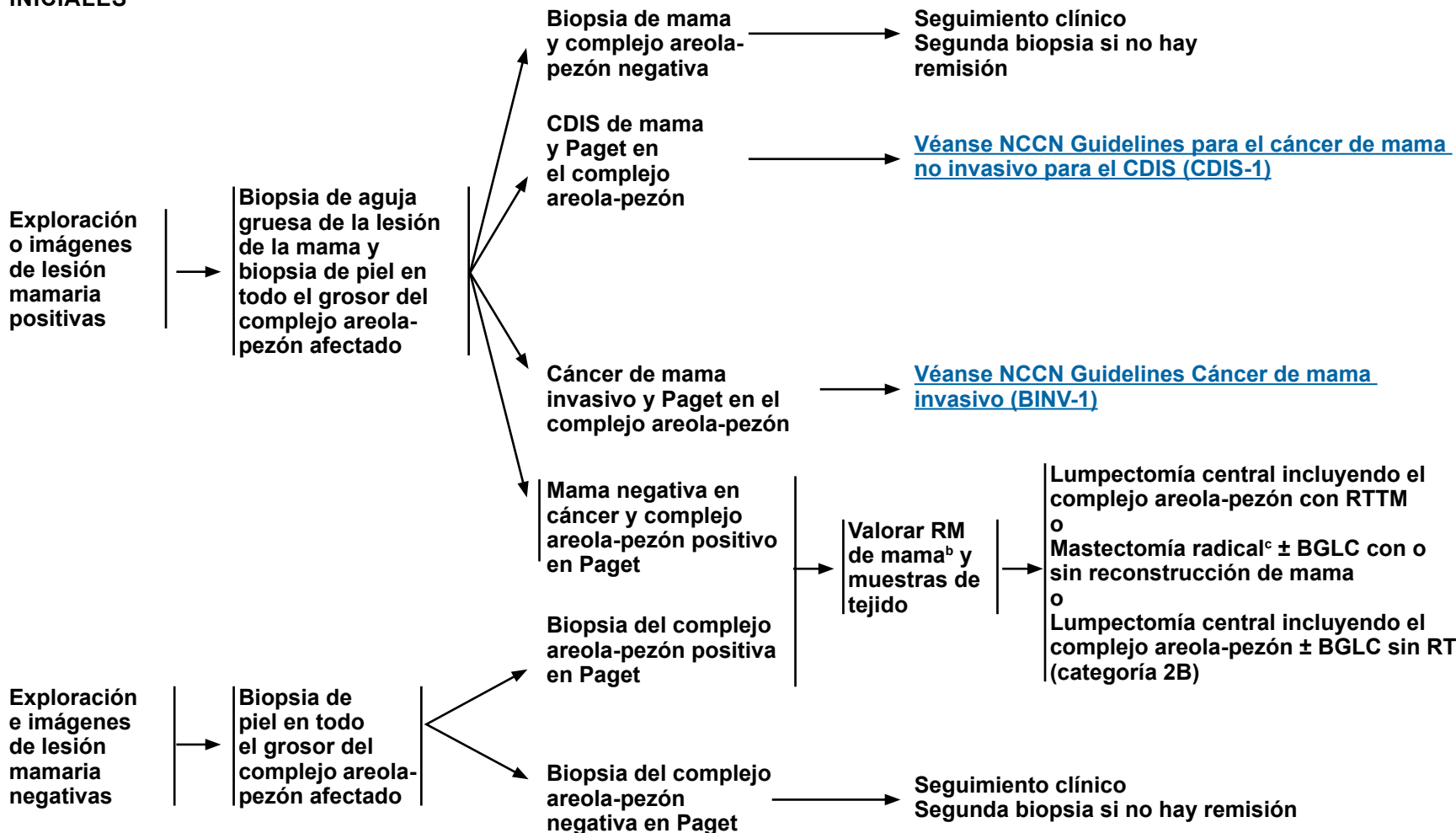
Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Enfermedad de Paget

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES



Terapia sistémica adyuvante según las indicaciones clínicas

[Véanse NCCN Guidelines para CDIS o Cáncer de mama invasivo](#)

^b [Véanse los Principios de las pruebas de RM específicas para la mama \(BINV-B\)](#).

^c La mastectomía siempre es una opción en cualquier manifestación de la enfermedad de Paget ([Véase la Discusión](#)).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama durante el embarazo

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES^a

- Radiografía de tórax (con blindaje abdominal)
- Ecografía abdominal si se indica para valorar metástasis en hígado
- Valorar RM sin contraste de la médula espinal si está indicada para valorar metástasis óseas

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Paciente embarazada con cáncer de mama confirmado; Sin metástasis a distancia en estadificación

Primer trimestre

Fin de discusión: No terapéutico

Continuidad de embarazo

Mastectomía + estadificación axilar^{b,c,e}

TRATAMIENTO ADYUVANTE^{b,d}

→ Iniciar quimioterapia adyuvante en segundo trimestre^{b,d}
± RT adyuvante postparto^b
± Terapia endocrina adyuvante postparto^b

Segundo trimestre/principios del tercer trimestre

Mastectomía^b o CCM + estadificación axilar^{b,c,d}

o
Quimioterapia preoperatoria,^{b,d} mastectomía o cirugía conservadora de la mama + estadificación axilar^{b,c,d}

→ Quimioterapia adyuvante^{b,d}
± RT adyuvante postparto^b
± Terapia endocrina adyuvante postparto^b

→ ± RT adyuvante postparto^b
± Terapia endocrina adyuvante postparto^b

Finales del tercer trimestre

Mastectomía^a o CCM + estadificación axilar^{b,c}

→ Quimioterapia adyuvante^{b,d}
± RT adyuvante postparto^b
± Terapia endocrina adyuvante postparto^b

^a La TC (escáner) y las pruebas de imagen nucleares están contraindicadas durante el embarazo.

^b Las consideraciones y la selección de la terapia local y la terapia sistémica son similares a las recomendadas para el cáncer de mama sin embarazo; ver otras secciones de esta guía. Sin embargo, la selección y el momento de la quimioterapia, la terapia endocrina y la RT es diferente en la paciente embarazada que en la no embarazada ([Véase la Discusión](#)). La quimioterapia no debe administrarse en el primer trimestre del embarazo y la RT, en ningún trimestre del embarazo. Se recomienda que los equipos de oncología y obstetricia se coordinen para decidir los mejores momentos en los que administrar la terapia sistémica durante el embarazo. La mayor parte de la experiencia con quimioterapia para cáncer de mama durante el embarazo se ha obtenido de pautas terapéuticas que combinan doxorubicina, ciclofosfamida y fluorouracilo. Las consideraciones sobre la quimioterapia posparto son las mismas que para el cáncer de mama sin embarazo.

^c El uso de colorante azul está contraindicado en el embarazo, en tanto que el azufre coloidal radiomarcado parece ser seguro para la BGLC en el embarazo. [Véanse Consideraciones para la estadificación axilar quirúrgica \(BINV-D\)](#).

^d Existen pocos datos sobre el uso de taxanos durante el embarazo. Si se utilizan, el grupo de expertos de NCCN recomienda la administración semanal de paclitaxel después del primer trimestre si está clínicamente indicado por el estado de la enfermedad. La terapia anti-HER2 está contraindicada durante el embarazo.

^e En caso de encontrarse a finales del primer trimestre, se puede valorar la quimioterapia preoperatoria en el segundo trimestre.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama inflamatorio

PRESENTACIÓN CLÍNICA^a

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO INICIALES

Diagnóstico
clínico patológico
del CMI

- Anamnesis y exploración física por un equipo multidisciplinar y fotografía médica
- Hemograma
- Perfil metabólico completo, incluyendo pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina
- Revisión patológica^b
- Determinar el estado RE/RPg y HER2 del tumor^c
- Asesoramiento sobre fertilidad en pacientes premenopáusicas^d
- Asesoramiento genético si la paciente tiene riesgo^e de cáncer de mama hereditario
- Pruebas de imagen:
 - ▶ Mamografía bilateral de diagnóstico; ecografía si es necesaria
 - ▶ TC de diagnóstico de tórax ± contraste
 - ▶ TC de diagnóstico abdominal ± pélvico con contraste o RM con contraste
 - ▶ Gammagrafía ósea o TEP-FDG/TC^{f,g}
 - ▶ RM de mama (opcional)

Terapia sistémica
preoperatoria,^h
antraciclina + taxano
(de elección).^h
Si el tumor es HER2
positivo, terapia dirigida
a HER2ⁱ

[Véase
CMI-2](#)

^a El CMI es un síndrome clínico que aparece en pacientes con cáncer de mama invasivo caracterizado por eritema y edema (piel de naranja) en un tercio o más de la piel de la mama. El diagnóstico diferencial incluye celulitis de la mama o mastitis. Aunque, patológicamente es habitual que haya un tumor en el tejido linfático dérmico de la piel afectada, la afectación de este tejido no es necesaria ni suficiente por sí misma para avanzar un diagnóstico del CMI.

^b El grupo de expertos respalda el protocolo del College of American Pathologists para la generación de informes de anatomía patológica de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama.
<http://www.cap.org>.

^c Véanse los Principios de las pruebas de biomarcadores (BINV-A).

^d Véase Fertilidad y control de la natalidad (BINV-C).

^e Para los factores de riesgo, véanse [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

^f Si se realiza una TEP-FDG/TC que revela de forma concluyente la existencia de metástasis ósea en ambas pruebas (TEP y TC), no serán necesarias la gammagrafía ósea ni la TEP/TC con fluoruro de sodio.

^g La TEP-FDG/TC puede realizarse al mismo tiempo que la TC de diagnóstico. La TEP-FDG/TC podría ser muy útil en situaciones en las que los resultados de las pruebas de estadificación estándar son ambiguos o sospechosos. La TEP-FDG/TC también puede ser útil para detectar enfermedades ganglionares regionales insospechadas y/o metástasis a distancia cuando se combina con pruebas de estadificación estándar.

^h Véanse [Pautas de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-L\)](#).

ⁱ Se puede administrar un tratamiento preoperatorio con pertuzumab en las pacientes con CMI HER2 positiva.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.

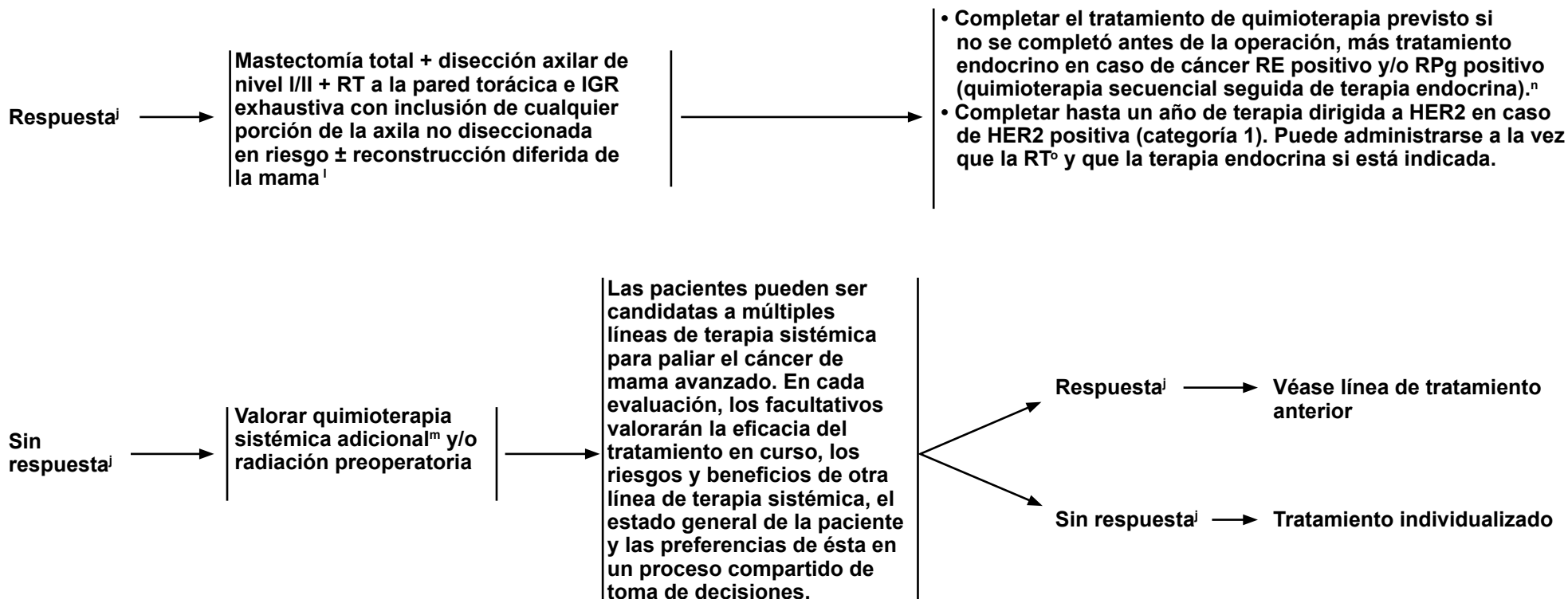


NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama inflamatorio

RESPUESTA A LA TERAPIA PREOPERATORIA

TRATAMIENTO^k



^j La evaluación precisa de la respuesta tumoral en el interior de la mama o en los ganglios linfáticos regionales a la terapia sistémica preoperatoria es difícil y debe incluir la exploración física y la realización de pruebas de imagen (mamografía y/o RM de mama) que fueran anormales en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinar elegirá los métodos de imagen antes de la cirugía.

^k Las pacientes con CMI recidivante deben tratarse según las directrices para enfermedad recidivante o de estadio IV (M1) ([BINV-19](#)).

^l Véanse [Principios de reconstrucción de la mama después de cirugía \(BINV-H\)](#).

^m [Pautas de terapia sistémica para la enfermedad recidivante o irresecable \(local o regional\) en estadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#).

ⁿ Véase [Terapia endocrina adyuvante \(BINV-K\)](#).

^o Véanse [Principios de la radioterapia \(BINV-D\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda especialmente la participación en ensayos clínicos.



NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Sistema de estadificación TNM del cáncer de mama

Tumor primario (T) Para establecer la categoría T del tumor primario se emplean los mismos criterios, independientemente de si nos basamos en valoraciones clínicas o patológicas o ambas. La categoría T se basa principalmente en el tamaño del componente invasivo del cáncer. El tamaño máximo del foco del tumor se emplea para estimar el volumen de la enfermedad. Para ello se utiliza la dimensión contigua más grande de un foco tumoral; los pequeños focos satélites de tumores no contiguos no se tienen en cuenta en el tamaño. Por lo general, en la medición de un tumor antes del tratamiento se tiene en cuenta la reacción fibrosa celular a las células tumorales invasoras; sin embargo, la fibrosis densa observada tras el tratamiento neoadyuvante no suele incluirse en la medición patológica debido a que su extensión puede llevar a una sobreestimación del volumen tumoral residual. El tamaño clínico de un tumor primario (T) se puede conocer mediante datos clínicos (técnicas de exploración física y de imágenes como la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética) y hallazgos patológicos (mediciones macro y microscópicas). Para conocer el tamaño clínico (Tc) del tumor se utilizarán los datos clínicos que se consideren más precisos para cada caso concreto, teniendo presente que su precisión no es absoluta debido a que la existencia de ciertos cánceres de mama no siempre se detecta con las actuales técnicas de diagnóstico por imagen y a que los tumores están compuestos, en proporciones variables, por enfermedades no invasivas e invasivas, que actualmente estas técnicas no pueden distinguir. El tamaño debe redondearse al milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor que el valor de corte de una clasificación T dada, se redondeará al milímetro más cercano al valor de corte. Por ejemplo, un tamaño de 4,9 mm se notificaría como 5 mm, mientras que un tamaño de 2,04 cm se notificaría como 2,0 cm (20 mm). La excepción a esta regla de redondeo sería un tumor de mama con un tamaño de entre 1,0 y 1,4 mm. Este tamaño se redondearía a 2 mm porque el redondeo hacia abajo llevaría a clasificar el cáncer como carcinoma microinvasivo (T1mi), que se define como tumores con un tamaño de 1,0 mm o menos.

Tabla 1. Definiciones para T, N, M

TX	El tumor primario no se puede valorar	T2	Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su mayor dimensión
T0	Sin pruebas de tumor primario	T3	Tumor >50 mm en su mayor dimensión
Tis (CDIS)*	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	T4	Tumor de cualquier tamaño con expansión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis sola no se califica como T4
Tis (Paget)	La enfermedad de Paget del pezón NO está asociada al carcinoma invasivo ni al carcinoma <i>in situ</i> (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima de la mama asociados a la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características del tumor del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe tenerse en cuenta	T4a	Expansión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no se califica como T4
T1	Tumor ≤20 mm en su mayor dimensión	T4b	Ulceración y/o ganglios satélite macroscópicos ipsilaterales o edema de la piel (con piel de naranja) que no reúne los criterios del carcinoma inflamatorio
T1mi	Tumor ≤1 mm en su mayor dimensión	T4c	Presencia tanto de T4a como de T4b
T1a	Tumor >1 mm pero ≤5 mm en su mayor dimensión (redondear cualquier medición >1,0-1,9 mm a 2 mm)	T4d	Carcinoma inflamatorio
T1b	Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su mayor dimensión		
T1c	Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su mayor dimensión		

*Nota: El carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) es una entidad benigna que se extirpa según estadificación TNM del AJCC Cancer Staging Manual, 8.ª edición.

[Continuación](#)

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.

Tabla 1. Definiciones de T, N, M (continuación)

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clínico (cN)

cNX*	No se pueden analizar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., por previa extirpación)
cN0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales (según prueba clínica o de imagen)
cN1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales extirpables nivel I, II
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor que 0,2 mm, pero no mayor que 2,0 mm)
cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II clínicamente fijos o fusionados; o en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
cN2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II fijados entre sí (fusionados) o a otras estructuras
cN2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares nivel III) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios linfáticos axilares nivel I, II; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos mamarios internos
cN3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares
cN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Nota: Se añadirán los sufijos (sn) y (f) a la categoría N para indicar que la metástasis se ha confirmado mediante biopsia del ganglio centinela o mediante biopsia con aspiración de aguja fina o gruesa respectivamente.

*La categoría cNX se utiliza con prudencia en los casos en que los ganglios linfáticos regionales se hayan extirpado quirúrgicamente o cuando se carezca de documentación de la exploración física de la axila.

**Aunque la categoría cN1mi se utiliza rara vez, puede ser apropiada cuando se realiza una biopsia del ganglio centinela antes de la resección del tumor, lo que es más probable en cuadros tratados con terapia neoadyuvante.

Patológico (pN)

pNX	No se pueden analizar los ganglios linfáticos regionales (no se han extirpado para su estudio patológico ni previamente extirpados)
pN0	No se ha detectado metástasis en los ganglios linfáticos regionales o solo ITC
pN0(i+)	Solo ITC (grupos de células malignas no mayores de 0,2 mm) en ganglios linfáticos regionales
pN0(mol+)	Datos moleculares positivos según reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se han detectado ITC
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o en los ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis según biopsia de ganglio linfático centinela
pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor que 0,2 mm, pero no mayor que 2,0 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, con al menos una mayor que 2,0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios centinela mamarios internos ipsilaterales, excluyendo ITC
pN1c	Combinación de pN1a y pN1b.
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios mamarios internos ipsilaterales positivos según prueba de imagen en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor que 2,0 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectada, con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos

[Continuación](#)

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.

**Tabla 1. Definiciones de T, N, M (continuación)
Patológico (pN)**

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

Nota: Se añadirán los sufijos (sn) y (f) a la categoría N para indicar que la metástasis se ha confirmado mediante biopsia del ganglio centinela o mediante biopsia AAF o de aguja gruesa respectivamente, sin más resecciones de ganglios

Metástasis a distancia (M)

M0	No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia*
cM0(i+)	No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia en presencia de células o depósitos tumorales no mayores de 0,2 mm detectados por microscopio o mediante técnicas moleculares en el torrente sanguíneo, la médula ósea ni en otro tejido ganglionar no regional en paciente sin síntomas ni signos de metástasis.
cM1	Metástasis a distancia detectada en pruebas clínicas y radiográficas
pM1	Cualquier metástasis confirmada histológicamente en órganos distantes; o si se trata de ganglios no regionales, metástasis mayores de 0,2 mm

Tabla 2. Grupos de estadificación anatómica de la AJCC

La tabla Grupo de Estadificación Anatómica sólo debe utilizarse en regiones globales de las que no se dispone de pruebas de biomarcadores de forma rutinaria. Los registros de cáncer de Estados Unidos deben utilizar las tablas de Grupos de Estadificación Clínica, Pronóstica y Patológica para la notificación de casos.

Fase 0	Tis	N0	M0	Estadio IIIA	T0	N2	M0
Estadio IA	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	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 en el estadio IB.
3. Los tumores T2, T3 y T4 con micrometástasis ganglionares (N1mi) se clasifican en la categoría N1.
4. M0 incluye M0(i+).
5. La designación pM0 no es válida; cualquier M0 es clínico.
6. Si una paciente presenta enfermedad M1 antes de la terapia sistémica neoadyuvante, el estadio será IV y seguirá siéndolo cualquiera que sea su respuesta a la terapia neoadyuvante.
7. La clasificación del estadio podría cambiar si las pruebas de imagen posquirúrgicas revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre que dichas pruebas se realicen en los 4 meses siguientes al diagnóstico en ausencia de progresión de la enfermedad y que la paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.
8. La estadificación posterior a la terapia neoadyuvante se marca con los prefijos "yc" o "yp" en la clasificación T y N. No se asigna un grupo de estadificación anatómico si se produce una respuesta completa patológica (RCp) a la terapia neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

[Continuación](#)



Tabla 2. Grupos de estadificación anatómica del AJCC (continuación)

Grado histológico (G)

A todos los carcinomas de mama invasivos se les asignará un grado histológico. Se recomienda clasificación histológica de combinada de Nottingham (modificación de Nottingham del sistema de clasificación de grados SBR) cuyo empleo estipula el College of American Pathologists (véase www.cap.org). Para determinar el grado de un tumor se valoran sus características morfológicas (formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y recuento mitótico calibrado), se asigna a cada característica un valor que va de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) y se suma la puntuación total de las tres categorías. Una puntuación combinada de 3-5 puntos se considera de grado 1; de 6-7 puntos, de grado 2; y de 8-9 puntos, de grado 3. Se desaconseja emplear únicamente una clasificación subjetiva.

Cáncer invasivo (sistema de clasificación de Scarff-Bloom-Richardson [SBR], modificación de Nottingham)

- GX** Grado que no puede evaluar
- G1** Grado histológico combinado bajo (favorable);
Puntuación SBR de 3-5 puntos
- G2** Grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable);
Puntuación SBR de 6-7 puntos
- G3** Grado histológico combinado alto (desfavorable);
Puntuación SBR de 8-9 puntos

Carcinoma ductal *in situ*: Grado nuclear

Para el carcinoma ductal *in situ* se utilizará el grado nuclear (www.cap.org)

- GX** Grado que no puede evaluar
- G1** Grado nuclear bajo
- G2** Grado nuclear intermedio
- G3** Grado nuclear alto

[Continuación](#)

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.



Histopathologic Type - WHO Classification 5th Edition (2019)

Carcinomas *in situ*

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (grado nuclear bajo, grado nuclear intermedio y grado nuclear alto)

Neoplasias papilares *in situ* (CDIS papilar, carcinoma papilar encapsulado, carcinoma papilar sólido *in situ*)

Carcinomas invasivos

Carcinoma de mama invasivo de tipo no especial (ductal y otros patrones especiales)

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma lobular 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 (célula fusiforme, escamosa, con diferenciación heteróloga, carcinoma adenoescamoso de bajo grado, metaplásico mixto y similar a la fibromatosis de bajo grado)

Tumor neuroendocrino (NET)

Carcinoma neuroendocrino (NEC)

Tipo glándula salival (célula actínica, adenoide quístico, secretor, mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo)

Carcinoma de células altas con polaridad inversa

Tipo histológico favorable

Carcinoma tubular

Carcinoma cribiforme

Carcinoma mucinoso

Adenoide quístico

Carcinoma metaplásico carcinoma adenoescamoso de bajo grado

Carcinoma metaplásico similar a la fibromatosis de bajo grado

[Continuación](#)



Tabla 3. Estadio de pronóstico clínico

El estadio de pronóstico clínico se aplica a TODAS las pacientes para llevar a cabo la clasificación clínica y estadificación del cáncer de mama. Se basa en la información clínica de tumores (T), ganglios (N) y metástasis (M) recopilada en la anamnesis, la exploración física, las pruebas de imagen realizadas (que no son necesarias para la clasificación clínica) y las biopsias pertinentes. La información del perfil genómico no se incluye en el estadio de pronóstico clínico, ya que la información patológica obtenida en la cirugía es necesaria para determinar el pronóstico mediante estas herramientas.

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
Tis N0 M0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	

*T1 incluye T1mi.

**N1 no incluye N1mi. Los cánceres T1 N1mi M0 y T0 N1mi M0 se incluyen para la estadificación de pronóstico con cánceres T1 N0 M0 con el mismo factor pronóstico.

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	

[Continuación](#)



Tabla 3. Estadio de pronóstico clínico (continuación)

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	IIIC
				Negativo	

[Continuación](#)

*T1 incluye T1mi.

***N1 incluye N1mi. Para la estadificación pronóstica, los cánceres T2, T3 y T4 y N1mi se incluyen con T2 N1, T3 N1 y T4 N1 respectivamente.

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Tabla 3. Estadio de pronóstico clínico (continuación)

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIC
			Negativo	Negativo	
Cualquier T Cualquier N M1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IV

Notas:

1. Dado que la clasificación de N1mi requiere un examen de todo el ganglio y no puede basarse en una biopsia AAF ni de aguja gruesa, el N1mi solo puede utilizarse con la estadificación de pronóstico clínico cuando ésta se basa en un ganglio linfático resecado en ausencia de resección del cáncer primario, como cuando se realiza una biopsia del ganglio centinela antes de recibir quimioterapia neoadyuvante o terapia endocrina.
2. En cuadros con afectación de ganglios linfáticos sin pruebas de tumor primario (como T0 N1, etc.) o con carcinoma ductal de mama *in situ* (como Tis N1, etc.), se utilizará la información sobre el grado y el estado HER2, RE y RPg del tumor del ganglio linfático para asignar el grupo de estadio.
3. En los casos en que se determine que el HER2 es “equivoco” mediante la prueba HIS (FISH o CISH) según las directrices de la prueba HER2 de ASCO/CAP 2013, se debe usar la categoría “negativa” de HER2 para la clasificación en el Grupo de Estadios de Pronóstico Clínico.
4. El valor pronóstico de estos Grupos de Estadios de Pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama a las que se les propuso y trató principalmente con la quimioterapia sistémica o endocrina apropiada (incluida la terapia anti-HER2).

[Continuación](#)

***N1 incluye N1mi. Para la estadificación pronóstica, los cánceres T2, T3 y T4 y N1mi se incluyen con T2 N1, T3 N1 y T4 N1 respectivamente.

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.



Tabla 4. Estadio de pronóstico patológico

El estadio de pronóstico patológico se aplica a las pacientes con cáncer de mama tratadas inicialmente con cirugía. Incluye toda la información utilizada para la estadificación clínica, además de los hallazgos obtenidos en la cirugía y los hallazgos patológicos obtenidos en la resección quirúrgica. El estadio pronóstico patológico no se aplica a pacientes tratadas con o terapia sistémica o radiación antes de la resección quirúrgica (terapia neoadyuvante).

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio		
Tis N0 M0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0		
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA		
				Negativo		Negativo	
			Negativo	Positivo		Negativo	
				Negativo		Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo		Negativo	
				Negativo		Positivo	
			Negativo	Positivo		Negativo	
				Negativo		Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo		Negativo	
				Negativo		Positivo	
			Negativo	Negativo		Negativo	
				Negativo		Positivo	Positivo
		Negativo	Positivo				
		Negativo	Positivo			Negativo	
			Negativo			Negativo	
		G3	Positivo	Positivo		Positivo	Negativo
	Negativo				Positivo		
	Negativo			Negativo	Negativo		
				Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
	Negativo		Positivo				
	Negativo		Positivo		Negativo		
			Negativo		Negativo		
						IB	

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA

*T1 incluye T1mi.

**N1 no incluye N1mi. Los cánceres T1 N1mi M0 y T0 N1mi M0 se incluyen para la estadificación de pronóstico con cánceres T1 N0 M0 con el mismo factor pronóstico.

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.

[Continuación](#)



Tabla 4. Estadio de pronóstico patológico (continuación)

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC

[Continuación](#)

*T1 incluye T1mi.

***N1 incluye N1mi. Para la estadificación pronóstica, los cánceres T2, T3 y T4 y N1mi se incluyen con T2 N1, T3 N1 y T4 N1 respectivamente.

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.

NCCN Guidelines, versión 2.2022

Cáncer de mama

Tabla 4. Estadio de pronóstico patológico (continuación)

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
		Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	IIIC
				Negativo	
Cualquier T Cualquier N M1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IV

Notas:

- En cuadros con afectación de ganglios linfáticos sin pruebas de tumor primario (como T0 N1, etc.) o con carcinoma ductal de mama *in situ* (como Tis N1, etc.), se utilizará la información sobre el grado y el estado HER2, RE y RPg del tumor del ganglio linfático para asignar el grupo de estadio.
- En los casos en que se determine que el HER2 es “equivoco” mediante la prueba HIS (FISH o CISH) según las directrices de la prueba HER2 de ASCO/CAP 2013, se debe usar la categoría “negativa” de HER2 para la clasificación en el Grupo de Estadios de Pronóstico Patológico.
- El valor pronóstico de estos Grupos de Estadios de Pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama a las que se les propuso y trató principalmente con la quimioterapia sistémica o endocrina apropiada (incluida la terapia anti-HER2).

Tabla 5. Perfil genómico para estadificación de pronóstico patológico

Cuando la puntuación de Oncotype DX Score es inferior a 11...

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Cualquiera	Negativo	Positivo	Cualquiera	IA

Notas:

- Aunque para determinar el estadio de pronóstico patológico no es necesario realizar un perfil genómico, pueden ser útiles para decidir el tratamiento adecuado. Si se realiza la prueba OncotypeDx® en pacientes con cáncer T1N0M0 o T2N0M0 HER2 negativo y RE positivo, y la puntuación de recidiva es inferior a 11, el tumor se debería clasificar en el Grupo IA de Estadio de Pronóstico Patológico.
- Si no se realiza la prueba OncotypeDx®, o si se realiza y la puntuación de OncotypeDx® no está disponible o es de 11 o más para las pacientes con cáncer T1–2 N0 M0 HER2 negativo y RE positivo, la clasificación en el Grupo de Estadio Pronóstico se basará en las categorías anatómicas y de biomarcadores que se muestran arriba.
- OncotypeDx® es la única prueba multigénica aceptada para clasificar el Estadio Pronóstico Patológico: los datos prospectivos de Nivel I apoyan su uso en pacientes con una puntuación inferior a 11. Es posible que en las futuras actualizaciones del sistema de estadificación se acepten los resultados de otras pruebas multigénicas para asignar grupos de pacientes a estadios pronósticos; dependerá de las pruebas disponibles en ese momento. La inclusión o exclusión en esta tabla de estadificación de algún tipo de prueba de perfil genómico no supone un apoyo a esa prueba específica ni debe restringir el uso clínico apropiado de otras pruebas de perfil genómico en función de la evidencia disponible en el momento del tratamiento.

***N1 incluye N1mi. Para la estadificación pronóstica, los cánceres T2, T3 y T4 y N1mi se incluyen con T2 N1, T3 N1 y T4 N1 respectivamente.

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el AJCC Cancer Staging Manual, octava edición (2017), publicada por Springer International Publishing. Para información más detallada y datos que respalden las tablas de estadificación, visite www.springer.com.



Categorías de evidencia y consenso de NCCN	
Categoría 1	Basándose en una evidencia de alto nivel, hay un consenso uniforme en NCCN que considera la intervención como apropiada.
Categoría 2A	Basándose en una evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN que considera la intervención como apropiada.
Categoría 2B	Basándose en una evidencia de bajo nivel, hay un consenso en NCCN que considera la intervención como apropiada.
Categoría 3	Basándose en una evidencia de cualquier nivel, hay un desacuerdo importante en NCCN para considerar la intervención como apropiada.

Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Categorías de preferencia de NCCN	
Intervención preferida	Intervenciones que se basan en la mejor eficacia, seguridad y evidencia; y, cuando sea adecuado, accesibilidad.
Otra intervención recomendada	Otras intervenciones que pueden ser de alguna forma menos eficaces, más tóxicas o basadas en datos menos avanzados, o que son significativamente menos accesibles para resultados similares.
Útil en determinadas circunstancias	Otras intervenciones que se pueden usar para poblaciones de pacientes seleccionados (definidos con recomendación).

Todas las recomendaciones se consideran apropiadas.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Discusión

La sección Discusión sobre el manejo del cáncer de mama recidivante/en estadio IV se actualizó el 6/3/20. La actualización del resto de la discusión está en curso.

Contenido

<u>Descripción general</u>	MS-2	<u>Cáncer de mama recidivante/en estadio IV</u>	MS-50
<u>Criterios de búsqueda de bibliografía y metodología de actualización de la guía</u>	MS-2	<u>Estadificación y estudio del cáncer de mama recidivante y en estadio IV</u>	MS-50
<u>Estadio</u>	MS-2	<u>Manejo de la enfermedad localmente recidivante</u>	MS-51
<u>Evaluación patológica</u>	MS-3	<u>Manejo de la enfermedad recidivante o en estadio IV</u>	MS-52
<u>Estrategia de tratamiento</u>	MS-4	<u>Monitorización de la enfermedad metastásica</u>	MS-71
<u>Carcinoma ductal in situ (Tis, N0, M0)</u>	MS-6	<u>Situaciones especiales</u>	MS-72
<u>Tratamiento primario para el CDIS</u>	MS-6	<u>Enfermedad de Paget</u>	MS-72
<u>Manejo del CDIS después del tratamiento primario</u>	MS-10	<u>Tumores phyllodes de la mama</u>	MS-74
<u>Cáncer de mama invasivo (T0–3,N1,M0 y T1–3,N0–1,M0)</u>	MS-12	<u>Cáncer de mama durante el embarazo</u>	MS-75
<u>Estudios de diagnóstico iniciales</u>	MS-12	<u>Cáncer de mama inflamatorio</u>	MS-77
<u>Tratamiento locorregional</u>	MS-14	<u>Cáncer de mama axilar</u>	MS-79
<u>Reconstrucción de la mama</u>	MS-22	<u>Referencias</u>	MS-84
<u>Terapias sistémicas (preoperatorias y adyuvantes)</u>	MS-26		
<u>Estadificación y estudio antes de la quimioterapia preoperatoria</u>	MS-45		
<u>Vigilancia y seguimiento postratamiento</u>	MS-47		



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en Estados Unidos y es la segunda causa de muerte por cáncer, solo superado por el cáncer de pulmón. La American Cancer Society ha estimado que 279 100 norteamericanas serán diagnosticadas de cáncer de mama y 42 690 fallecerán por la enfermedad en Estados Unidos en 2020¹. Las opciones terapéuticas para pacientes con cáncer de mama no invasivo e invasivo son complejas y variadas. Estas NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer incluyen directrices actualizadas para la asistencia clínica a pacientes con carcinoma *in situ*, cáncer de mama invasivo, enfermedad de Paget, tumor phyllodes, cáncer de mama inflamatorio y cáncer de mama durante el embarazo. Estas guías han sido desarrolladas por un grupo de expertos multidisciplinario formado por representantes de las instituciones miembro de NCCN con experiencia centrada en el cáncer de mama en los campos de la oncología médica, la oncología quirúrgica, la oncología radioterápica, la cirugía reconstructiva y la defensa de las pacientes.

Criterios de búsqueda de bibliografía y metodología de actualización de la guía

Antes de la actualización de esta versión de NCCN Guidelines® para el Cáncer de mama, se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos de PubMed para obtener literatura científica clave sobre el cáncer de mama: cáncer de mama, neoplasias de mama, CDIS, cáncer de mama inflamatorio O phyllodes. Se eligió la base de datos PubMed porque sigue siendo el recurso más utilizado para la literatura médica e indexa la literatura biomédica con revisión científica externa.²

Los resultados de la búsqueda se acotaron mediante la selección de estudios en humanos publicados en inglés. Los resultados se limitaron a los siguientes tipos de artículos: ensayo clínico, fase III; ensayo clínico, fase IV; directrices; ensayo controlado aleatorizado; metaanálisis; revisiones sistemáticas y estudios de validación.

Se examinó la posible relevancia de la búsqueda en PubMed. Los datos de los principales artículos de PubMed seleccionados por el grupo de expertos para revisión durante la reunión de actualización de las directrices, así como los artículos de fuentes adicionales que se consideran pertinentes para estas directrices y que han sido examinados por el grupo de expertos, se han incluido en esta versión de la sección Discusión. Las recomendaciones para las que faltan indicios de alta fuerza probatoria se basan en la revisión del panel de pruebas de baja fuerza probatoria y en la opinión de los expertos. Los detalles completos de la elaboración y actualización de NCCN Guidelines pueden consultarse en la [página web](#) de NCCN.

Estadificación

A todas las pacientes con cáncer de mama se les debe asignar un estadio clínico de la enfermedad y, si se dispone de una evaluación adecuada, un estadio patológico de la enfermedad. El uso habitual de la estadificación permite una identificación eficiente de las opciones de tratamiento locales, ayuda a identificar las opciones de tratamiento sistémico, permite la comparación de resultados entre las distintas instituciones y ensayos clínicos, y proporciona información de pronóstico inicial.

En vigor desde 2010, el AJCC implementó una revisión de la 7^a edición del AJCC Cancer Staging Manual que contiene cambios importantes en el sistema de estadificación TNM del cáncer de mama.¹¹ Esta revisión difiere de la edición de 2003 del AJCC Cancer Staging Manual, puesto que aporta más instrucciones sobre los métodos específicos de medición clínica y patológica del tumor; recomienda que a todos los cánceres invasivos se les asigne un grado tumoral histológico usando la modificación Elston-Ellis del sistema de clasificación por grados de Scarff-Bloom-Richardson; aclara la clasificación de las células tumorales aisladas en la estadificación de los ganglios linfáticos axilares (GLA); subdivide el estadio I en estadio IA y IB de acuerdo con la presencia o ausencia de micrometástasis ganglionares (N0 frente a N0mi+) y define una nueva categoría de enfermedad M0(i+) referente a las células tumorales detectables microscópicamente en la médula ósea o la sangre circulante, o encontradas incidentalmente en otros tejidos, que no superen los 0,2 mm en pacientes que no tengan signos ni síntomas de metástasis. Esta versión del manual de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

estadificación del AJCC también recomienda la recogida de biomarcadores como el estado de los receptores hormonales (RH) (receptores de estrógenos [RE] y receptores de progesterona [RPg]) y el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2], aunque estas características no influyen específicamente en el estadio asignado de la enfermedad.

Evaluación patológica

Un componente central del tratamiento del cáncer de mama es el conocimiento completo de la extensión de la enfermedad y de sus características biológicas. Estos factores contribuyen a la determinación del estadio de la enfermedad, ayudan en la estimación del riesgo de que el cáncer recidive y aportan información que predice la respuesta al tratamiento (p. ej., RE, RPg, HER2). Estos factores se determinan mediante el examen del tejido extirpado y se facilitan en un informe escrito de anatomía patológica. La elaboración de informes de anatomía patológica precisos exige la comunicación entre el especialista clínico y el anatomopatólogo en relación con el historial relevante de la paciente, biopsias previas de la mama, irradiación torácica previa, estado en cuanto a embarazo, características de la anomalía biopsiada (p. ej., microcalcificaciones palpables detectadas mediante mamografía), estado clínico de los ganglios linfáticos, presencia de cambios inflamatorios u otras anomalías en la piel y cualquier tratamiento previo administrado (p. ej., quimioterapia, radioterapia). Las muestras deben ir orientadas al anatomopatólogo y deben indicarse las solicitudes específicas para la determinación de biomarcadores (p. ej., estado de RE, RPg y HER2). Se recomienda encarecidamente el uso de normas constantes, no ambiguas, a la hora de emitir los informes. Los datos de estudios tanto nacionales como locales indican que hasta el 50 % de los informes de anatomía patológica de cáncer de mama carecen de algunos elementos críticos para la asistencia a la paciente.^{12,13} Entre las omisiones significativas están la falta de orientación y la falta de elaboración de informes sobre los márgenes quirúrgicos, así como no comunicar de forma coherente el grado tumoral.

El College of American Pathologists (CAP) ha desarrollado protocolos de informes de anatomía patológica para promover la elaboración de informes completos y estandarizados de las muestras malignas. El CAP proporciona un protocolo para cada localización de la enfermedad que incluye resúmenes de

casos de cáncer (listas de comprobación) junto con documentación de antecedentes. Estas listas de comprobación forman la base para una elaboración de informes sinóptica y estandarizada de los hallazgos patológicos. Las listas de comprobación están disponibles de forma gratuita en el sitio web del CAP en www.cap.org. Los informes de anatomía patológica coherentes, no ambiguos y completos son una pieza angular de la asistencia de calidad en el cáncer de mama, y el grupo de expertos de Cáncer de Mama de NCCN apoya el uso de los protocolos del CAP para realizar informes sobre el análisis de anatomía patológica de todas las muestras de cáncer de mama.

Debe determinarse el estado de RE en todas las muestras de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y debe determinarse el estado de RE y RPg en el tumor en todas las muestras de cáncer de mama invasivo. El estado de RE y RPg del tumor normalmente se determina mediante pruebas de inmunohistoquímica (IHQ). Aunque este método se considera fiable cuando lo realiza personal de anatomía patológica experimentado, ha habido varios informes que indican que la fiabilidad de las determinaciones de RE y RPg puede variar ampliamente de un laboratorio a otro.¹⁴⁻¹⁶ Estas diferencias entre laboratorios podrían ser atribuibles a las diversas metodologías y los diversos esquemas de interpretación empleados para evaluar el estado hormonal de los tumores. Un grupo de trabajo de NCCN y un panel de miembros de la ASCO y el CAP han revisado este tema y han emitido recomendaciones sobre las pruebas de RE y RPg en el cáncer de mama.^{17,18} Los cánceres de mama que tienen, al menos, un 1 % de las células con tinción positiva para RE deben considerarse RE-positivos.¹⁷⁻¹⁹

Principios de las pruebas de HER2

Junto con los RE y los RPg, se recomienda la determinación del estado de HER2 del tumor en todos los cánceres de mama invasivos recién diagnosticados y en las primeras recidivas del cáncer de mama siempre que sea posible. El grupo de expertos de Cáncer de Mama de NCCN apoya la acreditación por parte del CAP de los laboratorios de anatomía patológica que realizan pruebas de HER2. El estado de HER2 puede evaluarse midiendo el número de copias del gen *HER2* usando técnicas de hibridación *in situ* (HIS) o mediante un método complementario en el que se evalúa la cantidad de receptores de HER2 en la



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

superficie celular mediante IHQ.²⁰ No se recomienda la asignación del estado de HER2 basándose en estudios de ARNm o en matrices multigénicas. La exactitud de los análisis de HER2 empleados en la práctica clínica es una preocupación importante, y los resultados de varios estudios han demostrado que son frecuentes los resultados falsos-positivos²¹⁻²⁴ así como los falsos-negativos^{21,25} en los análisis de HER2. Un panel conjunto de la ASCO y el CAP ha publicado directrices sobre las pruebas de HER2 para evitar dichos resultados falsos positivos o falsos negativos. Estas directrices actualizadas se han publicado en los *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* y en la revista de la ASCO, *Journal of Clinical Oncology*.^{26,27} El grupo de expertos de NCCN apoya estas recomendaciones actualizadas de ASCO/CAP para realizar pruebas de HER2 de calidad y ha resumido estas recomendaciones en *Principios de las pruebas de HER2* en NCCN Guidelines para el Cáncer de mama.

Las pruebas de HER2 deben realizarse en laboratorios acreditados por el CAP u otra autoridad equivalente para realizar dichos análisis. Además, estos laboratorios deben tener procedimientos de prueba de HER2 estandarizados establecidos, así como programas para evaluar periódicamente la capacitación del personal que realiza las pruebas de HER2. Los informes de las pruebas de HER2 deben incluir también información sobre la localización del tumor, el tipo de muestra, el tipo histológico, el método y el tiempo de fijación, el bloque examinado y detalles sobre los métodos de prueba de HER2 empleados. Los especialistas clínicos deben estar familiarizados con la importancia de estos criterios al realizar recomendaciones clínicas para un paciente individual.

Resultado positivo de HER2: De forma coherente con las directrices ASCO/CAP, el grupo de expertos de NCCN considera que la IHQ o la HIS con una sonda única o doble es un método aceptable para realizar una determinación inicial del estado de HER2 del tumor. Los tumores de cáncer de mama se clasifican como HER2 positivos si se puntúan como 3+ mediante un método de IHQ definido como la tinción uniforme de la membrana en lo que respecta al HER2 en 10 % más de las células tumorales o si se demuestra la amplificación del gen *HER2* mediante un método de HIS (sonda única, promedio de número de copias de *HER2* $\geq 6,0$ señales/célula; sonda doble, cociente *HER2/CEP17* $\geq 2,0$ con un promedio de número de copias de *HER2* $\geq 4,0$ señales/célula; sonda doble,

cociente *HER2*/sonda de enumeración de cromosomas (*CEP*)17 $\geq 2,0$ con un promedio de número de copias de *HER2* $< 4,0$ señales/célula y cociente *HER2/CEP17* cociente $< 2,0$ con un promedio de número de copias de *HER2* $\geq 6,0$ señales/célula).

Un promedio alto de número de copias de *HER2* ($\geq 6,0$ señales/célula) se considera positivo independientemente del cociente *HER2/CEP17*. La justificación indicada por el comité conjunto para incluir situaciones raras, como positividad de *HER2* cuando el cociente *HER2/CEP17* con sonda doble es mayor o igual a 2,0 y el promedio de número de copias de *HER2* es menor de 4,0 señales/célula es que los ensayos de primera generación de trastuzumab adyuvante incluyeron un pequeño número de pacientes con un cociente *HER2/CEP17* mayor que o igual a 2,0 y un promedio de número de copias de *HER2* menor de 4,0 señales/célula. No hay tendencia en estos datos, lo que sugiere que estas pacientes no respondieron al trastuzumab, y trastuzumab tiene un perfil de seguridad favorable.

Resultado dudoso: El grupo de expertos de NCCN está de acuerdo con el comité de HER2 de ASCO/CAP en que los resultados de la IHQ son ambiguos si se puntúan como IHQ 2+ “de acuerdo con la tinción de membrana circunferencial que resulte incompleta y/o débil/moderada y dentro del margen de más del 10 % de las células tumorales invasivas o a una tinción de membrana completa y circunferencial que sea intensa y menor o igual al 10 % de las células tumorales invasivas”. En tales casos, el grupo de expertos recomienda hacer pruebas reflejas usando el método de HIS en la misma muestra o repetir las pruebas si se dispone de una nueva muestra.

De forma similar, las muestras con resultados dudosos en un análisis de HIS (por ejemplo, promedio de número de copias de *HER2* en HIS de sonda única $\geq 4,0$ y $< 6,0$ señales/célula; y cociente *HER2/CEP17* $< 2,0$ en sonda doble con un promedio de número de copias de *HER2* $\geq 4,0$ señales/célula y $< 6,0$ señales/célula) debe confirmarse repitiendo la prueba usando el método de IHQ en la misma muestra o repitiendo la prueba si se dispone de una nueva muestra.

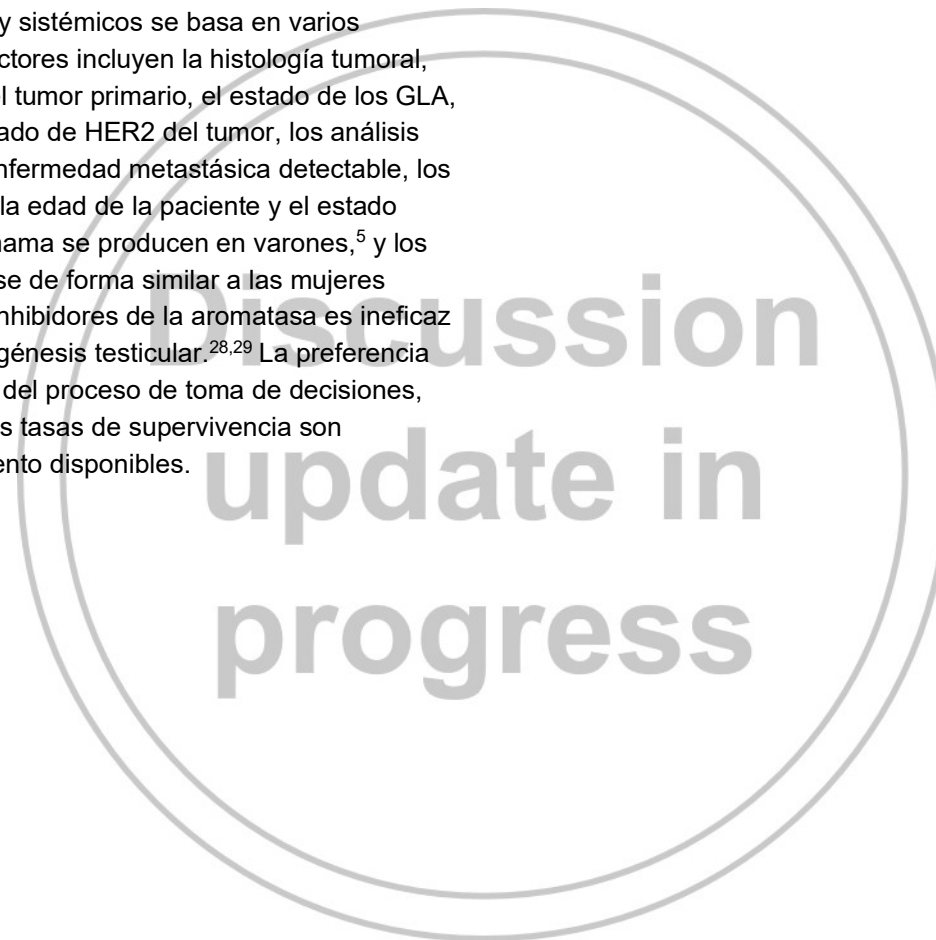


NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Estrategia de tratamiento

El tratamiento del cáncer de mama incluye el tratamiento de la enfermedad local con cirugía, radioterapia o ambas, y el tratamiento sistémico con quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica o combinaciones de ellas. La necesidad y la selección de diversos tratamientos locales y sistémicos se basa en varios factores pronósticos y predictivos. Estos factores incluyen la histología tumoral, las características clínicas y patológicas del tumor primario, el estado de los GLA, el contenido de RE/RPg en el tumor, el estado de HER2 del tumor, los análisis multigénicos, la presencia o ausencia de enfermedad metastásica detectable, los problemas de comorbilidad de la paciente, la edad de la paciente y el estado menopáusico. El 1 % de los cánceres de mama se producen en varones,⁵ y los varones con cáncer de mama deben tratarse de forma similar a las mujeres posmenopáusicas, excepto que el uso de inhibidores de la aromatasas es ineficaz sin la supresión simultánea de la esteroidogénesis testicular.^{28,29} La preferencia del paciente es un componente importante del proceso de toma de decisiones, especialmente en situaciones en las que las tasas de supervivencia son equivalentes entre las opciones de tratamiento disponibles.





NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Carcinoma ductal *in situ* (Tis, N0, M0)

El estudio y la estadificación recomendados del CDIS incluyen anamnesis y exploración física; mamografía diagnóstica bilateral; revisión patológica; determinación del estado de receptores de estrógenos (RE) del tumor y RM, según esté indicado.

Para el informe de anatomía patológica, el grupo de expertos de NCCN respalda el protocolo del College of American Pathologists para carcinomas tanto invasivos como no invasivos de la mama.³

El grupo de expertos de NCCN recomienda hacer análisis del estado de los RE para determinar el beneficio de la terapia endocrina adyuvante o la reducción de riesgos. Aunque el estado del HER2 del tumor tiene importancia pronóstica en el cáncer invasivo, su importancia en el CDIS no se ha dilucidado. Hasta la fecha, los estudios han encontrado pruebas poco claras o débiles del estado del HER2 como indicador pronóstico en el CDIS.⁴⁻⁷ El grupo de expertos de NCCN ha concluido que conocer el estado del HER2 del CDIS no altera la estrategia de manejo y no es necesario en el CDIS.

Se recomienda el asesoramiento genético si se considera que la paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario, tal como se define en [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama y ovárico](#).

El papel de la RM en el manejo del CDIS sigue sin estar claro. Se ha demostrado prospectivamente que la RM tiene una sensibilidad de hasta el 98 % en el CDIS de alto grado.⁸ En un estudio prospectivo de observación de 193 mujeres con CDIS puro que se sometieron tanto a mamografía como a RM preoperatoriamente, 93 (56 %) mujeres fueron diagnosticadas por mamografía y 153 (92 %) fueron diagnosticadas por RM ($P < 0,0001$). De las 89 mujeres con CDIS de alto grado, 43 (48 %) que no fueron diagnosticadas mediante mamografía, fueron diagnosticadas solo por RM.⁸ Sin embargo, otros estudios sugieren que la RM puede sobrestimar el alcance de la enfermedad.⁹ Por tanto, las decisiones quirúrgicas no deben basarse exclusivamente en los resultados de la RM, especialmente cuando se esté contemplando la mastectomía. Si los

hallazgos de RM sugieren una enfermedad de mayor alcance de lo que se ve en la mamografía, de manera que sea necesaria una resección notablemente mayor para la escisión completa, los hallazgos deben verificarse histológicamente mediante biopsia guiada por RM del realce más extenso.

Se han realizado también estudios para determinar si el uso de RM reduce las tasas de reescisión y disminuye las recidivas locales en mujeres con CDIS. No se observó reducción de las tasas de reescisión en mujeres sometidas a lumpectomía después de RM en comparación con las que no se sometieron a RM preoperatoria.^{10,11}

El grupo de expertos de NCCN recomienda solo realizar RM de la mama para detectar CDIS en circunstancias particulares en las que se necesite información adicional durante las pruebas diagnósticas iniciales, indicando que no se ha demostrado que el uso de RM aumente la probabilidad de márgenes negativos o disminuya la conversión a mastectomía por CDIS.

Tratamiento primario para el CDIS

El objetivo del tratamiento primario del CDIS es impedir la progresión a carcinoma de mama invasivo. Las estrategias de manejo para el tratamiento del CDIS incluyen cirugía (mastectomía o lumpectomía), radioterapia y terapia endocrina adyuvante para reducir el riesgo de recidiva.

Cirugía: La escisión del CDIS usando un planteamiento conservador de la mama (lumpectomía) con o sin radioterapia en toda la mama (RTTM) o, de forma alternativa, mastectomía, son las opciones de tratamiento primario para pacientes con CDIS.

La elección del tratamiento local no afecta a la supervivencia global relacionada con la enfermedad; por tanto, debe valorarse la aceptación por cada paciente de la posibilidad de un aumento del riesgo de recidiva local. La mamografía posescisión es valiosa para confirmar que se ha realizado una escisión adecuada del CDIS, especialmente en pacientes con CDIS que inicialmente presentan microcalcificaciones.¹²



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Mastectomía: Las pacientes con CDIS y pruebas de enfermedad diseminada (esto es, enfermedad que afecta a dos o más cuadrantes) en la mamografía diagnóstica u otra prueba de imagen, en la exploración física o en la biopsia, pueden precisar mastectomía.

La mastectomía altera de forma permanente el patrón de drenaje linfático a la axila, de manera que no es técnicamente factible la realización futura de una biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC).^{13,14} Por tanto, en pacientes con CDIS que pretendan someterse a mastectomía o, alternativamente, a escisión local de una localización anatómica que pudiera comprometer el patrón de drenaje linfático a la axila (p. ej., la cola de la mama), debe valorarse *con atención* la posibilidad de un procedimiento de BGLC en el momento de la cirugía definitiva para evitar la necesidad de una disección completa de los ganglios axilares para la evaluación de la axila.¹³⁻¹⁶

No se recomienda la disección de los ganglios linfáticos axilares (DGLA) completa a menos que haya cáncer invasivo documentado patológicamente o enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos axilares en las pacientes (ya sea por biopsia o BGLC). Sin embargo, una pequeña proporción de mujeres (alrededor del 25 %) con CDIS aparentemente puro en la biopsia inicial tendrán cáncer de mama invasivo en el momento del procedimiento quirúrgico definitivo¹⁷ y, por tanto, necesitarán en última instancia estadificación de los GLA.

Lumpectomía más radioterapia en toda la mama (RTTM): El tratamiento conservador de la mama (TCM) incluye lumpectomía para extirpar el tumor con márgenes quirúrgicos negativos seguida por RTTM para erradicar cualquier enfermedad residual microscópica.

Varios ensayos prospectivos aleatorizados de CDIS puros han demostrado que la adición de RTTM después de la lumpectomía disminuye la tasa de recidiva de la enfermedad en la mama¹⁸⁻²⁵ o la supervivencia libre de metástasis a distancia.²⁶ En el seguimiento a largo plazo del ensayo RTOG 9804, a los 7 años, la tasa de recidiva local fue del 0,9 % (IC del 95 %, 0,0 %–2,2 %) en el grupo de radioterapia frente al 6,7 % (IC del 95 %, 3,2 %–9,6 %) en el grupo de observación (CR, 0,11; IC del 95 %, 0,03–0,47; $P < 0,001$). En el subgrupo de

pacientes con características de bajo riesgo de la enfermedad, la tasa de recidiva local fue baja con observación, pero disminuyó significativamente con la adición de radioterapia.²⁵ Un metaanálisis de cuatro grandes ensayos aleatorizados multicéntricos confirma los resultados de los ensayos individuales, demostrando que la adición de RTTM después de una lumpectomía para el CDIS proporciona una reducción estadística y clínicamente significativa de los acontecimientos en la mama ipsilateral (CR [cociente de riesgo], 0,49; IC del 95 %, 0,41–0,58, $P < 0,00001$).²⁷ Sin embargo, estos ensayos no demostraron que la adición de RT tenga un beneficio en la supervivencia global. El seguimiento a largo plazo del ensayo NSABP B-17 demostró que, a los 15 años, la radioterapia condujo a una reducción del 52 % de las recidivas invasivas ipsilaterales en comparación con la escisión sola (CR, 0,48; IC del 95 %, 0,33–0,69, $P < 0,001$).²⁴ Sin embargo, las tasas de supervivencia global (SG) y mortalidad acumulada por todas las causas hasta los 15 años fueron similares en los dos grupos (CR para muerte, 1,08; IC del 95 %, 0,79–1,48).²⁴ Se notificaron hallazgos similares en un gran estudio de observación de la base de datos del SEER que incluía a 108 196 pacientes con CDIS.²⁸ En un análisis de subgrupos a los 10 años, de 60 000 mujeres tratadas con terapia conservadora de la mama, con o sin radioterapia, la radioterapia se asoció a una reducción del 50 % del riesgo de recidiva ipsilateral (CR ajustado, 0,47 [IC del 95 %, 0,42–0,53]; $P < 0,001$), sin embargo, se observó que la mortalidad específica por cáncer de mama fue similar (CR, 0,86 [IC del 95 %, 0,67–1,10]; $P = 0,22$).²⁸

Más recientemente, en un estudio basado en la población, se demostró que el uso de RTTM en pacientes con CDIS de mayor riesgo (p. ej., mayor grado nuclear, edad más joven y tamaño tumoral mayor) se asocia a una mejora modesta pero estadísticamente significativa de la supervivencia.²⁹

Sobreimpresión de RT: Se ha demostrado que el uso de sobreimpresión de RT aporta una reducción pequeña pero estadísticamente significativa del riesgo de RTMI (4 % a los 20 años) en todos los grupos de edad para los cánceres de mama invasivos.³⁰⁻³³

Recientemente, en un análisis agrupado de datos a nivel de paciente de 10 instituciones académicas, se evaluaron los resultados de pacientes con CDIS



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

puro, todas tratadas con lumpectomía y RTTM (n = 4131) que recibieron sobreimpresión de RT con una dosis mediana de 14 Gy (n = 2661) o que no recibieron sobreimpresión (n = 1470). La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 9 años. Se observó una disminución de las RTMI en pacientes que recibieron la sobreimpresión en comparación con las que no la recibieron, a los 5 años (97,1 % frente a 96,3 %), 10 años (94,1 % frente a 92,5 %) y 15 años (91,6 % frente a 88,0 %) ($P = 0,0389$ en todos los casos). El uso de sobreimpresión de RT se asoció a una RTMI significativamente disminuida en toda la cohorte de pacientes (cociente de riesgo [CR], 0,73; IC del 95 %, 0,57-0,94; $P = 0,01$).³⁴ En un análisis multivariable que tuvo en cuenta factores asociados a menor RTMI, entre los que se incluyen el grado, el estado de positividad del RE, el uso de tamoxifeno adyuvante, el estado de los márgenes y la edad, el beneficio de la sobreimpresión de RT seguía siendo estadísticamente significativo (cociente de riesgo, 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,53- 0,91; $P < 0,010$).³⁴ Incluso en pacientes consideradas de muy bajo riesgo en función del estado negativo de los márgenes (definido como tinta en el tumor según la definición de la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project o márgenes < 2 mm según la definición de SSO/ASTRO/ASCO), la sobreimpresión de RT seguía siendo estadísticamente significativa para disminuir la tasa de recidiva local. De forma similar a los cánceres invasivos, aunque la sobreimpresión de RT fue beneficiosa en todos los grupos de edad estudiados, la magnitud del beneficio absoluto de la sobreimpresión fue mayor en las pacientes más jóvenes. En dos ensayos aleatorizados de fase 3 que están en marcha se está estudiando si la sobreimpresión de RT reduce las recidivas en pacientes con CDIS (Identificadores de ClinicalTrials.gov: NCT00470236 y NCT00907868).

Al valorar la sobreimpresión de RT para el CDIS, el grupo de expertos de NCCN recomienda una estrategia individualizada basada en la preferencia de la paciente y en otros factores, como la longevidad.

Lumpectomía sola sin RTTM: En varios ensayos se ha examinado la omisión de la RT después de la lumpectomía en pacientes de bajo riesgo, cuidadosamente seleccionadas. Existen series retrospectivas que sugieren que las pacientes seleccionadas tienen un riesgo bajo de recidiva en la mama cuando se tratan con escisión sola (sin RTTM).³⁵⁻³⁸ Por ejemplo, en una revisión retrospectiva, las

tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 10 años en 186 pacientes con CDIS tratadas con lumpectomía sola fue del 94 % en las pacientes con CDIS de bajo riesgo y del 83 % en las pacientes con CDIS de riesgo intermedio y alto.³⁵

En otro estudio retrospectivo de 215 pacientes con CDIS tratadas con lumpectomía sin radioterapia, terapia endocrina o quimioterapia, la tasa de recidiva a lo largo de 8 años fue del 0 %, 21,5 % y 32,1 % en pacientes con CDIS de riesgo bajo, intermedio o alto, respectivamente.³⁶

Un estudio multiinstitucional, no aleatorizado, prospectivo, de pacientes seleccionadas con CDIS de bajo riesgo tratadas sin radioterapia también aportó algún apoyo al uso de escisión sin radioterapia en el tratamiento del CDIS.³⁹ Las pacientes fueron incluidas en una de dos cohortes de bajo riesgo: a) CDIS de grado bajo o intermedio, tamaño tumoral de 2,5 cm o menor (n = 561); o b) CDIS de alto grado, tamaño tumoral de 1 cm o menor (n = 104). Las especificaciones del protocolo incluyeron la escisión del tumor de CDIS con un margen negativo mínimo de al menos 3 mm. Solo el 30 % de las pacientes recibieron tamoxifeno. Hay que indicar que en muchas pacientes los márgenes fueron sustancialmente más anchos que el requisito del protocolo, de 3 mm (a saber, los márgenes en el grupo de pacientes de riesgo bajo/intermedio fueron ≥ 5 mm en el 62 % de las pacientes y > 10 mm o ausencia de tumor en la reescisión en el 48 % de las pacientes).³⁹ Aunque las tasas de RTMI fueron aceptablemente bajas en el grupo de grado bajo/intermedio a los 5 años, con una mediana de seguimiento de 12,3 años, las tasas de desarrollo de una RTMI fueron del 14,4 % en los CDIS de grado bajo/intermedio y del 24,6 % en los CDIS de alto grado ($P = 0,003$). Esto sugiere que los acontecimientos de RTMI podrían retrasarse, pero no prevenirse en la población de aparentemente bajo riesgo. Por tanto, el grupo de expertos de NCCN concluyó que en las pacientes con CDIS tratadas con lumpectomía sola (sin radioterapia), independientemente de la amplitud de los márgenes, el riesgo de RTMI es sustancialmente mayor que con el tratamiento con escisión seguida por radioterapia en toda la mama (incluso en los subgrupos de bajo riesgo predefinidos de pacientes con CDIS).

Estado de los márgenes después de cirugía conservadora de la mama: No se han realizado ensayos aleatorizados prospectivos para analizar si los márgenes



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

más amplios pueden sustituir a la necesidad de radioterapia en caso de CDIS. Los resultados de un estudio retrospectivo de 445 pacientes con CDIS puro tratadas mediante escisión sola indican que la anchura de los márgenes fue el factor predictivo independiente más importante de recidiva local, aunque la tendencia a disminuir el riesgo de recidiva local con aumento de la amplitud de los márgenes fue más evidente con márgenes de menos de 1 mm y mayores o iguales a 10 mm.⁴⁰ En un metaanálisis de 4660 pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora de la mama y radioterapia, un margen quirúrgico de menos de 2 mm se asoció a aumento de las tasas de RTMI en comparación con márgenes de 2 mm, aunque no se observaron diferencias significativas cuando se compararon márgenes mayores de 2 mm hasta 5 mm o mayores de 5 mm con los de 2 mm.⁴¹

En un estudio bastante reciente se revisó retrospectivamente una base de datos de 2996 pacientes con CDIS que se sometieron a cirugía conservadora de la mama para investigar la asociación entre la amplitud de los márgenes y las recidivas, controlando todas las demás características.⁴² Los márgenes más amplios se asociaron significativamente a una menor tasa de recidivas solo en las mujeres que no recibieron radioterapia ($P < 0,0001$), pero no en las tratadas con radioterapia ($P = 0,95$).⁴²

De acuerdo con las directrices de 2016 de SSO/ASTRO/ASCO, el uso de un margen de al menos 2 mm en el CDIS tratado con RTTM se asocia a bajas tasas de recidiva tumoral en la mama ipsilateral (RTMI).⁴³ Otros factores que se deben considerar al valorar la adecuación de la escisión en caso de CDIS son la presencia de calcificaciones residuales, qué margen está próximo (anterior hacia la piel o posterior hacia el músculo frente a medial, superior, inferior o lateral) y la esperanza de vida de la paciente. Hay que destacar que, en situaciones en las que el CDIS se mezcla con carcinoma invasivo, las directrices de SSO/ASTRO/ASCO apoyan “la ausencia de tumor en la tinta” como un margen adecuado, aplicado tanto a los componentes invasivos como no invasivos de esta situación de tumor mixto.

Recomendaciones de NCCN para el tratamiento primario del CDIS

Hay ensayos en marcha para determinar si podría existir un subgrupo de CDIS de biología favorable en el que no sea necesaria la escisión quirúrgica. Hasta que haya pruebas definitivas que demuestren la seguridad de este planteamiento no quirúrgico, el grupo de expertos de NCCN sigue recomendando la escisión quirúrgica en caso de CDIS. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, las opciones de tratamiento primario en mujeres con CDIS, junto con sus categorías respectivas de consenso, son: lumpectomía más radioterapia en toda la mama con o sin sobreimpresión (categoría 1); mastectomía total, con o sin BGLC con reconstrucción opcional (categoría 2A), o lumpectomía sola (categoría 2B). La opción de la lumpectomía sola debe valorarse exclusivamente en casos en los que la paciente y el médico consideren que hay un bajo riesgo de recidiva de la enfermedad.

Las contraindicaciones al tratamiento conservador de la mama con radioterapia se indican en el algoritmo (véase *Consideraciones especiales para el tratamiento conservador de la mama que precisa radioterapia* en [NCCN Guidelines para el Cáncer de mama](#)). Las mujeres tratadas con mastectomía son candidatas adecuadas para la reconstrucción mamaria (véanse *Principios de reconstrucción de la mama después de la cirugía* en NCCN Guidelines para el cáncer de mama).

De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, debe documentarse la resección completa mediante el análisis de los márgenes y la radiografía de la muestra. Debe realizarse una mamografía posescisión siempre que haya incertidumbre sobre la adecuación de los restos de la escisión. Se utilizan marcadores para delimitar el área de la biopsia y porque el CDIS puede estar clínicamente oculto y puede ser necesaria una nueva cirugía dependiendo de la revisión del estado de los márgenes por patología.

El grupo de expertos de NCCN acepta las definiciones de márgenes negativos después de la CCM de las Directrices de 2016 de SSO/ASTRO/ASCO para el CDIS.⁴³ Para el CDIS puro tratado mediante CCM y radioterapia a toda la mama (RTTM), márgenes de al menos 2 mm se asocian a una reducción del riesgo de recidiva tumoral en la mama ipsilateral (RTMI) en relación con las anchuras más estrechas de los márgenes en pacientes que reciben RTTM. La práctica habitual



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

de dejar anchuras de márgenes negativos mayores de 2 mm no está respaldada por la evidencia. Debe realizarse un análisis de los márgenes de la muestra y radiografías de la muestra para asegurarse de que se ha extirpado todo el CDIS detectable mediante mamografía. Además, debe valorarse una mamografía posescisión cuando proceda (p. ej., si la masa y/o las microcalcificaciones no están claramente dentro de la muestra).

Manejo del CDIS después del tratamiento primario

El CDIS cae entre la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma ductal invasivo, dentro del espectro de las anomalías proliferativas de la mama. El Breast Cancer Prevention Trial realizado por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) mostró una reducción del 75 % en la aparición de cáncer de mama invasivo en pacientes con hiperplasia ductal atípica tratadas con tamoxifeno.^{44,45} Estos datos demostraron también que el tamoxifeno condujo a una reducción sustancial en el riesgo de desarrollar enfermedades benignas de la mama.⁴⁶ El análisis general del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) demostró que, con 5 años de tratamiento con tamoxifeno, las mujeres con tumores invasivos con RE positivos o receptores desconocidos tuvieron una reducción del 39 % de la probabilidad anual de recidiva del cáncer de mama invasivo.⁴⁷

De forma similar, en el ensayo NSABP B-24 se observó que el tamoxifeno resultaba beneficioso en mujeres con CDIS después del tratamiento con cirugía de conservación de la mama y radioterapia. En ese estudio, mujeres con CDIS que fueron tratadas con tratamiento conservador de la mama fueron aleatorizadas para recibir placebo o tamoxifeno. Con una mediana de seguimiento de 13,6 años, las pacientes que recibieron tamoxifeno tuvieron una reducción absoluta del 3,4 % del riesgo de recidiva tumoral en la mama ipsilateral (CR, 0,30; IC del 95 %, 0,21–0,42; $P < 0,001$) y una reducción absoluta del 3,2 % de los cánceres en la mama contralateral (CR, 0,68; IC del 95 %, 0,48–0,95; $P = 0,023$).²⁴ Las mujeres que recibieron tamoxifeno tuvieron una tasa acumulada a los 10 años del 4,6 % para los cánceres de mama invasivos y del 5,6 % para los cánceres de mama no invasivos en la mama ipsilateral en comparación con el 7,3 % para los cánceres de mama invasivos y del 7,2 % para los cánceres de mama no invasivos en las mujeres tratadas con placebo. La frecuencia

acumulada a los 10 años de cáncer de mama invasivo y no invasivo en la mama contralateral fue del 6,9 % y del 4,7 % en los grupos de placebo y tamoxifeno, respectivamente. No se observaron diferencias en la SG. Un análisis retrospectivo de la expresión de RE en el estudio NSABP B-24 sugiere que los niveles elevados de expresión de RE predicen el efecto beneficioso del tamoxifeno en términos de reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de mama ipsilateral y contralateral después de una terapia conservadora de la mama.⁴⁸

En un ensayo de fase III en mujeres con CDIS extirpado se aleatorizó a las pacientes de forma 2 x 2 para la administración de tamoxifeno o no y para radioterapia en toda la mama o no.²³ Con 12,7 años de mediana de seguimiento, el uso de tamoxifeno disminuyó todos los nuevos acontecimientos de la mama (CR, 0,71; IC del 95 %, 0,58–0,88; $P = 0,002$). El uso de tamoxifeno disminuyó los acontecimientos de la mama ipsilateral y contralateral en las pacientes que no recibieron radioterapia en toda la mama (CR ipsilateral, 0,77; IC del 95 %, 0,59–0,98; CR contralateral, 0,27; IC del 95 %, 0,12–0,59), pero no en las que recibieron radioterapia a toda la mama (CR ipsilateral, 0,93; IC del 95 %, 0,50–1,75; $P = 0,80$; CR contralateral, 0,99; IC del 95 %, 0,39–2,49; $P = 1,0$).

En mujeres con CDIS RE positivo y/o RPg positivo tratadas con escisión local amplia con o sin radioterapia en la mama, en un gran ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (IBIS-II) se comparó anastrozol ($n = 1471$) con tamoxifeno ($n = 1509$). Los resultados demostraron la no inferioridad de anastrozol respecto al tamoxifeno.⁴⁹ Después de una mediana de seguimiento de 7,2 años, se notificaron 67 recidivas con anastrozol frente a 77 con tamoxifeno; CR 0,89 [IC del 95 %, 0,64–1,23]. Se registró un total de 33 muertes con anastrozol y 36 con tamoxifeno; CR 0,9393 [IC del 95 %, 0,58–1,50, $P = 0,78$].⁴⁹ Aunque el número de mujeres que notificaron algún acontecimiento adverso fue similar entre anastrozol (1323 mujeres, 91 %) y tamoxifeno (1379 mujeres, 93 %); los perfiles de efectos secundarios de los dos fármacos fueron diferentes. Hubo más fracturas, acontecimientos musculoesqueléticos, hipercolesterolemia e ictus notificados con anastrozol y más espasmos musculares, cánceres y síntomas ginecológicos, síntomas vasomotores y trombosis venosas profundas notificados con tamoxifeno.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

En el estudio NSABP B-35 se asignó tamoxifeno o anastrozol aleatoriamente a 3104 pacientes posmenopáusicas durante 5 años. Todas las pacientes recibieron radioterapia en la mama. Antes de ser aleatorizadas, las pacientes fueron estratificadas por edad: más jóvenes o mayores de 60 años. El criterio de valoración principal fue el intervalo libre de cáncer de mama.⁵⁰ El tratamiento con anastrozol condujo a una disminución global estadísticamente significativa de los acontecimientos del intervalo libre de cáncer de mama en comparación con tamoxifeno (CR, 0,73 [IC del 95 %, 0,56-0,96], $P = 0,0234$). La diferencia significativa en el intervalo libre de cáncer de mama entre los dos tratamientos fue evidente en el estudio solo después de 5 años de seguimiento. El porcentaje estimado de pacientes con un intervalo libre de cáncer de mama a los 10 años fue del 89,1 % en el grupo de tamoxifeno y del 93,1 % en el grupo de anastrozol.⁵⁰ Además, el anastrozol condujo a ulteriores mejoras en el intervalo libre de cáncer de mama en las pacientes posmenopáusicas más jóvenes (menores de 60 años). Con respecto a los efectos adversos, la incidencia global de trombosis o embolismo fue mayor en el grupo de tamoxifeno, mientras que el grupo de anastrozol tuvo ligeramente más casos de artralgias y mialgias.⁵⁰

Los resultados de los estudios IBIS-II y NSABP-B-35 indican que el anastrozol proporciona un efecto beneficioso al menos comparable al del tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas con CDIS positivo para receptores hormonales, con un perfil de toxicidad diferente.

Recomendaciones de NCCN para el manejo del CDIS después del tratamiento primario

De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, el tratamiento endocrino con tamoxifeno (para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas) o con un inhibidor de la aromatasa (en mujeres posmenopáusicas, especialmente las menores de 60 años o en las que haya preocupaciones sobre embolismo), puede valorarse como estrategia para reducir el riesgo de recidiva de cáncer de mama ipsilateral en mujeres con CDIS positivo para RE tratado con terapia conservadora de la mama (categoría 1 para las sometidas a cirugía conservadora de la mama seguida por radioterapia; categoría 2A en las sometidas a escisión sola). Se desconoce el beneficio del tratamiento endocrino para el CDIS RE negativo.

La vigilancia después del tratamiento para el CDIS ayuda al reconocimiento precoz de las recidivas de la enfermedad (ya sea CDIS o enfermedad invasiva) y a la evaluación y el manejo de las complicaciones relacionadas con el tratamiento. La mayoría de las recidivas del CDIS son recidivas en la misma mama después de terapia conservadora de la mama, y las recidivas se producen en su mayoría muy cerca de la localización de la enfermedad previa. En conjunto, aproximadamente la mitad de las recidivas locales después del tratamiento inicial por un CDIS puro son de naturaleza invasiva, mientras que el resto recidivan como CDIS puro. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, el seguimiento de mujeres con CDIS incluye el historial del intervalo y exploración física cada 6 a 12 meses durante 5 años, así como mamografía diagnóstica anual. En pacientes tratadas con terapia conservadora de la mama, la primera mamografía de seguimiento debe realizarse de 6 a 12 meses después de la terminación de la radioterapia conservadora de la mama (categoría 2B). Las pacientes que reciban agentes reductores del riesgo deben ser vigiladas como se describe en [NCCN Guidelines para la reducción del riesgo de cáncer de mama](#).



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Cáncer de mama invasivo (T0–3,N1,M0 y T1–3,N0–1,M0)

Estudios de diagnóstico iniciales

El estudio recomendado del cáncer de mama invasivo localizado incluye: anamnesis y exploración física; mamografía diagnóstica bilateral; ecografía de la mama, si es necesario; determinación del estado de los RH en el tumor (determinaciones de RE y RPg); determinación del estado del receptor HER2 y revisión patológica. El hemograma completo (HC) y las pruebas de función hepática (PFH) no tienen beneficio añadido en la detección de enfermedad metastásica subyacente en pacientes con cáncer de mama asintomático en estadio precoz.⁵¹ Además, *no* se recomienda la vigilancia de la recidiva de la enfermedad con ningún marcador tumoral.

El uso de RM es opcional y los expertos en el campo no lo recomiendan de forma universal. Los defensores de la RM de la mama indican su elevada sensibilidad para la evaluación de la extensión de la enfermedad, especialmente en el cáncer invasivo y en mamas densas en las que la enfermedad mamográficamente oculta tiene más probabilidad de evitar la detección preoperatoria. Los detractores de la RM indican que la RM tiene un elevado porcentaje de hallazgos falsos positivos que conducen a más estudios diagnósticos en muchas circunstancias, incluida biopsia guiada por RM.⁵²⁻⁵⁴ Los hallazgos de la RM tienden a sobrestimar el alcance de la enfermedad,⁵⁵ conduciendo a un aumento de la frecuencia de mastectomías.⁵⁶⁻⁵⁹

Los hallazgos de RM por sí solos son insuficientes para determinar si la terapia de conservación de la mama es óptima, porque se necesita muestreo de tejido adicional para verificar que haya una enfermedad maligna verdadera que obligue a la escisión. El uso de RM puede aumentar las tasas de mastectomía al identificar satélites de la enfermedad que no se muestran en las mamografías y que se hubieran tratado adecuadamente con radioterapia poslumpectomía si la enfermedad no se hubiera descubierto sin la RM.⁵⁹

En dos estudios aleatorizados prospectivos se ha examinado la utilidad de la RM preoperatoria para determinar el alcance de la enfermedad y ninguno demostró mejorías en las tasas de reescisión poslumpectomía.^{60,61} La revisión retrospectiva

de la utilidad de la RM mostró resultados contradictorios, algunos con beneficios⁶² y otros sin ellos.⁶³ En una revisión sistemática⁵⁴ se documentó que la estadificación con RM alteró el tratamiento quirúrgico de entre el 7,8 % y el 33,3 % de las mujeres,⁵⁴ pero no se han demostrado hasta el momento diferencias en las recidivas locales o la supervivencia. Además, no hay pruebas de que el uso de la RM de la mama aumente las tasas de resección con márgenes negativos.^{64,65}

Si se realizan estudios de imagen de RM de la mama, lo habitual es disponer de una bobina de mama dedicada, un equipo de imagen con experiencia en la biopsia de mama guiada por RM y un equipo de tratamiento multidisciplinario. Los ganglios axilares clínicamente positivos y el cáncer de mama primario oculto o la enfermedad de Paget del pezón con primario de mama no identificado en mamografía, ecografía o exploración física son indicaciones específicas de pruebas de imagen de RM de la mama. La RM podría ser también útil para la evaluación de la respuesta del cáncer de mama a la terapia sistémica preoperatoria y para evaluar la posibilidad de terapia conservadora de la mama.

Evaluación patológica: El conocimiento completo de la extensión de la enfermedad y de sus características biológicas es fundamental para el tratamiento del cáncer de mama. Varios factores contribuyen a la determinación de la estadificación de la enfermedad, la evaluación del riesgo de recidiva y la predicción de la respuesta (esto es, RE, RPg, HER2). Los detalles sobre el tejido extirpado en el informe escrito de anatomía patológica deben indicar estos factores. La exactitud de los informes de anatomía patológica exige la comunicación entre el especialista clínico y el anatomopatólogo en relación con el historial pertinente de la paciente, biopsias previas de la mama, irradiación torácica previa, estado en cuanto a embarazo, las características de la biopsia (es decir, microcalcificaciones palpables detectadas mediante mamografía), estado clínico de los ganglios linfáticos, presencia de cambios inflamatorios u otras anomalías en la piel y cualquier tratamiento previo administrado (es decir, quimioterapia, radioterapia). Las muestras deben ir orientadas al anatomopatólogo y deben indicarse las solicitudes específicas para la determinación de biomarcadores (p. ej., estado de RE, RPg y HER2). Los datos de estudios tanto nacionales como locales demuestran que hasta el 50 % de los



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

informes de anatomía patológica del cáncer de mama carecen de algunos elementos fundamentales para la asistencia a las pacientes.^{66,67} Entre las omisiones significativas están la falta de orientación y la falta de elaboración de informes sobre los márgenes quirúrgicos, así como no comunicar de forma coherente el grado tumoral. El CAP ha desarrollado protocolos de elaboración de informes de anatomía patológica para promover los informes completos y estandarizados de las muestras malignas (www.cap.org). El grupo de expertos de Cáncer de Mama de NCCN respalda el uso de los protocolos del CAP para la elaboración de informes de los análisis de anatomía patológica de todas las muestras de cáncer de mama.

Asesoramiento genético: En pacientes consideradas de alto riesgo de cáncer de mama hereditario según se define en [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama y ovárico](#), se recomienda el asesoramiento genético

Evaluación del sufrimiento psicológico: Los niveles de sufrimiento psicológico pueden variar en las pacientes y deben abordarse individualmente. El sufrimiento psicológico puede verse aumentado por la imagen corporal y otros factores. Las mujeres más jóvenes tienen mayores tasas de sufrimiento psicológico que las mujeres diagnosticadas a edades más avanzadas.⁶⁸⁻⁷² El grupo de expertos de Cáncer de Mama de NCCN recomienda evaluar el sufrimiento psicológico en pacientes recién diagnosticadas de cáncer de mama.

Asesoramiento sobre fertilidad: Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que tener hijos después del tratamiento del cáncer de mama invasivo no aumenta las tasas de recidiva o muerte por cáncer de mama.⁷³ Los niños nacidos de embarazos que se producen después del tratamiento del cáncer de mama no tienen un aumento del riesgo de defectos de nacimiento y otras enfermedades graves de la infancia. Sin embargo, el tratamiento del cáncer de mama, especialmente con agentes citotóxicos, podría afectar a la fertilidad.

Muchas mujeres, especialmente las menores de 35 años, recuperan la función menstrual en el plazo de 2 años después de terminar la quimioterapia.⁷⁴ La reanudación de la menstruación no necesariamente se correlaciona con la

fertilidad, y la fertilidad podría conservarse sin menstruaciones. Todas las pacientes premenopáusicas deben ser informadas sobre el posible impacto de la quimioterapia en la fertilidad, y se les debe preguntar sobre su deseo de posibles embarazos futuros.

La decisión de la conservación de la fertilidad debe incluir muchos factores, como la preferencia de los pacientes, el estadio y la biología tumoral, la edad de la paciente, el riesgo de insuficiencia ovárica prematura de acuerdo con el tipo y la duración esperados de la quimioterapia y/o la terapia endocrina, así como el momento y la duración permitida para la conservación de la fertilidad.

Varios estudios notifican tasas bajas de conversaciones sobre fertilidad entre las pacientes mujeres con cáncer⁷⁵⁻⁷⁷ a pesar de que las directrices actualizadas de la ASCO que indican que las pacientes no deben ser excluidas de la consideración sobre discusión de la preservación de la fertilidad por ningún motivo, incluida la cantidad de hijos, el pronóstico, la edad y el estado socioeconómico.⁷⁸ El grupo de expertos de NCCN recomienda que todas las mujeres potencialmente fértiles tengan una conversación con sus médicos responsables. Las pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento sistémico deben ser remitidas a un especialista en fertilidad antes de iniciar el tratamiento sistémico (quimioterapia o terapia endocrina).⁷⁸⁻⁸⁴

En ensayos aleatorizados se ha demostrado que los agonistas de GnRH (como la goserelina) administrados antes de iniciar la quimioterapia y luego administrados de forma concurrente con la quimioterapia adyuvante protegen frente a la insuficiencia ovárica y reducen el riesgo de menopausia precoz.⁸⁵⁻⁸⁷ En un ensayo, la goserelina mejoró la probabilidad de embarazo del 11 % al 21 % en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz con RH negativos.⁸⁸ Experiencias históricas más pequeñas en pacientes con enfermedad RH positiva tienen resultados contradictorios con respecto a los efectos protectores de los agonistas de GnRH en la conservación de la fertilidad.

Las pacientes deben ser informadas de las diversas modalidades disponibles para reducir al mínimo el daño gonadal y conservar la función ovárica y la fertilidad futura. El especialista en fertilidad debe comentar los datos específicos



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

de las opciones de conservación de la fertilidad, incluidos los tipos de intervenciones hormonales y los riesgos que conlleva la estimulación ovárica, la crioconservación de embriones u ovocitos y otras opciones de investigación, así como la probabilidad de gestación y parto con éxito.^{89,90}

Combinar diversas modalidades para una paciente específica podría aumentar la probabilidad de preservación de la fertilidad futura. Es importante para la seguridad fetal que las mujeres eviten activamente quedarse embarazadas durante el tratamiento del cáncer de mama. Véase también [NCCN Guidelines para Oncología en adolescentes y adultos jóvenes](#).

Estudio adicional

El grupo de expertos ha reiterado que no están indicadas las pruebas de imagen sistémicas rutinarias en pacientes con cáncer de mama precoz *en ausencia* de signos/síntomas de enfermedad metastásica.⁹¹ Estas recomendaciones se basan en estudios que no muestran el valor adicional de estas pruebas en pacientes con enfermedad en estadio precoz.⁹²⁻⁹⁴ En un estudio, se identificaron metástasis mediante gammagrafía ósea en el 5,1 %, 5,6 % y 14 % de las pacientes con enfermedad en estadio I, II y III, respectivamente, y no se detectaron indicios de metástasis mediante ecografía hepática o radiografía de tórax en pacientes con enfermedad en estadio I o II.⁹² En pacientes con cáncer de mama en estadio III, la prevalencia de una ecografía hepática positiva y una radiografía de tórax positiva fue del 6 % y el 7 %, respectivamente.⁹²

En pacientes que presentan enfermedad limitada a la mama (estadio I a II), el grupo de expertos de NCCN no recomienda pruebas de imagen sistémicas rutinarias en ausencia de signos o síntomas sospechosos de enfermedad metastásica. De acuerdo con el grupo de expertos, podrían valorarse pruebas adicionales en pacientes que presenten enfermedad localmente avanzada (T3 N1-3 M0) y en aquellas con signos o síntomas sospechosos de enfermedad metastásica.

Pueden valorarse HC y PFH si la paciente es candidata a tratamiento sistémico preoperatorio o si, por algún otro motivo, está clínicamente indicado. Podrían valorarse pruebas adicionales solo de acuerdo con los signos y síntomas.

Está indicada una TC de tórax diagnóstica solo si hay presentes síntomas pulmonares (esto es, tos o hemoptisis). Del mismo modo, están indicadas las pruebas de imagen abdominal mediante TC o RM diagnósticas si la paciente presenta la fosfatasa alcalina elevada, resultados anormales en las PFH, síntomas abdominales o anomalías en la exploración física del abdomen o la pelvis.

Está indicada una gammagrafía ósea en pacientes que presentan dolor óseo localizado o elevación de la fosfatasa alcalina. No está indicado el uso de TEP o TEP/TC en la estadificación del cáncer de mama en estadio clínico I, II o III operable (T3 N1). La recomendación frente al uso de estudios TEP está respaldada por la elevada tasa de falsos negativos en la detección de lesiones que son pequeñas (<1 cm) y/o de bajo grado, la baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares axilares, la baja probabilidad previa de que estas pacientes tengan enfermedad metastásica detectable y la alta tasa de estudios falsos positivos.⁹⁵⁻⁹⁸

La TEP-FDG/TC es más útil cuando los estudios de estadificación estándar son equívocos o sospechosos, especialmente en el caso de enfermedades localmente avanzadas o metastásicas.

Tratamiento locorregional

Cirugía

En general, las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz se someten a cirugía primaria (lumpectomía o mastectomía) con o sin radioterapia. Después del tratamiento local, puede ofrecerse terapia sistémica adyuvante de acuerdo con las características del tumor primario, como el tamaño tumoral, el grado, la afectación de los ganglios linfáticos, el estado de los RE/RPg y la expresión del receptor de HER2.

Varios ensayos aleatorizados documentan que la mastectomía es equivalente a la terapia conservadora de la mama (lumpectomía con irradiación en toda la mama) con respecto a la supervivencia global así como el tratamiento local primario de la mama en la mayoría de las mujeres con cánceres de mama en estadio I y estadio II (categoría 1).⁹⁹⁻¹⁰³



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Después de la resección quirúrgica, es esencial una evaluación histológica cuidadosa de los márgenes de resección. El grupo de expertos de NCCN indica que el beneficio de la lumpectomía se basa en alcanzar márgenes patológicamente negativos después de la resección. El grupo de expertos de NCCN acepta la definición más reciente indicada en las directrices establecidas por la Society of Surgical Oncology (SSO)/American Society for Radiation Oncology (ASTRO) de ausencia de tinta en un tumor como estándar para márgenes quirúrgicos negativos en el cáncer invasivo (con o sin un componente de CDIS).¹⁰⁴

Si los márgenes siguen siendo positivos después de una nueva reescisión quirúrgica, podría ser necesaria la mastectomía para un control local óptimo de la enfermedad.

Para evaluar adecuadamente los márgenes después de la cirugía, el grupo de expertos recomienda que las muestras quirúrgicas se orienten direccionalmente y que el patólogo aporte descripciones del estado macroscópico y microscópico de los márgenes y la distancia, la orientación y el tipo de tumor (cáncer invasivo o CDIS puro) en relación con el margen más próximo. Marcar el lecho tumoral con clips facilita la planificación precisa del campo de sobreimpresión de radiación cuando proceda. Podría ser razonable tratar a pacientes seleccionadas con cáncer invasivo (sin componente intraductal extenso) a pesar de un margen focalmente positivo microscópicamente, con terapia de conservación de la mama.

Terapia de conservación de la mama (lumpectomía)

La lumpectomía permite a las pacientes conservar su mama sin sacrificar el resultado oncológico. La lumpectomía está contraindicada en pacientes que están embarazadas y precisarían radioterapia durante el embarazo; que tengan microcalcificaciones difusas o de aspecto maligno en la mamografía; que tengan enfermedad diseminada que no pueda incorporarse mediante escisión local con una incisión única y con un resultado estético satisfactorio o que tengan márgenes patológicos difusamente positivos. Entre las contraindicaciones relativas a la lumpectomía están la radioterapia previa a la mama o la pared torácica; la enfermedad activa del tejido conjuntivo que afecta a la piel

(especialmente esclerodermia y lupus), los tumores mayores de 5 cm (categoría 2B) y los márgenes patológicos positivos.

Varios estudios de mujeres con cáncer de mama en estadio precoz tratadas con lumpectomía han identificado la edad joven como un factor predictivo significativo de aumento de la probabilidad de recidivas tumorales en la mama ipsilateral después de la lumpectomía.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Los factores de riesgo, como los antecedentes familiares de cáncer de mama o una predisposición genética para el cáncer de mama (esto es, BRCA1/2 u otra mutación predisponente al cáncer), tienen más probabilidad de existir en la población de mujeres jóvenes con cáncer de mama, frustrando así las contribuciones independientes de edad y tratamiento a los resultados clínicos.¹⁰⁸ Algunos estudios han demostrado que los resultados de supervivencia en mujeres jóvenes con cáncer de mama que reciben lumpectomía o mastectomía son similares.^{101,102,109-111} Algunos estudios recientes demuestran mejora de la supervivencia¹¹²⁻¹¹⁴ y menos complicaciones posquirúrgicas¹¹⁵ con lumpectomía.

Mastectomía

La mastectomía está indicada en pacientes que no son candidatas a lumpectomía y en las que decidan someterse a este procedimiento en vez de a la lumpectomía.

Solo se dispone de datos limitados sobre el impacto en la supervivencia de la mastectomía contralateral reductora del riesgo en mujeres con un cáncer de mama unilateral.¹¹⁶ El análisis de mujeres incluidas en la base de datos SEER tratadas con mastectomía por un cáncer de mama unilateral desde 1998 hasta 2003 demostró que la mastectomía contralateral realizada en el momento de estar tratando un cáncer unilateral se asoció a una reducción de la mortalidad específica del cáncer de mama solo en la población de mujeres jóvenes (18-49 años de edad) con cáncer de mama RE negativo en estadio I/II (CR, 0,68; IC del 95 %, 0,53-0,88; $P = 0,004$).¹¹⁷ La supervivencia al cáncer de mama a los 5 años en este grupo mejoró *ligeramente* con mastectomía contralateral en comparación con la ausencia de esta (88,5 % frente a 83,7 %, diferencia = 4,8 %).¹¹⁷ Estas diferencias observadas en el análisis retrospectivo podrían deberse al sesgo de selección entre pacientes que eligen mastectomía



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

contralateral reductora del riesgo.¹¹⁸ En una simulación estadística de los resultados de supervivencia después de mastectomía contralateral reductora del riesgo entre mujeres con cáncer de mama en estadio I o II sin mutación de *BRCA*, se observó que el beneficio absoluto en supervivencia a los 20 años de la mastectomía contralateral reductora del riesgo fue menor del 1 % entre todos los grupos de edad, estado de los RE y estadio del cáncer.¹¹⁹ Los datos de un metaanálisis reciente no encontraron una reducción absoluta del riesgo de metástasis a distancia con la MRR.¹²⁰ Además, entre pacientes con cáncer de mama unilateral que tienen un riesgo familiar/genético alto, aunque se observó una disminución de la incidencia del cáncer contralateral metastásico en las que se sometieron a mastectomía contralateral reductora del riesgo, no se observó mejoría en la SG en estas pacientes.¹²⁰

El grupo de expertos recomienda que las mujeres con cáncer de mama que tengan 35 años o menos o sean premenopáusicas y portadoras de una mutación conocida de *BRCA1/2* valoren estrategias adicionales de reducción del riesgo después de una evaluación de riesgos y un asesoramiento adecuados (véase [NCCN Guidelines para la reducción del riesgo de cáncer de mama](#) y [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama y ovárico](#)). Este proceso debe conllevar consultas multidisciplinarias antes de la cirugía y debe incluir una conversación sobre los riesgos asociados al desarrollo de cáncer de mama contralateral en comparación con los riesgos asociados a enfermedad recidivante del cáncer primario. Excepto cuando se indique específicamente en estas directrices, el grupo de expertos desaconseja la mastectomía de reducción del riesgo de una mama contralateral a un cáncer de mama unilateral conocido tratado con mastectomía. El uso de una mastectomía profiláctica contralateral a una mama tratada con lumpectomía se desaconseja fuertemente en todas las pacientes.

El grupo de expertos de NCCN recomienda remitirse a [NCCN Guidelines para Oncología de adultos mayores](#) para consideraciones especiales en esta población.

Estadificación axilar quirúrgica

La disección de los ganglios linfáticos axilares es el tratamiento de referencia en pacientes con ganglios clínicamente positivos. Sin embargo, la DGLA se asocia a linfedema y otras morbilidades significativas¹²¹⁻¹²³ y, por tanto, la biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC) ha sustituido a la evaluación axilar de las pacientes con ganglios clínicamente negativos.

De acuerdo con varios ensayos aleatorizados, ahora se acepta que los pacientes con un ganglio centinela negativo no necesitan una DGLA.¹²⁴⁻¹²⁷

En el ensayo ACOSOG Z0011 se aleatorizó a mujeres de 18 años o más con tumores T1/T2, menos de 3 ganglios linfáticos centinela (GLC) positivos, sometidas a lumpectomía y radioterapia en toda la mama (RTTM) a BGLC sola ($n = 436$) o a DGLA ($n = 420$). En este estudio, no hubo diferencia en las recidivas locales, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la supervivencia global (SG) entre las mujeres con GLC positivo sometidas a una la realización de una DGLA frente a las que no se sometieron a DGLA. Solo el estado RE negativo, la edad inferior a 50 años y la falta de terapia sistémica adyuvante se asociaron a la disminución de la SG.¹²⁸ Con una mediana de seguimiento de 6,3 años, se observaron recidivas locorregionales en el 4,1 % de las pacientes en el grupo de DGLA y en el 2,8 % de las pacientes en el grupo de BGLC ($P = 0,11$). La mediana de SG fue de aproximadamente 92 % en cada grupo.¹²⁹ Los resultados de seguimiento a largo plazo (mediana de 9,25 años) del estudio ACOSOG Z0011 no demostraron diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recidiva local (SLR) entre los grupos del ensayo ($P = 0,13$).¹³⁰ La incidencia acumulada de recidivas axilares ipsilaterales a los 10 años fue del 0,5 % (2 pacientes) en las que se sometieron a DGLA y del 1,5 % (5 pacientes) en las que se sometieron a BGLC sola ($P = 0,28$).¹³⁰ La incidencia acumulada a los 10 años de recidivas locorregionales fue del 6,2 % con DGLA y del 5,3 % con BGLC sola ($P = 0,36$).¹³⁰ Los resultados del ensayo ACOSOG Z0011 demuestran que la DGLA no es necesaria en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz que solo tienen una o dos metástasis en los ganglios linfáticos centinela y que recibirán RT en toda la mama como parte de la terapia conservadora de la mama.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Se diseñó otro ensayo aleatorizado (IBCSG 23-01) específicamente para comparar los resultados de pacientes con micrometástasis (≤ 2 mm) en los ganglios centinela tratadas con DGLA frente a no DGLA.¹³¹ Aunque el ensayo ACOSOG Z0011 se limitó a las sometidas a TCM, este ensayo incluyó a pacientes sometidas a mastectomía (9 %).¹³¹ Entre el grupo tratado con DGLA frente al grupo que no fue tratado con DGLA, no hubo diferencia en la SLE a los 5 años (84,4 %; IC del 95 % 80,7 %–88,1 % frente a 87,8 %; IC del 95 % 84,4 %–91,2 %) ni en la incidencia acumulada de acontecimientos de cáncer de mama, incluidas la recidiva local, regional, en la mama contralateral y a distancia (10,8 %; IC del 95 %, 7,6–14,0 frente a 10,6 %; IC del 95 %, 7,5–13,8) o la SG (97,6 %; IC del 95 %, 96,0 %–99,2 % frente a 97,5 %; IC del 95 %, 95,8 %–99,1 %).¹³¹ Las recidivas regionales fueron menos del 1 % para las pacientes que se sometieron a DGLA y del 1 % para las que no se sometieron a DGLA.¹³¹ Los resultados de este ensayo demuestran que en pacientes que solo tienen micrometástasis en los ganglios centinela, no es necesaria la DGLA.

Los resultados de un ensayo del grupo europeo EORTC (AMAROS) evaluaron si la RT axilar aporta control regional con menos efectos secundarios en comparación con la DGLA.¹³² Este ensayo incluyó a pacientes ($n = 4823$) con cáncer de mama T1 o T2 y GLC positivo (micrometastásico o macrometastásico) e incluyó una pequeña fracción de pacientes ($n = 248$) tratadas con mastectomía.¹³² Los resultados no indicaron diferencia en la SG o la SLE a los cinco años en las pacientes aleatorizadas a DGLA frente a irradiación axilar.¹³² La SLE a los 5 años fue del 86,9 % (IC del 95 % 84,1–89,3) en el grupo de DGLA y del 82,7 % (79,3–85,5) en el grupo de radioterapia axilar. La SG a los 5 años fue del 93,3 % (IC del 95 % 91,0–95,0) en el grupo de DGLA y del 92,5 % (90,0–94,4) en el grupo de radioterapia axilar.¹³² Al final de los 5 años, el linfedema fue menos frecuente en el grupo tratado con RT axilar frente a DGLA (11 % frente a 23 %).¹³² Los resultados de este ensayo demuestran que la radioterapia axilar es una alternativa aceptable a la DGLA para el control axilar en pacientes en las que se encuentran ganglios centinela positivos, con una cantidad significativamente menor de morbilidad relacionada con linfedema.

Recomendaciones de NCCN para la estadificación axilar quirúrgica: En pacientes con ganglios clínicamente positivos, para determinar si es necesaria la DGLA, el

grupo de expertos recomienda confirmación patológica de la neoplasia usando aspiración con aguja fina (AAF)¹³³ guiada por ecografía o biopsia con aguja gruesa de los ganglios sospechosos. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, la recomendación de disección axilar de los ganglios de nivel I y II se limita a las pacientes con metástasis axilares demostradas por biopsia. La disección tradicional de los ganglios linfáticos axilares (GLA) de nivel I y nivel II exige que se faciliten al menos 10 ganglios linfáticos para la evaluación patológica a fin de estadificar la axila con precisión.^{134,135} La DGLA debe ampliarse para incluir los ganglios de nivel III solo si es evidente la enfermedad macroscópica en los ganglios de nivel II y III. En ausencia de enfermedad macroscópica en los ganglios de nivel II, la disección de los ganglios linfáticos debe incluir el tejido inferior a la vena axilar desde el músculo dorsal ancho lateralmente al límite medial del músculo pectoral menor (niveles I y II).

Si los ganglios linfáticos axilares son clínicamente negativos en el momento del diagnóstico o si los resultados de la AAF/biopsia con aguja gruesa de ganglios sospechosos son negativos, el grupo de expertos recomienda el mapeado y la escisión de los GLC. Los GLC pueden evaluarse en cuanto a la presencia de metástasis tanto con tinción de hematoxilina y eosina (HyE) como con IHQ de citoqueratina. La importancia clínica de un ganglio linfático que es negativo en tinción de HyE pero positivo en IHQ de citoqueratina no está clara. Como los datos históricos y de ensayos clínicos en los que se basan las decisiones de tratamiento se han basado en la tinción de HyE, el grupo de expertos no recomienda la IHQ de citoqueratina rutinaria para definir la afectación ganglionar y cree que las decisiones de tratamiento actuales deben tomarse basándose exclusivamente en la tinción de HyE. Esta recomendación está ulteriormente reforzada por un ensayo clínico aleatorizado (ACOSOG Z0010) en pacientes con ganglios negativos en HyE en la que el examen adicional con IHQ de citoqueratina no se asoció a una mejora de la SG a lo largo de una mediana de 6,3 años.¹³⁶ En la situación poco frecuente en que la tinción de HyE sea dudosa, es adecuado basarse en los resultados de la IHQ de citoqueratina.

De acuerdo con los resultados del ensayo ACOSOG Z0011, en pacientes con tumores T1 o T2, 1 a 2 GLC positivos, tratadas con lumpectomía pero *no* con terapia sistémica preoperatoria y para los que recibieron RTTM, el grupo de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

expertos de NCCN no recomienda cirugía axilar adicional. Si alguno de los criterios anteriores no se cumple, el grupo de expertos recomienda disección axilar de nivel I y II. En la versión de 2017 de NCCN Guidelines, de acuerdo con los resultados del ensayo IBCSG 23-01, el grupo de expertos de NCCN recomienda no hacer DGLA en pacientes con GLC positivo cuando esa enfermedad sea *solo* micrometastásica. De acuerdo con la estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), se define la afectación ganglionar metastásica como un depósito metastásico $>0,2$ mm pero $\leq 2,0$ mm.¹³⁷

Cuando los ganglios centinela no se identifican satisfactoriamente, el grupo de expertos recomienda realizar disección axilar de nivel I y II para la estadificación axilar.

En pacientes sometidas a mastectomía con axilas clínicamente negativas pero con GLC positivos, el grupo de expertos indica que para el control regional de la enfermedad, la radiación axilar podría sustituir a la DGLA.

Radioterapia

Principios de la radioterapia

Técnicas de planificación, objetivos y dosis

Es importante individualizar la planificación y la administración de la radioterapia. Se recomienda planificar los tratamientos basados en TC para definir los volúmenes objetivo y los órganos adyacentes en riesgo. Puede conseguirse mayor homogeneidad de dosis en el objetivo y respetar los tejidos normales usando compensadores como cuñas, planificación previa usando segmentos y radioterapia de intensidad modulada (RTIM). Pueden usarse técnicas de control respiratorio, como mantener la respiración en inspiración profunda y posicionamiento en prono para intentar reducir aún más la dosis en los tejidos normales adyacentes, en especial el corazón y el pulmón. El tratamiento de sobreimpresión en el contexto de conservación de la mama puede conseguirse usando campos de electrones directos, fotones o braquiterapia. La sobreimpresión a la cicatriz de la pared torácica, cuando esté indicada, suele realizarse con electrones o fotones. La verificación de la constancia del posicionamiento diario se realiza con pruebas de imagen semanales. En

determinadas circunstancias, pueden ser adecuadas pruebas de imagen más frecuentes. No se recomienda realizar pruebas de imagen diarias de forma rutinaria.

Radioterapia en toda la mama

La radioterapia en toda la mama reduce el riesgo de recidiva local y se ha demostrado que tiene un efecto beneficioso para la supervivencia.^{100,103} En ensayos aleatorizados se ha demostrado disminución de las recidivas en la mama con una dosis adicional de sobreimpresión de radiación (mediante fotones, braquiterapia o electrones) al lecho tumoral.^{138,139} El grupo de expertos recomienda irradiación en toda la mama para incluir el tejido mamario en su integridad. Se recomienda planificar los tratamientos basados en TC para limitar la exposición a irradiación del corazón y los pulmones, así como para asegurar la cobertura adecuada de la mama y el lugar de la lumpectomía.

Para mayor homogeneidad de la dosis objetivo y para respetar los tejidos normales, pueden usarse compensadores como cuñas tisulares, planificación previa usando segmentos y radioterapia de intensidad modulada (RTIM).^{140,141} Pueden usarse técnicas de control respiratorio, como mantener la respiración en inspiración profunda y posicionamiento en prono para intentar reducir aún más la dosis en los tejidos normales adyacentes, en especial el corazón y el pulmón.¹⁴² El tratamiento de sobreimpresión de radiación en el contexto de conservación de la mama puede conseguirse usando campos de electrones directos, fotones o braquiterapia.

Dosis y fraccionamiento:

En cuatro ensayos clínicos aleatorizados se han investigado pautas de radiación hipofraccionada en toda la mama (39–42,9 Gy en fracciones únicas de 2,6–3,3 Gy) en comparación con la dosis habitual de 50 Gy en fracciones únicas de 2 Gy.^{143–146} Los datos de seguimiento a los 10 años de los ensayos START¹⁴⁷ son coherentes con los resultados a los 10 años del ensayo canadiense,¹⁴⁶ que registró que el control tumoral local y la estética de la mama fueron similares con un régimen de 42,5 Gy en 16 fracciones a lo largo de 3,2 semanas en comparación con 50 Gy en 25 fracciones a lo largo de 5 semanas.¹⁴⁶ Los ensayos START notificaron que los efectos relacionados con la radiación en el



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

tejido mamario normal, como la reducción del tamaño de la mama, telangiectasias y edema de la mama ocurren con menos frecuencia con el régimen hipofraccionado.¹⁴⁷ Para la irradiación en toda la mama, el grupo de expertos de NCCN recomienda una dosis de 46–50 Gy en 23-25 fracciones o 40–42,5 Gy en 15–16 fracciones. Pensando en la comodidad y con los datos de los ensayos START,¹⁴⁷ el ciclo corto de radioterapia (40–42,5 Gy en 15–16 fracciones) es la opción preferida por NCCN para pacientes que reciban el tratamiento de radiación exclusivamente en la mama. Se recomienda una sobreimpresión al lecho tumoral en pacientes con características de mayor riesgo (como edad <50, enfermedad de alto grado o pacientes con márgenes focalmente positivos) para reducir las recidivas locales.^{30,32,139,147-149} Las dosis típicas de sobreimpresión son de 10-16 Gy en 4-8 fracciones.

Irradiación de la pared torácica (incluida la reconstrucción de la mama):

El objetivo abarca la pared torácica ipsilateral, la cicatriz de la mastectomía y los sitios de drenaje si está indicado. Dependiendo de si la paciente se ha sometido a una reconstrucción de la mama, son adecuadas varias técnicas usando fotones y/o electrones. El grupo de expertos de NCCN recomienda una dosis de 46-50 Gy en 23-25 fracciones a la pared torácica. Podría valorarse una sobreimpresión en la cicatriz a una dosis de 2 Gy por fracción hasta una dosis total de aproximadamente 60 Gy en algunos casos, según el riesgo.

Irradiación ganglionar regional

NCCN Guidelines incluyen recomendaciones actualizadas para la irradiación de los ganglios linfáticos regionales en pacientes tratadas con lumpectomía y mastectomía dependiendo de la afectación de los ganglios linfáticos (véanse *Principios de la radioterapia* en [NCCN Guidelines para el Cáncer de mama](#)).

En dos estudios, MA.20 y EORTC 22922/10925, se evaluó la adición de irradiación ganglionar regional a los ganglios mamaros internos y a los ganglios axilares superiores, incluida la región supraclavicular, además de la irradiación en toda la mama o la irradiación a la pared torácica después de una lumpectomía o mastectomía, respectivamente. En el estudio MA.20, las recidivas regionales se redujeron del 2,7 % con la irradiación de la mama exclusivamente al 0,7 % con la adición de irradiación ganglionar.¹⁵⁰ Las recidivas a distancia se redujeron del

17,3 % al 13,4 %.¹⁵⁰ Se observó una mejora de la supervivencia libre de enfermedad del 77 % al 82 % a los 10 años en las pacientes que recibieron irradiación ganglionar regional en comparación con las que no.¹⁵⁰ En el estudio EORTC 22922/10925, la radioterapia regional redujo la incidencia de recidivas regionales del 4,2 % al 2,7 % y disminuyó la tasa de metástasis a distancia del 19,6 % al 15,9 % con una mediana de seguimiento de 10,9 años.¹⁵¹

Irradiación parcial acelerada de la mama

En varios estudios se ha informado del uso de la irradiación parcial acelerada de la mama (IPAM) en lugar de la irradiación en toda la mama después de la escisión quirúrgica completa de la enfermedad de la mama. El grupo de expertos generalmente ve el uso de la IPAM como experimental y anima a su uso dentro de los límites de un ensayo clínico prospectivo de alta calidad.¹⁵² En las pacientes que no son elegibles para ensayos, las recomendaciones de la ASTRO indican que la IPAM podría ser adecuada en pacientes seleccionadas con cáncer de mama en estadio precoz y podría ser comparable al tratamiento con RT estándar a toda la mama.¹⁵³ Las pacientes que podrían ser adecuadas para la IPAM son mujeres de 60 años o más que no sean portadoras de una mutación conocida de BRCA 1/2 y que hayan sido tratadas con cirugía primaria por un cáncer unifocal en estadio I, positivo para RE. Los tumores deben ser ductales infiltrantes o tener una histología favorable, no deben estar asociados a un componente intraductal extenso o CLIS y deben tener márgenes negativos. Se recomiendan 34 Gy en 10 fracciones administradas dos veces al día con braquiterapia o 38,5 Gy en 10 fracciones administradas dos veces al día con terapia externa con fotones al lecho tumoral. Hay otros esquemas de fraccionamiento en investigación. Algunos estudios han sugerido que las directrices de estratificación de la ASTRO podrían no predecir adecuadamente las recidivas ipsilaterales de tumores de mama después de una IPAM.^{154,155} El seguimiento es limitado y los estudios están en marcha.

Radioterapia en pacientes que reciben terapia sistémica preoperatoria

El grupo de expertos recomienda que las decisiones relacionadas con la administración de radioterapia en pacientes que reciben quimioterapia preoperatoria sistémica deben tomarse de acuerdo con el estadio máximo de las



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

características del tumor antes de la quimioterapia y/o el estadio patológico, independientemente de la respuesta tumoral a la terapia sistémica preoperatoria.

Radioterapia adyuvante después de lumpectomía

Después de una lumpectomía, se recomienda encarecidamente la irradiación en toda la mama con o sin sobreimpresión al lecho tumoral en enfermedad con ganglios positivos (categoría 1 para aquellas con ganglios positivos; categoría 2 A para aquellas con ganglios axilares negativos). Esta recomendación está respaldada por los resultados de un metaanálisis del EBCTCG que muestra una reducción en el riesgo de recidiva a los 10 años en las pacientes que recibieron radioterapia en toda la mama frente a las que no la recibieron (19 % frente a 35 %; RR 0,52, IC del 95 % 0,48-0,56).¹⁰³ Además, se observó también una reducción significativa del riesgo de muerte por cáncer de mama a los 15 años (21 % frente a 25 %; RR 0,82, IC del 95 % 0,75-0,90).¹⁰³

Irradiación ganglionar regional después de lumpectomía

La reducción del riesgo de recidiva locorregional y a distancia y la mejora de la supervivencia libre de enfermedad observada en los ensayos MA.20 y EORTC 22922/10925 respaldan la importancia de la irradiación ganglionar regional después de la lumpectomía.^{150,151} El grupo de expertos de NCCN recomienda encarecidamente la irradiación de las zonas infraclavicular y supraclavicular, los ganglios mamarios internos y cualquier parte del lecho axilar que pueda ser sospechosa (categoría 1 para 4 ganglios positivos o más). El grupo de expertos generalmente no recomienda la irradiación de la zona ganglionar regional en las pacientes con ganglios axilares negativos.

Si se recomienda quimioterapia adyuvante después de la lumpectomía, la radioterapia debe realizarse después de terminar la quimioterapia.^{156,157} Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo “Upfront-Outback”, en el que pacientes que se habían sometido a una cirugía conservadora de la mama y disección axilar fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia después de radioterapia o radioterapia después de quimioterapia. Los resultados iniciales mostraron un aumento de la tasa de recidivas locales en el grupo con radioterapia diferida con una mediana de seguimiento de 58 meses;¹⁵⁷ sin embargo, las diferencias en las tasas de recidivas a distancia o locales no fueron

estadísticamente significativas cuando se compararon los dos grupos en el seguimiento de los 135 meses.¹⁵⁶

Radioterapia después de lumpectomía en adultas más mayores

La irradiación a toda la mama como componente de la terapia conservadora de la mama no siempre es necesaria en mujeres seleccionadas de 70 años o más. En un estudio de mujeres con cáncer de mama en estadio clínico I RE positivo que tenían 70 años o más en el momento del diagnóstico, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir lumpectomía con radioterapia en toda la mama o lumpectomía sola, ambas con tamoxifeno durante cinco años. Las tasas de recidiva locorregional fueron del 1 % en el grupo de lumpectomía, radioterapia y tamoxifeno y del 4 % en el grupo de lumpectomía más tamoxifeno. No hubo diferencias en la SG, la SLE o la necesidad de mastectomía.¹⁵⁸ Estos resultados se confirmaron en un análisis actualizado de este estudio, con una mediana de seguimiento de 12,6 años.¹⁵⁹ A los 10 años, se observó una reducción estadísticamente significativa de las RTMI con la radioterapia, y el 90 % de las pacientes del grupo de lumpectomía y tamoxifeno estaban libres de recidiva locorregional, en comparación con el 98 % en el grupo de lumpectomía más radioterapia y tamoxifeno.¹⁵⁹ Se obtuvieron resultados similares en otros estudios de diseño similar.^{160,161} Si la diferencia en el control del tumor es clínicamente significativa y si la paciente recibe radioterapia a la mama debe personalizarse de acuerdo con la conversación entre la paciente y su equipo de asistencia.

NCCN Guidelines permiten el uso de lumpectomía (es necesario un margen patológicamente negativo) más tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa sin irradiación de la mama en mujeres de 70 años o más con ganglios linfáticos clínicamente negativos y cáncer de mama T1, RE positivo (categoría 1).

Radioterapia adyuvante después de mastectomía

Enfermedad con ganglios positivos: Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que se consigue una ventaja en SLE y SG con la irradiación de la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales en mujeres con GLA positivos después de mastectomía y disección de los GLA.¹⁶²⁻¹⁶⁶ En estos ensayos, se irradiaron la pared torácica ipsilateral y los ganglios linfáticos locorregionales ipsilaterales. Los resultados de los metaanálisis del EBCTCG¹⁶⁷ demuestran que



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

la radioterapia después de la mastectomía y la disección de los ganglios linfáticos axilares redujo tanto las recidivas como la mortalidad por cáncer de mama en mujeres con 1 a 3 ganglios linfáticos positivos cuando se administró terapia sistémica.¹⁵¹ De acuerdo con estos estudios, las directrices actuales recomiendan irradiación de la pared torácica posmastectomía en mujeres con GLA positivos (categoría 1). Dos análisis retrospectivos han aportado pruebas de efecto beneficioso de la radioterapia solo en pacientes seleccionadas (pacientes que presentan estadio clínico III y pacientes con cuatro o más ganglios positivos) que reciben terapia sistémica preoperatoria antes de la mastectomía.^{168,169}

Irradiación ganglionar regional después de mastectomía

El uso de irradiación ganglionar regional en pacientes sometidas a mastectomía está respaldado por un análisis de subgrupos de estudios del Danish Breast Cancer Cooperative Group.¹⁷⁰ En este análisis, hubo un efecto beneficioso sustancial en la supervivencia asociado a la radioterapia posmastectomía en mujeres con de 1 a 3 GLA positivos. Además, datos del ensayo EORTC 22922/10925 respaldan el papel de la RT regional en esta población de acuerdo con la inclusión de pacientes que se habían sometido a mastectomía en este estudio. De acuerdo con los datos anteriores, el grupo de expertos de NCCN recomienda la irradiación de las zonas infraclavicular y supraclavicular, los ganglios mamarios internos y cualquier parte del lecho axilar que pueda ser sospechosa (categoría 1 para 4 ganglios positivos o más; 2A para 1-3 ganglios positivos).

Enfermedad con ganglios negativos: Las características en los tumores con ganglios negativos que predicen una alta tasa de recidivas locales incluyen los tumores primarios mayores de 5 cm o los márgenes patológicos positivos. Se recomienda la irradiación de la pared torácica en estas pacientes.¹⁷¹ Debe valorarse la radioterapia a la zona supraclavicular ipsilateral y a los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales, especialmente en las pacientes con tumores mayores de 5 cm o márgenes quirúrgicos positivos. En pacientes con tumores iguales o inferiores a 5 cm y márgenes negativos pero menores o iguales a 1 mm, debe valorarse la irradiación de la pared torácica.

En pacientes con ganglios negativos, tumor igual o inferior a 5 cm y márgenes limpios (≥ 1 mm), habitualmente no se recomienda la radioterapia posmastectomía. Sin embargo, el grupo de expertos ha indicado que podría valorarse solo en pacientes con alto riesgo de recidiva. Un análisis retrospectivo sugiere un efecto beneficioso de la radioterapia posmastectomía en cuanto a reducción del riesgo de recidiva en pacientes con enfermedad con ganglios negativos con factores de alto riesgo como márgenes próximos, tumores iguales o superiores a 2 cm, estado premenopáusico e invasión linfovascular.¹⁷² Otro estudio mostró aumento del riesgo de recidiva locorregional en mujeres con cáncer de mama triple negativo con ganglios negativos y tumores iguales o inferiores a 5 cm.¹⁷³



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Reconstrucción de la mama

La reconstrucción de la mama puede ser una opción para cualquier mujer que recibe tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama. Por tanto, todas las mujeres sometidas a tratamiento para el cáncer de mama deben ser informadas sobre las opciones reconstructivas de la mama adaptadas a la situación clínica individual, y se les debe ofrecer la oportunidad de consultar con un cirujano plástico reconstructivo. La reconstrucción de la mama no debe interferir con el manejo quirúrgico adecuado. Esto podría aumentar el riesgo de mortalidad global y relacionada con el cáncer, especialmente en las pacientes con enfermedad en estadio avanzado.¹⁷⁴ La coordinación de la consulta y el tratamiento quirúrgico con un cirujano reconstructivo deben realizarse dentro de un plazo razonable.

Se resumen varios planteamientos reconstructivos para estas pacientes en [NCCN Guidelines para el Cáncer de mama](#), en el apartado *Principios de reconstrucción de la mama después de la cirugía*.

La decisión acerca del tipo de reconstrucción incluye la preferencia de la paciente, su constitución física y hábitos corporales, antecedentes de tabaquismo, comorbilidades, planes de irradiación, y los conocimientos y experiencia del equipo de reconstrucción. El tabaquismo y la obesidad aumentan el riesgo de complicaciones en todos los procedimientos de reconstrucción de la mama, ya sea con implante o con colgajo.¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ Por tanto, el grupo de expertos de NCCN considera que el tabaquismo y la obesidad están contraindicados para la reconstrucción de la mama. Debe informarse a las pacientes acerca de las mayores tasas de complicaciones de la cicatrización de las heridas y de fracaso parcial o completo del injerto entre fumadoras y pacientes obesas.

La reconstrucción es un procedimiento opcional que no afecta a la probabilidad de recidiva o muerte, pero se asocia a una mejora de la calidad de vida en muchas pacientes. A veces, es necesario realizar cirugía en la mama contralateral (esto es, reducción de mama, implantes) para alcanzar una simetría óptima entre la mama reconstruida ipsilateral y la mama contralateral.

Reconstrucción de la mama después de mastectomía

La mastectomía conduce a la pérdida de la mama para la lactancia, pérdida de la sensación en la piel de la mama y en el complejo areola-pezones y pérdida de la mama para fines estéticos, de imagen corporal y psicosociales. La pérdida de la mama para fines estéticos, de imagen corporal y psicosociales puede superarse parcialmente mediante la realización de reconstrucción de la mama con o sin reconstrucción del complejo areola-pezones.

A las mujeres sometidas a mastectomía se les debe ofrecer consulta acerca de las opciones y el momento de la reconstrucción de la mama.

Deben valorarse muchos factores en la toma de decisiones sobre la reconstrucción de la mama. Hay varios tipos diferentes de reconstrucción de la mama que incluyen el uso de implantes, tejidos autógenos o ambos.¹⁸⁰⁻¹⁸²

La reconstrucción con implantes puede realizarse mediante la colocación inmediata de un implante subpectoral permanente o la colocación inicial de un implante expansor subpectoral seguida por la expansión gradual del envoltorio del implante con estiramiento del músculo pectoral mayor seguido por la recolocación del expansor con un implante permanente. Se dispone de una amplia variedad de implantes que contienen solución salina, gel de silicona o una combinación de solución salina y gel de silicona dentro de una cubierta de silicona sólida.

Los métodos de reconstrucción con tejidos autógenos utilizan diversas combinaciones de grasa, músculo, piel y vasculatura de lugares donantes (esto es, abdomen, nalgas, espalda) que pueden llevarse a la pared torácica con su aporte sanguíneo original (colgajo con pedículo) o como colgajos libres con anastomosis microvasculares para aportar sangre a la pared torácica/tórax.¹⁸³ Se dispone de varios procedimientos que usan tejido autólogo, incluido el colgajo miocutáneo transversal del recto abdominal, el colgajo de dorsal ancho y la reconstrucción con colgajo miocutáneo del glúteo máximo.

Las técnicas de reconstrucción compuestas usan implantes en combinación con reconstrucción con tejido autógeno para proporcionar volumen y simetría. Las pacientes con diabetes subyacente o que fumen tabaco tienen mayores tasas de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

complicaciones después de una reconstrucción por cáncer de mama con tejido autógeno, presumiblemente por enfermedad microvascular subyacente.

La reconstrucción puede realizarse en el momento de la mastectomía, lo que se conoce como “reconstrucción inmediata de la mama” y bajo la misma anestesia o de forma diferida en cualquier momento, lo que se conoce como “reconstrucción diferida de la mama”. En muchos casos, la reconstrucción de la mama conlleva un planteamiento en etapas que precisa más de un procedimiento como cirugía en la mama contralateral para mejorar la simetría, cirugía de revisión que afecta a la mama y/o a la localización donante y/o reconstrucción del pezón y la areola, y pigmentación con tatuaje.

Los planes de radioterapia posmastectomía pueden afectar a las decisiones relacionadas con la reconstrucción de la mama, puesto que hay un aumento significativo del riesgo de contractura capsular del implante después de la irradiación de un implante. Además, la irradiación posmastectomía podría tener un impacto negativo sobre la estética de la mama cuando se usa tejido autólogo en la reconstrucción inmediata de la mama y podría interferir en la administración dirigida de radiación cuando se realiza reconstrucción inmediata usando tejido autólogo o implantes de mama.^{184,185} Sin embargo, en algunos estudios no se han encontrado daños significativos en la estética de la reconstrucción después de la radioterapia.¹⁸⁶ La estrategia preferida para la reconstrucción de la mama en pacientes irradiadas fue objeto de controversia en el grupo de expertos. Aunque algunos equipos con experiencia en el cáncer de mama han empleado protocolos en los que las reconstrucciones inmediatas del tejido van seguidas por radioterapia, generalmente se prefiere que la radioterapia preceda a la reconstrucción autóloga debido a la pérdida registrada en la estética de la reconstrucción (categoría 2B). Cuando se planifica una reconstrucción con implante en una paciente después de mastectomía que precisa radioterapia, el grupo de expertos de NCCN prefiere un planteamiento en etapas, con colocación inmediata de expansor tisular seguida de la colocación del implante. La colocación inmediata de un implante en pacientes que precisan radioterapia posoperatoria tiene una mayor tasa de contractura capsular, mala posición, peor estética y exposición del implante. La cirugía para cambiar los expansores

tisulares por implantes permanentes puede realizarse antes de la radioterapia o después de finalizarla.

En una paciente irradiada previamente, el uso de expansores tisulares/implantes está relativamente contraindicado.¹⁸⁷ La expansión tisular de la piel irradiada puede conducir a un riesgo significativamente aumentado de contractura capsular, mala posición, peor estética, exposición del implante y fracaso de la reconstrucción.^{188,189} Si una paciente ha recibido radioterapia previa en la mama, la reconstrucción con tejido autólogo es el método preferido para la reconstrucción de la mama.

Mastectomía conservadora de piel

Los procedimientos de mastectomía conservadora de piel son adecuados en algunas pacientes y conllevan la extirpación del parénquima de la mama, incluido el complejo areola-pezón, conservando la mayor parte de la envoltura cutánea original, y van seguidos por una reconstrucción inmediata con tejido autógeno, un implante protésico o una combinación de tejido autógeno y un implante. La mastectomía conservadora de piel que incluye la conservación de la piel del complejo areola-pezón ha sido objeto de atención creciente. Las posibles ventajas de este procedimiento incluyen las mejoras en la estética de la mama, la imagen corporal y la sensación del pezón después de la mastectomía, aunque el impacto de este procedimiento en estos aspectos de calidad de vida no se ha estudiado bien.¹⁹⁰⁻¹⁹² Hay datos limitados de series quirúrgicas, con seguimiento corto, que sugieren que la realización de mastectomías conservadoras del CAP en pacientes seleccionadas está asociada a tasas bajas de afectación oculta del complejo areola-pezón por cáncer de mama y recidiva local de la enfermedad.^{191,193,194} Los procedimientos de conservación del complejo areola-pezón podrían ser una opción en pacientes que son cuidadosamente seleccionadas por equipos multidisciplinares experimentados. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, al valorar un procedimiento de conservación del complejo areola-pezón, es obligatoria la evaluación de los márgenes respecto al pezón. Datos retrospectivos respaldan el uso de procedimientos de conservación del complejo areola-pezón en pacientes con cáncer de mama con bajas tasas de afectación del pezón y bajas tasas de recidiva local debido a que se trata de cánceres invasivos en estadio precoz, biológicamente favorables (esto es, de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

grado 1 o 2 de Nottingham, ganglios negativos, HER2-negativos, sin invasión linfovascular) y/o CDIS que están situados periféricamente en la mama (a >2 cm del pezón).^{195,196} Entre las contraindicaciones de la conservación del pezón están las pruebas de afectación del pezón, como la enfermedad de Paget u otras secreciones del pezón asociadas a neoplasia y/o hallazgos en pruebas de imagen que sugieren afectación maligna del pezón y los tejidos subareolares. Hay varios ensayos prospectivos en marcha para evaluar la mastectomía conservadora del complejo areola-pezón en el contexto del cáncer y se anima al reclutamiento en dichos ensayos.

Entre las ventajas de un procedimiento de mastectomía conservadora de la piel están la mejora del resultado estético, que conduce a una reducción del tamaño de la cicatriz de la mastectomía y una forma de la mama más natural, especialmente cuando se usa tejido autólogo en la reconstrucción,¹⁹⁷ y la posibilidad de realizar una reconstrucción inmediata. Aunque no se han realizado estudios aleatorizados, los resultados de varios estudios fundamentalmente retrospectivos han indicado que el riesgo de recidiva local no aumenta cuando las pacientes sometidas a mastectomías conservadoras de la piel se comparan con las que se someten a procedimientos no conservadores de la piel. Sin embargo, casi con seguridad, existen importantes sesgos de selección en la identificación de pacientes adecuadas para procedimientos de conservación de la piel.¹⁹⁸⁻²⁰²

La reconstrucción del complejo areola-pezón puede realizarse también de forma diferida si la paciente lo desea. Los pezones reconstruidos carecen de sensación. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, la mastectomía conservadora de la piel debe realizarla un equipo experimentado en cirugía de la mama que trabaje de forma coordinada y multidisciplinar para orientar la selección adecuada de pacientes para mastectomía conservadora de la piel, determinar la secuenciación óptima de los procedimientos reconstructivos en relación con las terapias adyuvantes y realizar una resección que alcance márgenes quirúrgicos adecuados. Sigue siendo necesario aplicar radioterapia posmastectomía a las pacientes tratadas con mastectomía con conservación de la piel siguiendo los mismos criterios de selección que para la mastectomía estándar.

Reconstrucción de la mama después de lumpectomía

Los problemas relacionados con la reconstrucción de la mama también afectan a las mujeres que se someten o se han sometido a una lumpectomía, especialmente en situaciones en las que el defecto quirúrgico es grande o se espera que sea estéticamente insatisfactorio. Antes de la cirugía se llevará a cabo un estudio del probable resultado cosmético de la lumpectomía. Las técnicas oncoplásticas para la conservación de la mama pueden ampliar las opciones quirúrgicas de conservación de la mama en situaciones en las que la resección por sí sola probablemente daría un resultado estético inaceptable.²⁰³ El campo en evolución de la cirugía oncoplástica incluye el uso de técnicas de “desplazamiento de volumen” realizadas juntamente con una mastectomía parcial grande.²⁰⁴ Los procedimientos oncoplásticos de desplazamiento de volumen combinan la eliminación de regiones generosas de tejido mamario (típicamente diseñadas para ajustarse al cáncer distribuido de forma segmentaria en la mama), con técnicas de “mastopexia” en las que los tejidos mamarios restantes se desplazan juntos dentro del envoltorio de la mama para rellenar el defecto quirúrgico resultante y evitar así la creación de una deformidad significativa de la mama. Las técnicas de desplazamiento de volumen se realizan generalmente durante el mismo contexto operatorio que la lumpectomía conservadora de la mama, por parte del mismo cirujano que está realizando la resección del cáncer.^{204,205}

Las ventajas de las técnicas oncoplásticas de desplazamiento de volumen son que estas permiten la extirpación de regiones más grandes de tejido mamario, alcanzando así márgenes quirúrgicos más amplios alrededor del cáncer y, al mismo tiempo, conservan mejor la forma y el aspecto natural de la mama que las resecciones de mama estándar.²⁰⁶

Las limitaciones de las técnicas oncoplásticas de desplazamiento de volumen incluyen la falta de estandarización entre los centros, la realización en solo un número limitado de centros en Estados Unidos y la posible necesidad de mastectomía posterior si los márgenes patológicos son positivos cuando otros intentos de conservación de la mama se consideren poco prácticos o no realistas. No obstante, el consenso del grupo de expertos es que estos aspectos deben valorarse antes de la cirugía en mujeres que es probable que tengan un defecto



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

quirúrgico que sea cosméticamente insatisfactorio, y que a las mujeres que se sometan a lumpectomía y no estén satisfechas con el resultado cosmético después del tratamiento se les debe ofrecer una consulta con un cirujano plástico para abordar la reparación de los defectos mamarios resultantes. Se debe informar a las pacientes sobre la posibilidad de márgenes positivos y sobre la posible necesidad de cirugía secundaria, que podría incluir reescisión de resección segmentaria o podría precisar mastectomía con o sin pérdida del pezón. Los procedimientos oncoplásticos pueden combinarse con cirugía a la mama contralateral no afectada para reducir al mínimo la asimetría a largo plazo.

Finalmente, las decisiones sobre reconstrucción de la mama deben centrarse fundamentalmente en el tratamiento del tumor, y dicho tratamiento no debe verse afectado.

Discussion
update in
progress



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Terapias sistémicas (preoperatorias y adyuvantes)

Opciones de terapia sistémica

Quimioterapia: Varias pautas de quimioterapia se aplican en contexto preoperatorio. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, las pautas recomendadas en el contexto adyuvante pueden valorarse en el contexto preoperatorio. En ambos contextos, el objetivo subyacente sigue siendo el mismo: erradicación o control de metástasis a distancia no descubiertas.

Terapia endocrina: Puede ofrecerse terapia endocrina neoadyuvante sola a las pacientes con tumores fuertemente positivos en RH.²⁰⁷⁻²¹⁴ De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, las opciones de terapia endocrina incluyen un inhibidor de la aromatasa (con supresión ovárica para mujeres premenopáusicas) o tamoxifeno. La opción preferida de terapia endocrina en mujeres posmenopáusicas es un inhibidor de la aromatasa.

Tratamiento dirigido a HER2: En pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, que son candidatas a terapia sistémica preoperatoria, se recomienda quimioterapia y tratamiento basado en trastuzumab.²¹⁵ La quimioterapia y el doble bloqueo anti-HER2 asociado a trastuzumab más pertuzumab ha mostrado mejoras significativas en la tasa de RCp en comparación con la quimioterapia y un agente anti-HER2 en el contexto preoperatorio.²¹⁶⁻²¹⁸ En el ensayo Neosphere, la adición de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel de forma preoperatoria condujo a un aumento estadísticamente significativo de la RCp en la mama (aumento del 16,8 %; IC del 95 %, 3,5-30,1; $P = 0,0141$).²¹⁸ En el ensayo TRYPHAENA, la terapia preoperatoria con pertuzumab y trastuzumab administrados junto con pautas de quimioterapia estándar con antraciclinas o sin antraciclinas a pacientes con cáncer de mama operable, localmente avanzado o inflamatorio, HER2-positivo mostraron tasas de RCp en todos los grupos de tratamiento que iban del 57 % al 66 %.²¹⁹ El cambio medio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue similar en todos los grupos de tratamiento.²¹⁹ El grupo de expertos de NCCN apoya la indicación aprobada por la FDA de que pueda administrarse una pauta con pertuzumab de forma preoperatoria a pacientes con cáncer de mama en estadio precoz de tamaño T2 o mayor, o N1 o mayor, HER2 positivo.

Terapia sistémica preoperatoria

Principios de la terapia sistémica preoperatoria

El grupo de expertos de NCCN ha esbozado la justificación, la selección adecuada de pacientes y la evaluación de la respuesta para la terapia sistémica preoperatoria en una nueva sección titulada *Principios de quimioterapia preoperatoria*.

Justificación de la quimioterapia preoperatoria

En los ensayos clínicos aleatorizados no se han encontrado diferencias significativas en los resultados a largo plazo cuando se administra quimioterapia antes o después de la cirugía.^{220,221} Históricamente, una ventaja importante de administrar terapia sistémica preoperatoria ha sido mejorar los resultados quirúrgicos. La terapia sistémica preoperatoria puede hacer que tumores inoperables pasen a ser extirpables y también reducir el estadio de las pacientes con cáncer de mama operable que deseen la conservación de la mama.²²² Los resultados de grandes ensayos clínicos y las revisiones retrospectivas indican que las tasas de conservación de la mama mejoran con terapia sistémica preoperatoria.^{221,223} Los especialistas clínicos tienen que valorar cuidadosamente la extensión de la enfermedad en la mama y la probabilidad de una respuesta tumoral adecuada antes de recomendar terapia sistémica preoperatoria para mejorar la probabilidad de una conservación satisfactoria de la mama.

Además, el uso de terapia sistémica preoperatoria podría aportar importante información pronóstica de acuerdo con la respuesta al tratamiento. Alcanzar una respuesta completa patológica (RCp) al tratamiento neoadyuvante se asocia a una supervivencia libre de enfermedad y SG favorables en el cáncer de mama en estadio precoz. La correlación entre respuesta patológica y resultados a largo plazo en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz es máxima en las pacientes con cáncer de mama triple negativo, menor en la enfermedad HER2 positiva y mínima en la enfermedad positiva en hormonas.²²⁴⁻²²⁶

Otros beneficios de la terapia sistémica preoperatoria incluyen dar tiempo para pruebas genéticas adecuadas y para planificar la reconstrucción de la mama en las pacientes que se someten a mastectomía. En las pacientes con enfermedad



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

residual significativa después de terapia sistémica preoperatoria estándar, podría dar una oportunidad para identificar a las pacientes que sean candidatas a ensayos clínicos de nuevos agentes en el contexto adyuvante. Hasta la fecha, la personalización del tratamiento de acuerdo con la mala respuesta a la quimioterapia preoperatoria estándar no ha demostrado todavía mejoras de los resultados. Además, la terapia sistémica preoperatoria también sirve como una excelente plataforma de investigación para estudiar nuevos tratamientos y biomarcadores predictivos, puesto que aporta muestras tumorales y muestras de sangre antes de y durante el tratamiento sistémico.

Selección de pacientes para terapia preoperatoria

No todas las pacientes son candidatas a la terapia sistémica preoperatoria. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, entre las pacientes con tumores de mama inoperables, la terapia sistémica preoperatoria está indicada en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o inoperable, incluidas aquellas con cáncer de mama inflamatorio, las que tienen enfermedad en ganglios linfáticos regionales N2 y N3 y tumores T4. En pacientes con cáncer de mama operable que sean candidatas claras para quimioterapia adyuvante, puede valorarse la terapia sistémica preoperatoria si una paciente desea cirugía conservadora de la mama pero que la cirugía no sea posible debido al tamaño del tumor en relación con el de la mama, con la esperanza de que esto ayude a obtener márgenes quirúrgicos limpios en la resección final. La terapia sistémica preoperatoria puede administrarse también en pacientes con tumores operables si el subtipo de cáncer de mama de la paciente está asociado a una elevada probabilidad de respuesta. Cuando se usa la terapia sistémica preoperatoria para mejorar la probabilidad de conservación satisfactoria de la mama, el plan quirúrgico debe considerar la posibilidad de que podrían no obtenerse siempre márgenes quirúrgicos limpios y podría ser necesaria una mastectomía posterior, con o sin reconstrucción de la mama. Esta consideración es especialmente importante cuando se añaden técnicas oncoplásticas de reducción de la mama o procedimientos de simetría de la mama contralateral a la cirugía conservadora de la mama para alcanzar resultados estéticos óptimos.

El grupo de expertos de NCCN advierte que la terapia sistémica preoperatoria no es adecuada para determinadas pacientes. No debe ofrecerse terapia sistémica

preoperatoria a pacientes con enfermedad *in situ* extensa cuando no pueda definirse la extensión de la enfermedad invasiva; a pacientes en los que la extensión del tumor esté mal delimitada; o a aquellas cuyos tumores no sean palpables o clínicamente evaluables. La decisión de utilizar terapia preoperatoria debe tomarse en el contexto de un equipo multidisciplinario coordinado y colaborativo.

Evaluación de la respuesta durante la quimioterapia preoperatoria

El grupo de expertos de NCCN recomienda que se evalúe rutinariamente la respuesta tumoral mediante exploración física durante la administración de la terapia sistémica preoperatoria. Las pacientes con cáncer de mama operable que experimenten progresión de la enfermedad mientras se sometan a terapia sistémica preoperatoria deben ser llevadas rápidamente a cirugía. Las pruebas de imagen durante la terapia sistémica preoperatoria no deben realizarse rutinariamente, pero pueden valorarse si se sospecha progresión tumoral. Las pruebas de imagen previas a la cirugía debe determinarlas un equipo multidisciplinario.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Terapia sistémica adyuvante

Después del tratamiento quirúrgico, debe valorarse la terapia sistémica adyuvante. En pacientes con cáncer de mama en estadio precoz, la terapia adyuvante sistémica se administra para reducir el riesgo de recidiva del cáncer. La decisión se basa a menudo en el riesgo individual de recidiva y la sensibilidad predicha a un tratamiento particular (p. ej., el estado de RE/RPg y de HER2). La decisión de usar terapia adyuvante sistémica exige valorar y ponderar el riesgo de recidiva de la enfermedad con terapia local por sí sola, la magnitud del beneficio de la aplicación de terapia adyuvante, la toxicidad del tratamiento y la comorbilidad. El proceso de toma de decisiones exige la colaboración entre el equipo sanitario y el paciente.

Estratificación para la terapia adyuvante sistémica

NCCN Guidelines estratifican a las pacientes con cáncer de mama de acuerdo con su estado de RH y la expresión de HER2. A continuación, se estratifica ulteriormente a las pacientes de acuerdo con el riesgo de recidiva de la enfermedad según las características anatómicas y patológicas (esto es, grado tumoral, tamaño tumoral, estado de los GLA, invasión angiolinfática).

Estimación del riesgo de recidiva o muerte y beneficios del tratamiento sistémico

Varios factores pronósticos predicen las futuras recidivas o muerte por cáncer de mama. Los factores pronósticos más importantes son la edad de la paciente, la comorbilidad, el tamaño tumoral, el grado tumoral, el número de GLA afectados y, posiblemente, el estado de HER2 del tumor. Se han publicado algoritmos estimando las tasas de recidiva²²⁷ y se dispone de un modelo informático validado (Adjuvant! Online; www.adjuvantonline.com) para estimar la SLE y la SG a 10 años que incorpora todos los factores pronósticos anteriores excepto el estado de HER2 del tumor.^{228,229} Estas herramientas ayudan al especialista clínico a estimar objetivamente el resultado solo con tratamiento local, y también ayudan a calcular los beneficios absolutos esperados de la terapia endocrina y la quimioterapia adyuvantes sistémicas. Estas estimaciones podrían ser utilizadas por el especialista clínico y la paciente en la toma de decisiones compartida con respecto a las toxicidades y los beneficios de la terapia adyuvante sistémica.²³⁰

Terapia sistémica adyuvante para tumores positivos en receptores hormonales, negativos en HER2

Las mujeres con tumores RH positivos, HER2 negativos, reciben terapia endocrina adyuvante para reducir el riesgo de recidiva, mientras que las consideradas de alto riesgo de recidiva a distancia a pesar de terapia endocrina adyuvante reciben quimioterapia adyuvante. El beneficio incremental de la adición de quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina en pacientes con bajo riesgo clínico de recidiva, como las que tienen tumores muy pequeños, de bajo grado, con ganglios linfáticos negativos, es relativamente pequeño.²³¹ La decisión acerca de administrar o no quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativos se basa en muchos factores, incluido el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño, el grado, la invasión linfovascular, la edad, problemas comórbidos y/o los resultados de una prueba de perfil de expresión génica usando análisis multigénicos.

Análisis multigénicos

Varios análisis basados en genes y disponibles en el mercado resultan útiles para determinar el pronóstico, prediciendo las recidivas a distancia, las recidivas locales o la supervivencia. De ellos, solo uno, el análisis de 21 genes (Oncotype Dx) ha sido validado clínicamente para predecir el efecto beneficioso de la adición de quimioterapia adyuvante para reducir aún más el riesgo de recidiva.

Análisis de 21 genes (Oncotype DX) en enfermedad con ganglios negativos, RH positivos, HER2 negativos: La puntuación de recidiva de 21 genes (RS) es uno de los análisis multigénicos más validados. La RS es útil para determinar el pronóstico en mujeres con tumores RH positivos, HER2 negativos tratados con terapia endocrina sola, puesto que predice la recidiva locorregional y a distancia.²³²⁻²³⁴ Este análisis se ha validado también para predecir el efecto beneficioso de la adición de quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina adyuvante en mujeres con cáncer de mama RH positivos, HER2 negativos, con ganglios negativos.²³⁵⁻²³⁷

Entre las pacientes con tumores T1b/c y T2, con ganglios linfáticos negativos, RH positivos, HER2 negativos con RS entre 0 y 10, el riesgo de recidiva a distancia es bajo y estas pacientes no obtienen beneficio incremental con la



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

adición de quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina.^{236,238} Al otro extremo del espectro, las pacientes con cánceres con ganglios linfáticos negativos, RH positivos, HER2 negativos con una RS alta (≥ 31) tienen un mayor riesgo de recidivas a distancia, y el análisis secundario de los estudios prospectivos demuestra un beneficio claro de la quimioterapia adyuvante.^{236,238}

En aquellas con RS intermedia (11-25), el ensayo TAILORx publicado recientemente sobre mujeres posmenopáusicas ($n = 6711$) con cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos, RH positivo, HER2 negativo, mostró tasas similares de supervivencia libre de enfermedad a los 9 años entre las que recibieron quimioterapia adyuvante seguida por terapia endocrina en comparación con las que recibieron terapia endocrina sola.²³⁸ Sin embargo, en un análisis de subgrupos, las mujeres de 50 años o menos con RS 16-25 tuvieron tasas significativamente menores de recidiva de la enfermedad con la adición de la quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina.²³⁸ El corte para RS baja, intermedia y alta fue diferente en los ensayos TAILORx frente a NSABP B-20. El estudio NSABP-B20 fue el primer ensayo en validar el análisis de 21 genes, tanto como herramienta pronóstica como predictiva, e identificó los cortes de RS para predecir la magnitud del beneficio en la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y RH positivo.⁷

Análisis de 21 genes (Oncotype DX) en enfermedad con ganglios positivos, RH positivos, HER2 negativo: En el estudio West German Plan B, se observó que mujeres ($n = 110$) con ganglios linfáticos positivos, RH positivo, HER2 negativo y una RS ≤ 11 , tenían una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 94,4 % cuando se trató con terapia endocrina sola.²³⁹ En un análisis secundario de un registro prospectivo de mujeres con tumores RH positivo, HER2 negativo, ganglios linfáticos positivos, el riesgo de recidiva a distancia a 5 años en pacientes con una RS < 18 tratadas con terapia endocrina por sí sola fue del 2,7 %.²⁴⁰ Estos resultados sugieren que en pacientes con enfermedad ganglionar limitada (1-3 ganglios linfáticos positivos) y una RS baja, el beneficio absoluto de la quimioterapia es probable que sea muy pequeño.^{240,241}

Existe un beneficio claro de la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores con ganglios positivos, RH positivo y HER2 negativo si la RS es alta (≥ 31). En un

análisis secundario del ensayo SWOG 8814 de mujeres con tumores RH positivo y ganglios linfáticos positivos, la RS alta (≥ 31) fue predictiva de beneficios en la quimioterapia. En este estudio se evaluaron muestras de cáncer de mama de mujeres posmenopáusicas con ganglios positivos y RH positivo ($n = 367$) aleatorizadas a terapia endocrina con tamoxifeno solo o quimioterapia con CAF seguido por tamoxifeno.²³⁵ En comparación con el tamoxifeno solo, el tratamiento con CAF entre mujeres con RS alta (≥ 31) condujo a una mejora de la SLE a los 10 años (55 % frente al 43 %; CR 0,59, IC del 95 % 0,35-1,01) y SG (73 % frente a 54 %; CR 0,56, IC del 95 % 0,31-1,02).²³⁵

El beneficio absoluto de la quimioterapia en pacientes con afectación limitada de los ganglios linfáticos y una RS ≤ 25 está por determinar. El ensayo del Southwest Oncology Group (SWOG) S1007 RxPONDER,²⁴² actualmente en marcha, asignó a mujeres con cáncer de mama con 1-3 ganglios linfáticos positivos, RH positivos, HER2 negativo y una RS ≤ 25 a terapia endocrina estándar con o sin quimioterapia adyuvante. Se espera que los resultados de este ensayo determinen el beneficio (si lo hay) de la quimioterapia en este grupo de pacientes.

Análisis de 70 genes (MammaPrint): Los resultados del ensayo aleatorizado MINDACT²⁴³ demostraron que el análisis de 70 genes puede identificar un subgrupo de pacientes que tienen una baja probabilidad de recidivas a distancia a pesar de las características clínicas de alto riesgo (de acuerdo con el tamaño tumoral, el grado y el estado de los ganglios). En este ensayo, el 79 % tenían enfermedad con ganglios linfáticos negativos y el 21 % tenían 1-3 ganglios linfáticos positivos, y todas las pacientes se sometieron a evaluación del riesgo mediante criterios clínicos (usando Adjuvant! Online) y a evaluación del riesgo genómico mediante el análisis de 70 genes.

Las pacientes con enfermedad de bajo riesgo de acuerdo con los criterios clínicos y los resultados del análisis genómico no recibieron quimioterapia adyuvante, mientras que las pacientes clasificadas como de alto riesgo mediante ambas evaluaciones recibieron quimioterapia. Las pacientes con resultados discordantes (es decir, de alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico o bajo riesgo clínico/alto riesgo genómico) fueron aleatorizadas al grupo de quimioterapia o al grupo sin quimioterapia de acuerdo con el resultado clínico o el resultado



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

genómico. El resultado principal del estudio se cumplió con la demostración de que, entre las pacientes con alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico, la tasa de supervivencia a los 5 años sin metástasis a distancia en aquellas que no recibieron quimioterapia adyuvante fue del 94,7 % (IC del 95 %, 92,5 a 96,2).²⁴³

En la población con intención de tratar, entre pacientes con alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico por el análisis de 70 genes, la tasa de supervivencia a los 5 años sin metástasis a distancia en las que recibieron quimioterapia fue del 95,9 % (IC del 95 %, 94,0 a 97,2) frente al 94,4 % (IC del 95 %, 92,3 a 95,9) en las que no recibieron quimioterapia (CR ajustado para metástasis a distancia o muerte con quimioterapia frente a sin quimioterapia 0,78; IC del 95 %, 0,50 a 1,21).²⁴³ Entre las pacientes con bajo riesgo clínico/alto riesgo genómico, la supervivencia a los 5 años sin metástasis a distancia fue del 95,8 % con quimioterapia (IC del 95 %, 92,9 a 97,6), en comparación con una tasa del 95,0 % (IC del 95 %, 91,8 a 97,0 %) sin quimioterapia (CR ajustado para metástasis a distancia o muerte con quimioterapia frente a sin quimioterapia, 1,17; IC del 95 %, 0,59 a 2,28). Estos datos sugieren que los resultados de la firma de 70 genes no aportan pruebas para realizar recomendaciones sobre la quimioterapia en pacientes con bajo riesgo clínico.²⁴³

En un análisis de subgrupos por estado ganglionar, entre las pacientes con ganglios negativos con alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico, la tasa de supervivencia a los 5 años sin metástasis a distancia fue del 95,7 % (IC del 95 %, 93,0 a 97,4) en las que recibieron quimioterapia adyuvante en comparación con el 93,2 % (IC del 95 %, 90,1 a 95,4) en las que no recibieron quimioterapia.²⁴³ Entre las pacientes con 1-3 ganglios linfáticos positivos, las tasas de supervivencia sin metástasis a distancia fueron del 96,3 % (IC del 95 %, 93,1 a 98,1) en las que recibieron quimioterapia adyuvante frente al 95,6 (IC del 95 %, 92,7 a 97,4) en las que no recibieron quimioterapia adyuvante.²⁴³ Estos datos sugieren que es probable que el beneficio adicional de la quimioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico sea pequeño.

Análisis de 50 genes (PAM50): La puntuación de riesgo de recidiva (por sus siglas en inglés, ROR) del análisis de 50 genes (PAM-50) estratifica a las

pacientes con enfermedad RH positiva en grupos de riesgo alto, medio y bajo. Varios estudios han demostrado el valor pronóstico de la puntuación de ROR en la estimación del riesgo de recidiva de la enfermedad.²⁴⁴⁻²⁴⁶

En un estudio de la base de datos del Danish Breast Cancer Cooperative Group, pacientes con tumores con ganglios linfáticos negativos y baja ROR tuvieron un riesgo de recidiva a distancia del 5,0 % (IC del 95 %, 2,9 % a 8,0 %), mientras que los tumores con ROR elevada tuvieron un riesgo de recidiva a distancia del 17,8 % (IC del 95 %, 14,0 % a 22,0 %).²⁴⁵ De acuerdo con estos análisis, en pacientes con tumores T1 y T2, RH positivos, HER2 negativos y ganglios linfáticos negativos, una puntuación de ROR de rango bajo, independientemente del tamaño tumoral, sitúa a la persona en la misma categoría pronóstica que los tumores con T1a–T1b, N0, M0.²⁴⁵

En pacientes con enfermedad con 1-3 ganglios linfáticos positivos, RH positivos y HER2 negativo con puntuación de bajo riesgo de recidiva, el riesgo de recidiva a distancia fue menor del 3,5 % a los 10 años con terapia endocrina sola.²⁴⁵ En el estudio TransATAC, no se observó recidiva a distancia a los 10 años en un grupo similar.²⁴⁶

Análisis de 12 genes (EndoPredict): Este análisis usa 12 genes para calcular una puntuación pronóstica. Este análisis parece ser útil para identificar un subgrupo de pacientes con tumores RE positivos, HER2 negativos con riesgo muy bajo de recidiva sin quimioterapia adyuvante y útil para identificar a pacientes con bajo riesgo de una recidiva tardía.²⁴⁷ De acuerdo con los resultados de dos ensayos del Austrian Breast Cancer Study Group- ABCSG-6 y ABCSG-8, las pacientes con RH positivo, HER-2 negativo y enfermedad con ganglios linfáticos negativos con una puntuación de bajo riesgo según el análisis de 12 genes tenían un riesgo de recidiva a distancia del 4 % a los 10 años.²⁴⁷ Se descubrió que el valor pronóstico de la puntuación de riesgo del análisis de 12 genes es independiente de los factores clínico-patológicos convencionales. En las pacientes con tumores T1 y T2 RH positivo, HER2 negativo y ganglios linfáticos negativos una puntuación de 12 genes de bajo riesgo, independientemente del tamaño de T, sitúa al tumor en la misma categoría pronóstica que T1a–T1b, N0, M0.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

En el estudio TransATAC, las pacientes con 1-3 ganglios positivos en el grupo de bajo riesgo tuvieron un riesgo de recidiva a distancia del 5,6 % a los 10 años,²⁴⁶ lo que sugiere que la quimioterapia sería de un beneficio limitado en estas mujeres.

Índice del cáncer de mama: El Índice del cáncer de mama (Breast Cancer Index - BCI) es una combinación de dos perfiles: el cociente de expresión de HOXB13 a IL17BR (cociente H:I) y el Índice de grado molecular (Molecular Grade Index - MGI). En comparación con los factores pronósticos clínicos (p. ej., edad, tamaño tumoral, grado tumoral y estado de los ganglios linfáticos), se ha demostrado que el cociente H:I es pronóstico en el contexto de la monoterapia adyuvante con tamoxifeno.^{248,249} Se determinó que la adición de MGI a H:I aporta discriminación pronóstica adicional, conduciendo al análisis de BCI.²⁴⁸ En un análisis secundario del ensayo ATAC, el BCI fue pronóstico en el cáncer de mama con ganglios negativos tanto para recidiva temprana (de 0 a 5 años) como tardía (de 5 a 10 años).²⁵⁰ En las pacientes con tumores T1 y T2 RH-positivo, HER2-negativo y ganglios linfáticos negativos, un BCI en el rango de bajo riesgo, independientemente del tamaño de T, sitúa al tumor en la misma categoría pronóstica que T1a–T1b, N0, M0. Existen pocos datos sobre el papel del BCI en el cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo y con ganglios linfáticos positivos.

Recomendaciones de NCCN para el uso de análisis de múltiples genes: Considerando la capacidad de los análisis multigénicos para predecir el beneficio de la quimioterapia sistémica adyuvante y la capacidad para determinar el pronóstico prediciendo el riesgo de recidiva a distancia, el grupo de expertos de NCCN ha resumido las implicaciones del tratamiento de acuerdo con las puntuaciones de riesgo y el estado ganglionar. El grupo de expertos indica que los análisis multigénicos aportan información pronóstica y predictiva del tratamiento que complementa la información sobre TNM y biomarcadores.

Uso de análisis multigénicos en tumores con ganglios linfáticos axilares negativos, RH positivo, HER2 negativo

Los tumores pequeños (hasta 0,5 cm de diámetro máximo) que no afectan a los ganglios linfáticos tienen un pronóstico favorable, por lo que no se recomienda

la quimioterapia adyuvante. De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, es posible valorar la terapia endocrina adyuvante en este grupo de pacientes para reducir el riesgo de un segundo cáncer de mama contralateral, así como un pequeño beneficio en la reducción del riesgo de recidiva local/regional y a distancia (categoría 2B).

En pacientes con tumores ductales o lobulillares invasivos de más de 0,5 cm de diámetro y sin afectación de los ganglios linfáticos (ganglios linfáticos negativos), el grupo de expertos de NCCN recomienda encarecidamente valorar el análisis de RT-PCR de 21 genes para ayudar a estimar la probabilidad de recidiva y beneficio de la quimioterapia (categoría 1). El grupo de expertos ha indicado que en un análisis exploratorio del estudio TAILORx,²³⁸ puede valorarse la quimioterapia adyuvante en mujeres de 50 años o menos con una RS de 21 genes de 16-25. Del mismo modo, las pacientes con tumores T1b con histología de bajo grado deben ser valoradas para monoterapia endocrina, ya que el estudio TAILORx²³⁸ no incluyó a las pacientes con dichos tumores.

El grupo de expertos indica que pueden valorarse otros análisis multigénicos pronósticos para ayudar a estimar el riesgo de recidiva, pero estos análisis no han sido validados para predecir el beneficio de la quimioterapia sistémica. Del mismo modo, entre los otros análisis, el grupo de expertos ha enumerado el análisis de 70 genes como opción de categoría 1 de acuerdo con los resultados del ensayo prospectivo MINDACT²⁴³ que demuestra la capacidad del análisis de 70 genes para identificar una población de bajo riesgo genómico a pesar de un alto riesgo clínico, en la que la quimioterapia podría omitirse sin un efecto perjudicial. Se definió el alto riesgo clínico en el ensayo MINDACT en tumores de grado 1 como >3 cm N0 o T2N1, o en tumores de grado 2, como T2N0-1 y en tumores de grado 3, T1c-2N0-1.

Además, dado que no hubo diferencia en los resultados con o sin quimioterapia en el grupo de riesgo discordante con bajo riesgo clínico/alto riesgo genómico, el estudio MINDACT sugiere que el panel de 70 genes no es útil para orientar las decisiones de quimioterapia sistémica en este subgrupo de pacientes.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Como los resultados de los diferentes análisis podrían no ser concordantes entre sí y estos análisis no se han comparado prospectivamente de forma directa, los especialistas clínicos deben pedir solo uno de los análisis disponibles para una paciente y un tumor específico.

Uso de análisis multigénicos en tumores con ganglios linfáticos axilares positivos, RH positivos, HER2 negativo

En pacientes con cuatro o más ganglios afectados, el grupo de expertos recomienda quimioterapia adyuvante sistémica seguida por terapia endocrina (categoría 1).

Las pacientes con menos de cuatro ganglios afectados o con pN1mi y metástasis en ganglios axilares menores o iguales a 2 mm, suelen ser candidatas a quimioterapia además de terapia endocrina. El grupo de expertos recomienda que la toma de decisiones clínicas sobre quimioterapia adyuvante se base en elementos de estratificación del riesgo clínico, como las características clínicas, el estadio tumoral, la anatomía patológica y los problemas comórbidos. Si la paciente no es candidata a quimioterapia, el grupo de expertos recomienda terapia endocrina adyuvante por sí sola (categoría 2A).

En las pacientes que son candidatas a quimioterapia adyuvante sistémica de acuerdo con las características clínicas, el estadio tumoral y la anatomía patológica, el grupo de expertos recomienda la valoración de análisis multigénicos para evaluar el pronóstico como herramienta para ayudar en la toma de decisiones de tratamiento. El grupo de expertos indica que, en los tumores con N1mi y N1, mientras los análisis multigénicos no han demostrado todavía ser predictivos para el beneficio de la quimioterapia adyuvante, son pronósticos y pueden usarse para identificar a los pacientes de bajo riesgo que tienen probabilidad de obtener poco o ningún beneficio absoluto de la adición de quimioterapia adyuvante con la terapia endocrina adyuvante. Aunque un análisis secundario del ensayo prospectivo SWOG 8814 no demostró beneficio de la quimioterapia en mujeres con 1-3 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales afectados y una RS baja, hubo efecto beneficioso de la adición de quimioterapia adyuvante en aquellas con RS elevada (≥ 31) a partir del análisis de 21 genes²³⁵. En este momento, el corte óptimo de la RS (<11 frente a <18) para no usar la

quimioterapia en tumores RH positivos, HER2 negativos, con 1-3 ganglios linfáticos positivos sigue sin conocerse. Se espera que los resultados del ensayo RxPONDER²⁴² determinen el efecto beneficioso (si lo hay) de la quimioterapia. En el ensayo MINDACT, en pacientes con 1-3 ganglios positivos que tenían un riesgo clínico elevado de recidiva pero bajo riesgo según el análisis de 70 genes, las tasas de supervivencia fueron similares entre las que recibieron quimioterapia adyuvante además de la terapia endocrina adyuvante frente a las que recibieron terapia endocrina sola, lo que sugiere que la quimioterapia podría omitirse en este grupo.²⁴³ Otros análisis multigénicos no han demostrado ser predictivos de efecto beneficioso de la quimioterapia.

En las pacientes que son candidatas a quimioterapia adyuvante sistémica de acuerdo con las características clínicas, el estadio tumoral y la anatomía patológica, si no se dispone de análisis multigénico, el grupo de expertos recomienda quimioterapia adyuvante sistémica seguida por la terapia endocrina (categoría 1).

Terapia endocrina adyuvante

NCCN Guidelines llaman a la determinación del contenido de RE y RPg en todos los cánceres de mama invasivos primarios.²⁵¹ En las pacientes con cánceres de mama invasivos que sean RE o RPg positivos, debe valorarse la terapia endocrina adyuvante independientemente de la edad de la paciente, el estado de los ganglios linfáticos y si se debe administrar quimioterapia adyuvante.²⁵² Estudios seleccionados sugieren que los cánceres de mama HER2 positivos podrían ser menos sensibles a algunas terapias endocrinas, aunque otros estudios no han confirmado este hallazgo.²⁵³⁻²⁶¹ Un análisis retrospectivo de bloques tumorales recogidos en el ensayo ATAC indicó que la amplificación de HER2 es un marcador de resistencia endocrina relativa independiente del tipo de terapia endocrina.²⁶² Sin embargo, dado el perfil de toxicidad favorable de las terapias endocrinas disponibles, el grupo de expertos recomienda el uso de terapia endocrina adyuvante en la mayoría de las mujeres con cáncer de mama RH positivo independientemente del estado menopáusico, la edad o el estado de HER2 del tumor.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Tamoxifeno: La terapia endocrina adyuvante establecida más firmemente es el tamoxifeno, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas.⁴⁷ En mujeres con cáncer de mama RE positivo, el tamoxifeno adyuvante disminuye la probabilidad anual de recidiva en un 39 % y la probabilidad anual de muerte en un 31 %, independientemente del uso de quimioterapia, la edad de la paciente, el estado menopáusico y el estado de los GLA.⁴⁷ En pacientes que reciban tanto tamoxifeno como quimioterapia, la quimioterapia debe administrarse en primer lugar, seguido por tamoxifeno secuencial.²⁶³ Los ensayos prospectivos aleatorizados han demostrado que 5 años de tamoxifeno son más eficaces que de 1 a 2 años de tamoxifeno.^{264,265}

En el ensayo ATLAS, se asignó aleatoriamente a mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas a entre 5 y 10 años (tratamiento extendido) de tamoxifeno. El análisis de los resultados de 6846 mujeres con enfermedad RE positiva demostró que al ampliar el tratamiento adyuvante a 10 años, el riesgo de recidiva y mortalidad relacionada con el cáncer de mama se redujo.²⁶⁶ El riesgo de recidiva durante los años 5 a 14 fue del 21,4 % en las mujeres que recibieron tamoxifeno frente al 25,1 % en el grupo de control (reducción absoluta de las recidivas del 3,7 %). Las pacientes que recibieron tamoxifeno durante 10 años tuvieron una reducción mayor del riesgo de progresión, posiblemente debido a un “efecto de arrastre”. La reducción del riesgo de recidiva fue de 0,90 (IC del 95 %, 0,79-1,02) durante 5 a 9 años de tratamiento con tamoxifeno y de 0,75 (0,62-0,90) después de 10 años de tratamiento. Hubo también disminuciones en la incidencia de cáncer de mama contralateral. Además, fue también evidente una reducción de la mortalidad después de la terminación de 10 años de tratamiento con tamoxifeno. Con respecto a la toxicidad, los efectos adversos más importantes observados en todas las mujeres en el ensayo ATLAS después de 10 años de tratamiento con tamoxifeno fueron el aumento del riesgo de cáncer endometrial y embolismo pulmonar.²⁶⁶ Los resultados del ensayo aTTom confirman la reducción significativa de las recidivas y la muerte por cáncer de mama observadas en el ensayo ATLAS con 10 frente a 5 años de tratamiento con tamoxifeno.²⁶⁷

En mujeres premenopáusicas en el momento del diagnóstico, el grupo de expertos de NCCN recomienda el tratamiento con tamoxifeno con o sin supresión/ablación ovárica. La ablación ovárica podría conseguirse mediante

ooforectomía quirúrgica o mediante irradiación ovárica. La supresión ovárica utiliza agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que conducen a la supresión de la hormona luteinizante (LH) y a la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) desde la hipófisis y reducción de la producción de estrógenos en el ovario. Los agonistas de la LHRH disponibles en Estados Unidos son goserelina y leuprolida en dosis mensuales o cada 3 meses.

El *EBCTCG* realizó un metaanálisis de estudios aleatorizados de ablación o supresión ovárica solas frente a ninguna terapia sistémica adyuvante para el cáncer de mama en estadio precoz. El análisis de la supresión ovárica frente a ninguna terapia adyuvante no demostró una reducción significativa de las recidivas (CR 0,72; IC del 95 %, 0,49-1,04) o la muerte (CR 0,82; IC del 95 %, 0,47-1,43).²⁶⁸ Además, los datos sobre supresión ovárica con tamoxifeno, quimioterapia o ambas no mostraron reducción significativa de las recidivas o la muerte.

Los estudios en mujeres premenopáusicas sobre ablación o supresión ovárica frente a quimioterapia CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo) por sí sola generalmente demuestran una eficacia antitumoral similar en pacientes con tumores RH positivos y resultados superiores con CMF en pacientes con tumores RH negativos.²⁶⁸⁻²⁷⁶ Hay también una sugerencia de que los efectos beneficiosos de la supresión/ablación ovárica podrían ser mayores en el grupo premenopáusico más joven. Los estudios en mujeres premenopáusicas sobre ablación/supresión ovárica más tamoxifeno frente a quimioterapia sola generalmente no demuestran diferencia en las tasas de recidiva o supervivencia.²⁷⁷⁻²⁷⁹

En un gran estudio intergrupos en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RH positivo, con ganglios positivos, se estudió el tratamiento adyuvante con quimioterapia CAF (ciclofosfamida/doxorubicina/5-fluorouracilo) frente a CAF más supresión ovárica con goserelina (CAF-Z) frente a CAF-Z más tamoxifeno (CAF-ZT).²⁶⁹ Los resultados no demostraron mejoría en el tiempo hasta las recidivas o la SG al comparar CAF con CAF-Z. Hubo una mejoría en el tiempo hasta la recidiva (CR, 0,73; IC del 95 %, 0,59-0,90; $P < 0,01$) pero no en la SG con CAF-Z en comparación con CAF-ZT (CR, 0,91; IC del 95 %, 0,71-1,15;



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

$P = 0,21$). Este estudio no incluyó un grupo de CAF más tamoxifeno, por lo que la contribución de la goserelina a la mejora del tiempo hasta la recidiva en el grupo CAF-ZT no puede evaluarse. La adición de supresión/ablación ovárica se ha sometido también a metaanálisis por el *EBCTCG*.²⁷⁷ No identificaron ninguna reducción estadísticamente significativa en las tasas anuales de recidiva o muerte con la adición de supresión o ablación ovárica a la quimioterapia en mujeres menores de 40 años o de 40 a 49 años de edad.

En dos ensayos aleatorizados (TEXT y SOFT), mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RH-positivo en estadio precoz fueron asignadas a la recepción de exemestano más supresión ovárica o de tamoxifeno más supresión ovárica durante un periodo de 5 años.²⁸⁰ La supresión de la producción de estrógenos en el ovario se alcanzó con el uso del agonista de la hormona liberadora de la gonadotropina triptorelina, ooforectomía o irradiación ovárica. La SLE fue del 92,8 % en el grupo de exemestano más supresión ovárica, en comparación con el 88,8 % en el grupo de tamoxifeno más supresión ovárica (CR para la recidiva, 0,66; IC del 95 %, 0,55-0,80; $P < 0,001$).²⁸⁰ La SG no difirió significativamente entre los dos grupos (CR para muerte en el grupo de exemestano más supresión ovárica, 1,14; IC del 95 %, 0,86-1,51; $P = 0,37$).²⁸⁰ En el ensayo SOFT,²⁸¹ mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales fueron aleatorizadas a tamoxifeno solo, tamoxifeno más supresión ovárica o exemestano más supresión ovárica durante 5 años. En el análisis principal, tamoxifeno más supresión ovárica no fue superior a tamoxifeno solo para la SLE. Después de una mediana de seguimiento de 67 meses, la tasa de SLE a los 5 años fue del 86,6 % en el grupo de tamoxifeno-supresión ovárica y del 84,7 % en el grupo de tamoxifeno solo (CR 0,83; IC del 95 %, 0,66-1,04; $P = 0,10$).²⁸² En un análisis de subgrupos, las mujeres con riesgo elevado de recidiva, que recibieron quimioterapia previa, tuvieron mejores resultados con supresión ovárica. Su probabilidad de permanecer sin enfermedad a los 5 años fue del 78 % con tamoxifeno solo, 82,5 % con tamoxifeno y supresión ovárica y 85,7 % con exemestano y supresión ovárica.²⁸² En el subgrupo de mujeres sin quimioterapia previa, no se observó ningún beneficio significativo con la supresión ovárica, ya que las mujeres que recibieron tamoxifeno solo demostraron una probabilidad del 95 % de permanecer sin enfermedad durante 5 años.²⁸¹ Los datos de SG de

estos ensayos están todavía pendientes porque el seguimiento global es relativamente corto en el contexto de la enfermedad sensible a terapia endocrina.

De acuerdo con los resultados de los ensayos SOFT y TEXT, el grupo de expertos de NCCN ha incluido la supresión ovárica más un inhibidor de la aromatasa durante 5 años como opción de terapia endocrina adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales con mayor riesgo de recidiva (p. ej., edad joven, tumor de alto grado, afectación de los ganglios linfáticos).

Inhibidores de la aromatasa: En varios estudios se han evaluado los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadio precoz. En estos estudios se han utilizado inhibidores de la aromatasa como tratamiento adyuvante inicial, como terapia secuencial después de 2 a 3 años de tamoxifeno o como terapia ampliada después de 4,5 a 6 años de tamoxifeno. Los inhibidores de la aromatasa no están activos en el tratamiento de mujeres con ovarios funcionantes y no deben usarse en mujeres cuya función ovárica no pueda evaluarse de forma fiable debido a la amenorrea inducida por el tratamiento.

Los resultados de dos ensayos clínicos prospectivos aleatorizados han aportado pruebas de un beneficio en SG en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz que reciben terapia endocrina inicial con tamoxifeno seguido secuencialmente por anastrozol (CR, 0,53; IC del 95 %, 0,28-0,99; $P = 0,045$) o exemestano (CR, 0,83; IC del 95 %, 0,69-1,00; $P = 0,05$ [excepto pacientes con enfermedad RE negativa]) en comparación con el tamoxifeno como única terapia endocrina.^{283,284} Además, el ensayo NCIC-CTG MA-17 demostró una ventaja en la supervivencia con terapia ampliada con letrozol en comparación con placebo en mujeres con cáncer de mama positivo en GLA (pero no negativo en ganglios linfáticos), RE positivo.²⁸⁵ Sin embargo, no se han notificado diferencias en la supervivencia en las pacientes que recibieron terapia endocrina inicial con un inhibidor de la aromatasa frente a tamoxifeno en primera línea.^{286,287} El tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa tienen diferentes perfiles de efectos secundarios. Ambos contribuyen a los sofocos y sudoraciones nocturnas y pueden causar sequedad vaginal. Los inhibidores de la aromatasa se asocian



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

con más frecuencia con síntomas musculoesqueléticos, osteoporosis y aumento de la tasa de fractura ósea, mientras que el tamoxifeno se asocia a un aumento del riesgo de cáncer uterino y trombosis venosa profunda.

En dos estudios se ha examinado el tratamiento endocrino adyuvante con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa. El ensayo ATAC demostró que anastrozol es superior a tamoxifeno o la combinación de tamoxifeno y anastrozol en la terapia endocrina adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo.^{288,289} Con una mediana de 100 meses de seguimiento, los resultados en 5216 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo en estadio precoz incluidas en el ensayo ATAC demostraron menos recidivas (CR para SLE, 0,85; IC del 95 %, 0,76-0,94; $P = 0,003$) con anastrozol que con tamoxifeno.²⁸⁶ No se ha observado diferencia en la supervivencia (CR, 0,90; IC del 95 %, 0,75-1,07; $P = 0,2$). Las pacientes del grupo de tamoxifeno y anastrozol combinados no obtuvieron beneficios respecto a las del grupo de tamoxifeno, lo que sugiere un posible efecto deletéreo del efecto estrogénico débil de tamoxifeno en pacientes con eliminación casi completa de los niveles de estrógenos endógenos.²⁸⁹ Los subprotocolos del ensayo ATAC muestran un menor efecto de anastrozol en comparación con tamoxifeno sobre el tejido endometrial;²⁹⁰ efectos similares de anastrozol y tamoxifeno sobre la calidad de vida, y la mayoría de las pacientes notificaron que la calidad de vida global no se vio significativamente deteriorada;²⁹¹ una mayor pérdida de densidad mineral ósea con anastrozol;²⁹² una pequeña interferencia farmacocinética de anastrozol en presencia de tamoxifeno de significación poco clara;²⁹³ ausencia de pruebas de interacción entre la quimioterapia previa y el anastrozol.²⁹⁴

El estudio BIG 1-98 es un ensayo aleatorizado que estudia el uso de tamoxifeno solo durante 5 años, letrozol solo durante 5 años o tamoxifeno durante 2 años seguido secuencialmente por letrozol durante 3 años, o letrozol durante 2 años seguido secuencialmente por tamoxifeno durante 3 años. En un análisis inicial se comparó tamoxifeno solo frente a letrozol solo, incluidas las pacientes de los grupos secuenciales durante los primeros 2 años de tratamiento exclusivamente.²⁸⁷ Con 8010 mujeres incluidas en el análisis, la SLE fue superior en las mujeres tratadas con letrozol (CR, 0,81; IC del 95 %, 0,70-0,93; orden logarítmico $P = 0,003$). No se observó ninguna interacción entre la expresión de

RPg y el efecto beneficioso. No se observó diferencia en la SG. Una comparación de los efectos secundarios cardiovasculares en los grupos de tamoxifeno y letrozol en el ensayo BIG 1-98 demostró que la incidencia global de acontecimientos adversos cardíacos fue similar (letrozol, 4,8 %; tamoxifeno, 4,7 %). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos cardíacos de grado 3 a 5 fue significativamente mayor en el grupo de letrozol y tanto la incidencia global como la incidencia de acontecimientos tromboembólicos de grado 3 a 5 fue significativamente mayor en el grupo de tamoxifeno.²⁹⁵ Además, se observó una mayor incidencia de fracturas óseas en las mujeres del grupo de letrozol en comparación con las del grupo de tamoxifeno (9,5 % frente a 6,5 %).²⁹⁶ Después de un seguimiento más largo (mediana de 71 meses) no se observó mejora significativa de la SLE con tamoxifeno seguido por letrozol ni con la secuencia inversa en comparación con letrozol solo (CR con tamoxifeno seguido por letrozol, 1,05; IC del 99 %, 0,84-1,32; CR para letrozol seguido por tamoxifeno, 0,96; IC del 99 %, 0,76-1,21).²⁹⁷

En cinco ensayos se ha estudiado el uso de tamoxifeno durante 2 a 3 años seguidos secuencialmente por un inhibidor de la aromatasa de tercera generación frente a la continuación con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas. En el ensayo Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) se aleatorizó a 426 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que habían terminado de 2 a 3 años de tamoxifeno a continuar con tamoxifeno o cambiar a anastrozol para completar un total de 5 años de terapia endocrina.²⁹⁸ El CR para recidiva fue claramente a favor del tratamiento secuencial con anastrozol (CR, 0,35; IC del 95 %, 0,18-0,68; $P = 0,001$) con una tendencia hacia menos muertes ($P = 0,10$).²⁹⁸ Los resultados actualizados de este estudio demuestran un CR de supervivencia libre de recidiva de 0,56 (IC del 95 %, 0,35-0,89; $P = 0,01$); el valor de P para el análisis de la SG permaneció en 0,1.²⁹⁹ En el ensayo IES se aleatorizó a 4742 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que habían terminado de 2 a 3 años de tamoxifeno a continuar con tamoxifeno o cambiar a exemestano para completar un total de 5 años de terapia endocrina.³⁰⁰ Los resultados de una mediana de 55,7 meses de seguimiento demostraron la superioridad del exemestano secuencial en la SLE (CR, 0,76; IC del 95 %, 0,66-0,88; $P = 0,0001$) con una diferencia significativa en la SG solo en las pacientes con tumores RE positivos (CR, 0,83; IC del 95 %, 0,69-1,00; orden



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

logarítmico $P = 0,05$). Se ha notificado también un análisis planificado prospectivamente, combinado, de 3224 pacientes incluidas en el ensayo ABCSG 8 y el ensayo ARNO 95.³⁰¹ Las pacientes en este análisis combinado habían sido aleatorizadas después de 2 años de tamoxifeno para completar 5 años de tamoxifeno adyuvante o 3 años de anastrozol. Con 28 meses de mediana de seguimiento disponibles, la supervivencia libre de acontecimientos fue superior con el cambio a anastrozol (CR, 0,60; IC del 95 %, 0,44-0,81; $P = 0,0009$). No se ha observado ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia. Un análisis del ensayo ARNO 95 solo, después de 58 meses de mediana de seguimiento, demostró que el cambio de tamoxifeno a anastrozol se asoció a aumentos significativos tanto de la SLE (CR, 0,66; IC del 95 %, 0,44-1,00; $P = 0,049$) como de SG (CR, 0,53; IC del 95 %, 0,28-0,99; $P = 0,045$).²⁸⁴ Un metaanálisis de los estudios ABCSG 8, ARNO 95 e ITA mostró una mejora significativa de la SG (CR, 0,71; IC del 95 %, 0,52-0,98; $P = 0,04$) con un cambio a anastrozol.³⁰²

En el ensayo TEAM se comparó el tratamiento de exemestano solo frente al tratamiento secuencial de tamoxifeno durante 2,5 a 3,0 años seguido por exemestano para completar 5 años de terapia hormonal.³⁰³ Al final de los 5 años, el 85 % de las pacientes del grupo secuencial frente al 86 % del grupo de exemestano estaban libres de enfermedad (CR, 0,97; IC del 95 %, 0,88-1,08; $P = 0,60$). Esto es coherente con los datos del ensayo BIG 1-98,²⁹⁷ en el que tamoxifeno seguido por letrozol o la secuencia inversa de letrozol seguido por tamoxifeno no se asoció a diferencias significativas en la eficacia frente a letrozol en monoterapia después de una mediana de seguimiento de 71 meses.

El grupo de expertos de NCCN no encuentra pruebas convincentes de que haya diferencias significativas en la eficacia o la toxicidad entre los inhibidores de la aromatasa disponibles: anastrozol, letrozol y exemestano. Los tres han demostrado eficacia antitumoral y perfiles de toxicidad similares en estudios aleatorizados en el contexto adyuvante.

Duración de la terapia endocrina adyuvante

Se recomienda terapia endocrina adyuvante durante un mínimo de 5 años. En un análisis retrospectivo reciente de la Oxford University, se estudió el riesgo de

recidiva durante los años 5 a 20 después de 5 años de terapia endocrina.³⁰⁴ Estos datos mostraron un riesgo considerable de recidiva entre los años 5 y 20 en las pacientes tratadas con 5 años iniciales de terapia endocrina.³⁰⁴ Ahora han surgido datos que muestran el beneficio de la terapia endocrina ampliada para mejorar la SLE.

Los datos del ensayo ATLAS (comentado antes)²⁶⁶ y del ensayo aTTom confirman mayor reducción de las recidivas y la muerte por cáncer de mama con 10 frente a 5 años de terapia con tamoxifeno.²⁶⁷

En las pacientes tratadas inicialmente con tamoxifeno adyuvante, hay pruebas de un efecto beneficioso de la terapia endocrina adyuvante extendida procedentes de varios ensayos aleatorizados. Los resultados del ensayo MA-17 en 5187 mujeres que habían completado de 4,5 a 6 años de tamoxifeno adyuvante demostraron que la terapia prolongada con letrozol aporta beneficios en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo en estadio precoz.^{285,305} Con una mediana de seguimiento de 64 meses, letrozol se asoció a una mejora de la SLE (CR 0,52, IC del 95 %, 0,45-0,61) y una mejora de la SG (CR 0,61, IC del 95 %, 0,52-0,71) en comparación con placebo.³⁰⁶

En un análisis de cohortes separado del ensayo MA-17, se evaluó la eficacia de letrozol frente a placebo después del desenmascaramiento del estudio en las 1579 mujeres que habían sido asignadas aleatoriamente a placebo después de 4,5 a 6 años de tamoxifeno.^{307,308} La mediana de tiempo desde la terminación del tamoxifeno fue de 2,8 años. Tanto la SLE como la SLE a distancia mejoraron significativamente en el grupo que recibió letrozol, aportando así algunas pruebas de la eficacia de letrozol en pacientes que habían recibido de 4,5 a 6 años de terapia con tamoxifeno seguido por ninguna terapia endocrina durante un periodo extendido. Un análisis formal de la calidad de vida demostró una conservación razonable de la calidad de vida durante la terapia endocrina extendida, aunque las mujeres pueden experimentar síntomas menopáusicos continuados y pérdida de la densidad mineral ósea.^{309,310} No se dispone de datos sobre el uso de inhibidores de la aromatasa durante más de 5 años o de los efectos tóxicos a largo plazo del tratamiento extendido. Además, los datos del ensayo ATLAS no aportan instrucciones claras para el tratamiento de las mujeres



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

posmenopáusicas.³¹¹ No se dispone de datos que sugieran que un inhibidor de la aromatasa durante 5 años sea mejor en cuanto a efecto beneficioso a largo plazo que 10 años de tamoxifeno.

En el estudio de extensión del ensayo ABCSG 6, pacientes posmenopáusicas RH positivas recibieron 5 años de tamoxifeno adyuvante y fueron aleatorizadas a 3 años de anastrozol o ningún otro tratamiento.³¹² Con una mediana de 62,3 meses, se notificó que las mujeres que recibieron anastrozol (n = 387) tuvieron una reducción del riesgo de recidiva estadísticamente significativa en comparación con las mujeres que no recibieron más tratamiento (n = 469; CR, 0,62; IC del 95 %, 0,40-0,96; P = 0,031).³¹²

Las diferencias en el diseño y las poblaciones de pacientes entre los estudios de los inhibidores de la aromatasa no permiten la comparación directa de los resultados de estos estudios. En un metaanálisis de ensayos adyuvantes de inhibidores de la aromatasa frente a tamoxifeno solo frente a 2 o 3 años de tamoxifeno, se documentó una menor tasa de recidivas con la pauta que contenía un inhibidor de la aromatasa, sin impacto claro en la SG.³¹³ Se desconoce si la estrategia óptima es el uso inicial, secuencial o extendido de inhibidores de la aromatasa adyuvantes.

En mujeres tratadas inicialmente con un IA, en un ensayo aleatorizado de fase III (MA17.R) se evaluaron los efectos de la extensión del tratamiento adyuvante con IA de 5 a 10 años.³¹⁴ A las mujeres posmenopáusicas que habían terminado de 4,5 a 6 años de terapia con un IA (con una mediana de duración del tratamiento previo con tamoxifeno de 5 años), se les asignó aleatoriamente letrozol o placebo durante otros 5 años.³¹⁴ Se observó mejoría en la SLE a los cinco años en las pacientes que recibieron letrozol en comparación con las que recibieron placebo (95 % [IC del 95 %, 93-96 %] frente a 91 % [IC del 95 %, 89-93 %]). La tasa anual de cáncer de mama contralateral notificada fue menor con letrozol (0,49 % frente a 0,21 %; CR 0,42, IC del 95 %, 0,22-0,81 %). Sin embargo, la duración más larga del tratamiento con IA condujo a efectos adversos relacionados con el hueso más frecuentes en comparación con las que recibieron placebo, y no se observó mejoría con respecto a la SG. Los efectos adversos relacionados con el hueso

incluyeron dolor óseo (18 % frente a 14 %), fracturas (14 % frente a 9 %) y osteoporosis de nuevo inicio (11 % frente a 6 %).³¹⁴

Recomendaciones de NCCN para la terapia endocrina adyuvante en mujeres posmenopáusicas: NCCN Guidelines para el Cáncer de mama recomiendan las siguientes opciones de terapia endocrina adyuvante en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz que son posmenopáusicas en el momento del diagnóstico: un inhibidor de la aromatasa como terapia adyuvante inicial durante 5 años (categoría 1) y tamoxifeno durante 2 o 3 años, seguido por una de las siguientes opciones: un inhibidor de la aromatasa para completar 5 años de terapia endocrina adyuvante (categoría 1) o 5 años de terapia con inhibidor de la aromatasa (categoría 2B) o tamoxifeno durante 4,5 a 6 años seguido por 5 años de un inhibidor de la aromatasa (categoría 1) o valoración de tamoxifeno hasta 10 años. En mujeres posmenopáusicas, el uso de tamoxifeno solo durante 5 años (categoría 1) o hasta 10 años está limitado a las que rechazan o tienen una contraindicación para los inhibidores de la aromatasa.

Recomendaciones de NCCN para la terapia endocrina adyuvante en mujeres premenopáusicas: En mujeres premenopáusicas en el momento del diagnóstico, NCCN Guidelines para el Cáncer de mama recomiendan 5 años de tamoxifeno (categoría 1) con o sin supresión ovárica (categoría 1) o supresión ovárica más un inhibidor de la aromatasa durante 5 años (categoría 1). Las mujeres premenopáusicas en el momento del diagnóstico y que pasen a ser amenorreicas con la quimioterapia pueden tener producción continuada de estrógenos en los ovarios sin menstruaciones. Es obligatoria la evaluación seriada de los niveles circulantes de LH, FSH y estradiol para asegurar un verdadero estado posmenopáusico si se va a valorar a este subgrupo de mujeres para terapia con un inhibidor de la aromatasa.^{315,316}

Después de 5 años de terapia endocrina inicial, en mujeres que son posmenopáusicas en ese momento (incluidas las que han pasado a ser posmenopáusicas durante los 5 años de tratamiento con tamoxifeno), el grupo de expertos de NCCN recomienda valorar el tratamiento extendido con un inhibidor de la aromatasa hasta 5 años (categoría 1) o de acuerdo con los datos del ensayo ATLAS, valorar tamoxifeno durante otros 5 años. En las pacientes que



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

sigan siendo premenopáusicas después de los 5 años iniciales de tamoxifeno, el grupo de expertos recomienda valorar la continuación hasta 10 años de la terapia con tamoxifeno.

Respuesta a la terapia endocrina adyuvante: La medición del antígeno nuclear Ki-67 mediante IHQ, proporciona una estimación de las células tumorales en la fase proliferativa (fases G1, G2 y M) del ciclo celular. Algunos estudios han demostrado el valor pronóstico de Ki-67 como biomarcador y su utilidad para predecir la respuesta y el resultado clínico.³¹⁷ Un pequeño estudio sugiere que la medición de Ki-67 después de la exposición a corto plazo al tratamiento endocrino podría ser útil para seleccionar a pacientes con tumores resistentes a la terapia endocrina y aquellas que puedan beneficiarse de intervenciones adicionales.³¹⁸ Sin embargo, estos datos exigen una validación analítica y clínica más grande. Además, es necesaria la estandarización de la manipulación y el procesamiento de tejidos para mejorar la fiabilidad y el valor de las pruebas de Ki-67. En este momento, no hay pruebas concluyentes de que la Ki-67 sola, especialmente la Ki-67 basal como biomarcador individual, ayude a seleccionar el tipo de terapia endocrina para una paciente individual. Por tanto, el grupo de expertos de Cáncer de Mama de NCCN no recomienda actualmente la evaluación de Ki-67.

La enzima de citocromo P-450 (CYP450), CYP2D6, participa en la conversión de tamoxifeno en endoxifeno. Las personas con alelos de CYP2D6 sin mutación se clasifican como metabolizadores extensivos de tamoxifeno. Las que tienen una o dos variantes alélicas con actividad reducida o ausente se designan como metabolizadores intermedios y metabolizadores escasos, respectivamente. En un gran estudio retrospectivo de 1325 pacientes, se observó que el tiempo hasta la recidiva de la enfermedad se reducía significativamente en metabolizadores escasos de tamoxifeno.³¹⁹ Sin embargo, en el ensayo BIG 1-98 registró un resultado basado en el genotipo CYP2D6 en un subgrupo de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo precoz sensible a la terapia endocrina.³²⁰ En el estudio no se encontró correlación entre el estado alélico de CYP2D6 y el resultado de la enfermedad o entre el estado alélico de CYP2D6 y los efectos adversos relacionados con el tamoxifeno.³²⁰ En un análisis genético del ensayo ATAC, no se encontró asociación entre el genotipo de CYP2D6 y los

resultados clínicos.³²¹ Dadas las pruebas limitadas y contradictorias en este momento,³²² el grupo de expertos de Cáncer de Mama de NCCN no recomienda realizar análisis de CYP2D6 como herramienta para determinar la estrategia endocrina adyuvante óptima. Esta recomendación es coherente con las Directrices de la ASCO.³²³ Al prescribir un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS), es razonable evitar los agentes inhibidores de CYP2D6 potentes e intermedios, especialmente paroxetina y fluoxetina, si existe una alternativa adecuada.

Terapia adyuvante con bisfosfonatos

Los agentes antirresortivos (bisfosfonatos y denosumab) tienen un papel establecido como agentes preventivos y terapéuticos para el manejo de la osteoporosis, la hipercalcemia de la neoplasia y las metástasis óseas.

Bisfosfonatos: En el ensayo del Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group-12 (ABCSG-12), en pacientes mayores de 40 años, el ácido zoledrónico redujo significativamente el riesgo de recidiva en un 34 % (CR, 0,66; $P=0,014$) y el riesgo de muerte en un 49 % (CR, 0,51; $P=0,020$). Sin embargo, no se observó ninguna mejoría en la SLE o la SG en este análisis post hoc en pacientes menores de 40 años.³²⁴ En un análisis de subgrupos planificado del ensayo AZURE, el ácido zoledrónico mejoró la SLE en mujeres que tenían más de 5 años desde la menopausia a la entrada en el ensayo.³²⁵ Un metaanálisis de datos de siete ensayos de bisfosfonatos adyuvantes (AZURE, ABCSG-12, ZO-FAST, Z-FAST, EZO-FAST, NSABP-B34, GAIN), que incluía solo a pacientes que se sabía que tenían 50 años o más, posmenopáusicas o con supresión ovárica, mostró un beneficio significativo con el uso de bisfosfonatos adyuvantes en pacientes con estado bajo de estrógenos y cáncer de mama en estadio precoz.³²⁶ Más recientemente, el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG) realizó un metaanálisis de todos los estudios aleatorizados de bisfosfonatos adyuvantes (26 estudios) y comunicó pruebas convincentes de que los bisfosfonatos adyuvantes aportan efectos beneficiosos en pacientes posmenopáusicas (sea de forma natural o inducida) con cáncer de mama.³²⁷ Con el tratamiento con bisfosfonatos, la mayor mejoría se observó en las recidivas óseas ($RR=0,83$, $P=0,004$) y las fracturas óseas ($RR=0,85$, $P=0,02$). No se observó efecto sobre las recidivas a distancia fuera del hueso ($RR=0,98$,



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

$P=0,69$).³²⁷ En mujeres premenopáusicas, la terapia con bisfosfonatos no parecía tener un efecto significativo sobre las recidivas óseas. Sin embargo, en pacientes posmenopáusicas, el ácido zoledrónico redujo significativamente las recidivas óseas (3,4 % frente a 4,5 %, $RR=0,73$, IC del 99 %, 0,53 a 1,00); la diferencia en mortalidad por cáncer de mama no fue estadísticamente significativa (7,1 % frente a 7,9 %, $RR=0,88$, IC del 99 %, 0,69 a 1,11).³²⁷

Denosumab: En el contexto adyuvante, el ensayo ABCSG-18 estudió el efecto de denosumab en pacientes posmenopáusicas tratadas con IA adyuvantes y mostró una reducción de las fracturas clínicas (CR 0,5, $P < 0,0001$), que fue el criterio de valoración principal de este estudio.³²⁸ Posteriormente, en un análisis intermedio, se notificó una mejora de la SLE, un criterio de valoración secundario del ensayo.³²⁹ Sin embargo, a diferencia de los bisfosfonatos que han demostrado un beneficio en SG cuando se utilizan como terapia adyuvante, no hay datos disponibles que demuestren un beneficio en SG con denosumab. Los resultados del ensayo ABCSG-18 y de los ensayos D-CARE³³⁰ que están en marcha podrían aportar pruebas sobre el uso de denosumab en el contexto adyuvante.

Recomendaciones de NCCN para el uso de bisfosfonatos como terapia adyuvante: De acuerdo con el metaanálisis del EBTG³²⁷, el grupo de expertos recomienda valorar la terapia adyuvante con bisfosfonatos en mujeres posmenopáusicas (ya sea de forma natural o inducida) que reciben terapia endocrina adyuvante.

Quimioterapia citotóxica adyuvante

Hay varias pautas de quimioterapia de combinación adecuadas para valorar cuando se utiliza quimioterapia citotóxica adyuvante. Todas las pautas de quimioterapia adyuvante enumeradas en NCCN Guidelines han sido evaluadas en ensayos clínicos de fase III y la versión actual de las directrices sobre quimioterapia adyuvante no distingue entre las opciones de las pautas de quimioterapia según el estado de los GLA.

Las directrices de quimioterapia adyuvante incluyen también dosis y pautas específicas representativas de las pautas de quimioterapia adyuvante recomendadas. Las pautas se han clasificado como “preferidas” u “otras”.

El propósito de distinguir las pautas de quimioterapia adyuvante como pautas de quimioterapia adyuvante preferidas u otras es transmitir la idea del grupo de expertos sobre la eficacia y toxicidad relativas de las pautas.³³¹ Entre los factores valorados por el grupo de expertos están la eficacia, la toxicidad y los calendarios de tratamiento de las pautas. Se resumen a continuación los resultados de ensayos clínicos, centrándose en la eficacia del tratamiento.

Pautas terapéuticas preferidas

Las pautas enumeradas como preferidas incluyen: doxorrubicina dosis densa y ciclofosfamida (AC) con paclitaxel secuencial dosis densa; AC dosis densa seguido por paclitaxel semanal secuencial y docetaxel más ciclofosfamida (TC).

Los resultados de dos ensayos aleatorizados que comparan la quimioterapia AC con o sin quimioterapia con paclitaxel secuencial en mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares positivos sugieren una mejora de las tasas de ausencia de enfermedad, y los resultados de uno de los ensayos mostraron una mejora de la SG con la adición de paclitaxel.^{332,333} En un análisis retrospectivo, la ventaja aparente de la pauta con paclitaxel parece mayor en mujeres con cánceres de mama RE-negativos.

En un ensayo aleatorizado se evaluó el uso de quimioterapia concurrente frente a secuencial (doxorrubicina seguida por paclitaxel seguido por ciclofosfamida frente a doxorrubicina más ciclofosfamida seguidas por paclitaxel) administrada bien cada 2 semanas con apoyo de filgrastim o bien cada 3 semanas. Los resultados no muestran diferencia significativa entre las dos pautas de quimioterapia, pero demuestran una reducción del 26 % en el riesgo de recidiva ($P = 0,01$) y una reducción del 31 % en el riesgo de muerte ($P = 0,013$) con las pautas con dosis densas.³³⁴

El estudio ECOG E1199 fue un ensayo de cuatro grupos en el que se aleatorizó a 4950 mujeres a recibir quimioterapia AC seguida por paclitaxel o docetaxel administrados mediante una pauta de cada 3 semanas o una pauta semanal.³³⁵⁻³³⁷ Con una mediana de 63,8 meses de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLE o la SG al comparar paclitaxel con docetaxel o la administración semanal frente a la



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

administración cada 3 semanas. En una serie secundaria de comparaciones, paclitaxel semanal fue superior a paclitaxel cada 3 semanas en cuanto a SLE (CR, 1,27; IC del 95 %, 1,03-1,57; $P = 0,006$) y SG (CR, 1,32; IC del 95 %, 1,02-1,72; $P = 0,01$) y docetaxel cada 3 semanas fue superior a paclitaxel cada 3 semanas en SLR (CR, 1,23; IC del 95 %, 1,00-1,52; $P = 0,02$) pero no en cuanto a SG.³³⁷ De acuerdo con esos resultados, así como los hallazgos del ensayo del CALGB 9741 que demostró que AC en dosis densa seguido por paclitaxel cada 2 semanas aporta beneficios a la supervivencia en comparación con la pauta de AC seguida por paclitaxel cada 3 semanas,³³⁴ se ha eliminado la pauta de paclitaxel cada 3 semanas de las directrices.

Se comparó la combinación TC con la quimioterapia AC en un ensayo en el que se aleatorizó a 1016 mujeres con cáncer de mama en estadio I a III.³³⁸ Con una mediana de seguimiento de 7 años, la SLE global (81 % frente a 75 %; CR, 0,74; IC del 95 %, 0,56-0,98; $P = 0,033$) y la SG (87 % frente a 82 %; CR, 0,69; IC del 95 %, 0,50-0,97; $P = 0,032$) mejoraron significativamente con TC en comparación con AC.

Otras pautas

Otras pautas incluidas en las directrices son: AC; epirrubina y ciclofosfamida (EC); CMF; AC con docetaxel secuencial administrado cada 3 semanas; AC con paclitaxel semanal secuencial; FEC/CEF seguido por docetaxel o paclitaxel semanal; FAC seguido por paclitaxel semanal y docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC).

La pauta AC durante cuatro ciclos se ha estudiado en ensayos aleatorizados, conduciendo a una supervivencia libre de recidiva y a una SG equivalentes a las de la quimioterapia CMF.^{339,340} No se demostró ningún beneficio de la escalada de dosis de doxorubicina o ciclofosfamida.^{332,341}

Los estudios de quimioterapia con CMF frente a ausencia de quimioterapia han demostrado ventajas en la SLE y la SG con la quimioterapia con CMF.^{47,342} En estudios que utilizaron quimioterapia FAC/CAF, se ha demostrado que es importante el uso de pautas de quimioterapia a dosis plenas.³⁴³ En la visión general del EBCTCG de la poliquimioterapia, la comparación de pautas con

antraciclinas con CMF mostró una reducción del 12 % más en la probabilidad anual de recidiva ($P = 0,006$) y una reducción del 11 % más en la probabilidad anual de muerte ($P = 0,02$) con las pautas que contenían antraciclinas.³⁴² De acuerdo con estos datos, el grupo de expertos calificó las pautas de quimioterapia adecuadas con la afirmación de que las pautas con antraciclinas se prefieren en pacientes con ganglios positivos.

Sin embargo, el análisis del EBCTCG no valoró la posible interacción entre el estado de HER2 en el tumor y la eficacia de las pautas que contenían antraciclinas frente a la quimioterapia con CMF. Un análisis retrospectivo ha sugerido que la superioridad de la quimioterapia con antraciclinas podría limitarse al tratamiento de los cánceres de mama que son HER2 positivos.^{258,344-349} El hallazgo retrospectivo en varios ensayos clínicos de que la quimioterapia basada en antraciclinas podría ser más eficaz en las pacientes cuyos tumores son HER2 positivos ha conducido a una nota al pie que indica que la quimioterapia basada en antraciclinas podría ser superior a las pautas sin antraciclinas en el tratamiento adyuvante de dichas pacientes.

En un ensayo se compararon 2 niveles de dosis de quimioterapia EC con quimioterapia CMF en mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos.³⁵⁰ Este estudio demostró que la quimioterapia EC a dosis más altas fue equivalente a la quimioterapia CMF y superior a la EC a dosis moderadas en cuanto a supervivencia libre de acontecimientos y SG.

En los datos del ensayo de fase III NSABP B-36, se compararon seis ciclos de 5-fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfamida (FEC) con cuatro ciclos de AC, administrados ambos cada 3 semanas como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos. La justificación del ensayo era determinar si la SLE mejoraba con ciclos extra de tratamientos.³⁵¹ Las características de las pacientes y los tumores estaban igualmente distribuidas entre ambos grupos (<50 años: 40 %, lumpectomía: 68 %, positividad hormonal: 65%).³⁵¹ Los resultados indicaron que la SLE después de ocho años no fue mayor en las mujeres que habían recibido un tratamiento de quimioterapia FEC más largo y que las mujeres del grupo de FEC experimentaron mayores efectos secundarios. Las toxicidades de grado 3 y 4 combinadas con una diferencia



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

significativa del 3 % o más entre los grupos de AC y FEC fueron cansancio 3,55 % frente a 8,45 %, neutropenia febril 3,70 % frente a 9,42 % y trombocitopenia 0,74 % frente a 4,41 %, respectivamente.³⁵¹ Se produjeron 5 muertes por la toxicidad del tratamiento con FEC, en comparación con la muerte de dos mujeres con el tratamiento con AC.³⁵¹

Se investigó también el impacto sobre la calidad de vida y la historia menstrual de las mujeres en NSABP (NRG) B-36 en un ensayo de fase III.³⁵² Las mujeres con tratamiento con FEC experimentaron una peor calidad de vida a los seis meses y una mayor tasa de amenorrea posquimioterapia.³⁵²

De acuerdo con los resultados del ensayo NSABP B-36, el grupo de expertos de NCCN ha *excluido* ahora las pautas FEC/CEF y FAC/CAF como opciones de terapia adyuvante.

Se dispone de dos ensayos prospectivos aleatorizados de quimioterapia FEC en el cáncer de mama GLA positivo. En un ensayo, se aleatorizó a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con ganglios positivos a recibir terapia clásica CMF frente a quimioterapia con FEC utilizando epirubicina a dosis altas. Tanto la supervivencia libre de recidivas a los 10 años (52 % frente a 45 %; $P = 0,007$) como la SG (62 % frente a 58 %; $P = 0,085$) favorecieron al grupo de FEC del ensayo.³⁵³ En el segundo ensayo se comparó FEC administrado por vía intravenosa cada 3 semanas a 2 niveles de dosis de epirubicina (50 mg/m² frente a 100 mg/m²) en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama con ganglios positivos. La SLE (55 % frente a 66 %; $P = 0,03$) y la SG (65 % frente a 76 %; $P = 0,007$) a los cinco años favorecieron en ambos casos al grupo de epirubicina 100 mg/m².³⁵⁴ En otro ensayo aleatorizado en mujeres con cáncer de mama con GLA positivos, se compararon 6 ciclos de FEC con 3 ciclos de FEC seguidos por 3 ciclos de docetaxel.²⁷⁸ La SLE (78,4 % frente a 73,2 %; P ajustado = 0,012) y la SG (90,7 % frente a 86,7 %; $P = 0,017$) a los 5 años fueron superiores con FEC secuencial seguido por docetaxel. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la SLE en un gran estudio aleatorizado en el que se comparó la quimioterapia adyuvante con 4 ciclos de FEC cada 3 semanas seguidos por 4 ciclos de docetaxel cada 3 semanas con pautas de quimioterapia estándar con antraciclinas (p. ej., FEC o

epirubicina seguida por CMF) en mujeres con cáncer de mama operable, con ganglios positivos o de alto riesgo con ganglios negativos.³⁵⁵

Se demostró que la adición de paclitaxel semanal después de FEC era superior a FEC sola en un estudio aleatorizado de 1246 mujeres con cáncer de mama en estadio precoz.³⁵⁶ La pauta anterior se asoció a una reducción del 23 % del riesgo de recidiva en comparación con FEC (CR, 0,77; IC del 95 %, 0,62-0,95; $P = 0,022$), aunque no se observó ninguna diferencia significativa en la SG cuando se compararon los dos grupos con una mediana de seguimiento de 66 meses.

En el ensayo de fase III E1199 se compararon pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos o de alto riesgo con ganglios negativos, que recibieron 4 ciclos de AC cada 3 semanas, seguidos por paclitaxel o docetaxel, ya fuera semanalmente o cada 3 semanas. Los resultados actualizados a los 10 años de este ensayo demostraron que la incorporación de paclitaxel semanal y docetaxel cada 3 semanas se asociaron a mejoras significativas de la SLE y a mejoras marginales de la SG, en comparación con paclitaxel administrado cada 3 semanas. Entre las pacientes con enfermedad triple negativa, la tasa de SLE a los 10 años con paclitaxel semanal fue del 69 % y la tasa de SG a los 10 años fue del 75 %.³⁵⁷

Los resultados finales de un ensayo aleatorizado de quimioterapia TAC frente a FAC en el cáncer de mama con GLA positivo demostraron que la TAC es superior a la FAC.³⁵⁸ La SLE estimada a los 5 años fue del 75 % con TAC y del 68 % con FAC (CR, 0,72; IC del 95 %, 0,59-0,88; $P = 0,001$); la supervivencia fue del 87 % con TAC y del 81 % con FAC (CR, 0,70; IC del 95 %, 0,53-0,91; $P = 0,008$). La SLE fue a favor de TAC tanto en tumores RE positivos como RE negativos. Con una mediana de seguimiento de 73 meses, los resultados del ensayo aleatorizado de 3 grupos NSABP B-30 en el que se compararon TAC frente a AT frente a AC seguido por docetaxel (AC seguido por T) demostraron que AC seguido por T mostró una ventaja significativa en la SLE (CR, 0,83; $P = 0,006$) pero no en la SG (CR, 0,86; $P = 0,086$) en comparación con TAC. Además, tanto la SLE (CR, 0,080; $P = 0,001$) como la SG (CR, 0,83; $P = 0,034$)



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

aumentaron significativamente cuando se comparó AC seguido por T con AT, y AT demostró no inferioridad en comparación con TAC.³⁵⁹

En varios estudios retrospectivos se ha evaluado la posible interacción del beneficio de la quimioterapia y el estado de los RE.^{47,231} En estos estudios se evaluó el efecto de la quimioterapia sobre el riesgo de recidiva de cáncer de mama en pacientes con tumores RE positivos que recibieron terapia endocrina adyuvante en comparación con pacientes con estado tumoral RE negativo que no se sometieron a terapia endocrina adyuvante. Estos análisis sugieren que los efectos beneficiosos de la quimioterapia son significativamente mayores en pacientes con enfermedad RE negativa. Por ejemplo, los resultados de Berry et al demostraron que hubo un 22,8 % más de pacientes con tumores RE negativos que sobrevivieron sin enfermedad durante 5 años si recibieron quimioterapia; este efecto beneficioso fue de solo el 7 % en las pacientes con tumores RE positivos que recibieron quimioterapia.²³¹

En mujeres mayores de 70 años, el consenso del grupo de expertos es que no hay datos suficientes para realizar recomendaciones definitivas sobre quimioterapia. Aunque se ha demostrado que AC o CMF son superiores a la capecitabina en un ensayo aleatorizado de mujeres de 65 años o más con cáncer de mama en estadio precoz,³⁶⁰ el reclutamiento en ese estudio se suspendió prematuramente.³⁶⁰ Por tanto, existe también la posibilidad de que AC/CMF no sea superior a ninguna quimioterapia en esta cohorte. El grupo de expertos recomienda que el tratamiento se individualice en mujeres en este grupo de edad, prestando atención a los problemas comórbidos.

Terapia adyuvante dirigida a HER2

El grupo de expertos recomienda terapia dirigida a HER2 en pacientes con tumores HER2 positivos (véanse *Principios de las pruebas de HER2* en NCCN Guidelines para el Cáncer de mama). Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad por el dominio extracelular de HER2.³⁶¹ Se han notificado los resultados de varios ensayos aleatorizados que evalúan trastuzumab como terapia adyuvante.³⁶²⁻³⁷⁰

Las pacientes del ensayo NSABP B-31 con cáncer de mama HER2 positivo con ganglios positivos fueron aleatorizadas a 4 ciclos de AC cada 3 semanas,

seguido por paclitaxel durante 4 ciclos cada 3 semanas o la misma pauta con 52 semanas de trastuzumab comenzando con paclitaxel. En el ensayo NCCTG N9831, pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que tenían ganglios positivos o ganglios negativos con tumores primarios mayores de 1 cm de tamaño si eran RE y RPg negativos o mayores de 2 cm si eran RE o RPg positivos, fueron aleatorizadas de forma similar, excepto que el paclitaxel se administró con una pauta semanal de dosis bajas durante 12 semanas y en un tercer grupo se retrasó trastuzumab hasta la terminación de paclitaxel.

Los ensayos B-31 y NCCTG N9831 han sido analizados juntamente con los grupos de control fusionados de ambos ensayos comparados con los grupos fusionados que utilizan trastuzumab comenzado simultáneamente con paclitaxel. Se incluyó a 4045 pacientes en el análisis conjunto realizado con una mediana de seguimiento de 3,9 años. Se documentó una reducción del 48 % del riesgo de recidiva (CR, 0,52; IC del 95 %, 0,45-0,60; $P < 0,001$) y una reducción del 39 % del riesgo de muerte (CR, 0,61; IC del 95 %, 0,50-0,75; P de orden logarítmico = 0,001).³⁶⁹ Se observaron efectos significativos similares sobre la SLE cuando se analizaron por separado los resultados de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831. La toxicidad cardíaca aumentó en las pacientes tratadas con trastuzumab.^{366,371,372} En los ensayos de trastuzumab adyuvante, las tasas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de grado III/IV o de muerte relacionada con el corazón en pacientes que recibieron las pautas que contenían trastuzumab fue del 0 % (ensayo FinHer) al 4,1 % (ensayo NSABP B-31).^{362,364,366,368,371,372} La frecuencia de disfunción cardíaca parece relacionada tanto con la edad como con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el momento basal. Un análisis de los datos del ensayo N9831 demostró que la incidencia acumulada a los 3 años de ICC o muerte de causa cardíaca fue del 0,3 %, el 2,8 % y el 3,3 % en los grupos del ensayo sin trastuzumab, con trastuzumab después de quimioterapia y con trastuzumab combinado inicialmente con paclitaxel, respectivamente.³⁷¹ La tasa aceptable de toxicidad cardíaca significativa observada en los ensayos de trastuzumab adyuvante refleja en parte la monitorización rigurosa de la disfunción cardíaca. Además, se han planteado preocupaciones acerca de los riesgos cardíacos a largo plazo asociados a la terapia con trastuzumab de acuerdo con los resultados de las evaluaciones de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

seguimiento de la función cardíaca en pacientes incluidas en algunos de estos ensayos.^{373,374}

En un tercer ensayo (HERA) (N = 5081) se estudió trastuzumab durante 1 o 2 años en comparación con ningún tratamiento después de toda la terapia local y diversas pautas de quimioterapia estándar en pacientes con enfermedad con ganglios positivos o enfermedad con ganglios negativos con un tamaño tumoral mayor o igual a 1 cm.³⁶⁴ Con una mediana de seguimiento de un año, se notificó una reducción del 46 % del riesgo de recidivas en las pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con las que no lo recibieron (CR, 0,54; IC del 95 %, 0,43-0,67; $P < 0,0001$), no hubo diferencia en la SG y se notificó una toxicidad cardíaca aceptable. Los datos a 2 años indican que 1 año de tratamiento con trastuzumab se asocia a un beneficio en la SG en comparación con la observación (CR para el riesgo de muerte = 0,66; IC del 95 %, 0,47-0,91; $P = 0,0115$).³⁷⁵ Después de este análisis inicial, las pacientes aleatorizadas a quimioterapia sola podían cambiar a recibir trastuzumab. El análisis de intención de tratar, incluyendo una paciente con cambio de tratamiento, se registró con una mediana de seguimiento de 4 años.³⁷⁰ El criterio de valoración principal de la SLE siguió siendo significativamente mayor en el grupo tratado con trastuzumab (78,6 %) frente al grupo de observación (72,2; CR, 0,76; IC del 95 %, 0,66-0,87; $P < 0,0001$). Con una mediana de seguimiento de 8 años, el estudio no notificó diferencia significativa en la SLE, un criterio valoración secundario, en las pacientes tratadas con trastuzumab durante 2 años en comparación con 1 año.³⁶⁵ Por tanto, 1 año de trastuzumab adyuvante sigue siendo el tratamiento de referencia actual.

En el estudio BCIRG 006, se aleatorizó a 3222 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo y ganglios positivos o de alto riesgo con ganglios negativos a AC seguido por docetaxel; AC seguido por docetaxel más trastuzumab durante un año o carboplatino, docetaxel y trastuzumab durante un año.³⁶⁸ Con un seguimiento de 65 meses, las pacientes que recibieron AC seguido por docetaxel con trastuzumab (AC-TH) tuvieron un CR para SLE de 0,64 ($P < 0,001$) en comparación con el grupo de pacientes del grupo de control que recibieron la misma pauta de quimioterapia sin trastuzumab (AC-T). El CR para SLE fue de 0,75 ($P = 0,04$) cuando se compararon las pacientes del grupo de

carboplatino/docetaxel/ trastuzumab (TCH) con las pacientes del grupo de control. No se observó diferencia estadísticamente significativa en el CR para SLE entre los dos grupos que contenían trastuzumab. Se notificó una ventaja en SG en las pacientes de los dos grupos con trastuzumab en relación con el grupo de control (CR para AC-TH frente a AC-T = 0,63; $P = 0,001$; CR para TCH frente a AC-T = 0,77; $P = 0,04$). La toxicidad cardíaca fue significativamente menor en el grupo de TCH (9,4 % de las pacientes con disminución relativa > 10 % de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en comparación con el grupo de AC-TH (18,6 %; $P < 0,0001$). La ICC fue también más frecuente con AC-TH que con TCH (2 % frente a 0,4 %; $P < 0,001$). El análisis de este ensayo mediante eventos clínicos críticos reveló más recidivas a distancia del cáncer de mama con TCH (144 frente a 124) pero menos acontecimientos cardíacos con TCH en comparación con AC-TH (4 frente a 21).³⁶⁸ En el ensayo FinHer, 1010 mujeres fueron aleatorizadas a 9 semanas de vinorelbina seguida por 3 ciclos de quimioterapia FEC frente a docetaxel durante 3 ciclos seguido por 3 ciclos de quimioterapia FEC.³⁶² Las pacientes (n = 232) con cánceres HER2 positivos que tenían ganglios positivos o ganglios negativos y un tamaño igual o mayor a 2 cm y RPg negativos fueron aleatorizadas a su vez a recibir o no recibir trastuzumab durante 9 semanas durante las porciones de vinorelbina o docetaxel de la quimioterapia, exclusivamente. Con una mediana de seguimiento de 3 años, la adición de trastuzumab se asoció a una reducción del riesgo de recidiva (CR, 0,42; IC del 95 %, 0,21-0,83; $P = 0,01$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG (CR, 0,41; IC del 95 %, 0,16-1,08; $P = 0,07$) o la toxicidad cardíaca con la adición de trastuzumab.³⁶² Con 5 años de seguimiento, una comparación de los dos grupos (es decir, quimioterapia con y sin trastuzumab) demostró que los CR para SLE a distancia (CR, 0,65; IC del 95 %, 0,38-1,12; $P = 0,12$) y la SG (CR, 0,55; IC del 95 %, 0,27-1,11; $P = 0,094$) fueron mayores en relación con los notificados a los 3 años.³⁶³

Todos los ensayos de trastuzumab adyuvante han demostrado mejoras clínicamente significativas de la SLE y el análisis combinado de los ensayos NSABP B31 y NCCTG N9831, y el ensayo HERA, mostró una mejora significativa de la SG con el uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo HER2 positivo. Por tanto, las pautas de cada uno de estos ensayos se incluyen en las directrices como pautas de elección adyuvantes con trastuzumab.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Los beneficios de trastuzumab son independientes del estado en cuanto a RE.^{366,367} En el ensayo FNCLCC-PACS-04, 528 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, con ganglios positivos fueron aleatorizadas a recibir trastuzumab u observación *después de* la terminación de la quimioterapia adyuvante con antraciclinas con o sin docetaxel.³⁷⁶ No se observaron efectos beneficiosos estadísticamente significativos en la SLE o la SG con la adición de trastuzumab. Estos resultados sugieren que la administración secuencial de trastuzumab después de la quimioterapia no es tan eficaz como una pauta que conlleve quimioterapia y trastuzumab concomitantes. NCCN Guidelines recomiendan un total de 12 meses de trastuzumab adyuvante como tratamiento de referencia. No se ha observado que una duración menor de 12 meses sea tan eficaz³⁷⁷, y una duración mayor de 12 meses no tiene ningún beneficio añadido; se ha observado que es tan eficaz como el tratamiento de 12 meses con trastuzumab.³⁷⁸

Análisis retrospectivos de pacientes de bajo riesgo con tumores pequeños demuestran que en los cánceres de mama T1a-bN0, la sobreexpresión de HER2 añadió un riesgo del 15 % al 30 % de recidiva.³⁷⁹⁻³⁸² Estas tasas de riesgo son sustancialmente mayores que las observadas en tumores HER2 negativos de tamaño similar.

En un reciente ensayo multicéntrico de un solo grupo se estudió el beneficio de la quimioterapia basada en trastuzumab en pacientes con tumores HER2 positivos, con ganglios negativos de 3 cm o menos. Todas las pacientes recibieron trastuzumab y paclitaxel semanal durante 12 semanas, seguido por la compleción de un año de trastuzumab en monoterapia.³⁸³ El 50 % de las pacientes incluidas tenían tumores de 1,0 cm o menos, y el 9 % de las pacientes tenían tumores que estaban entre 2 y 3 cm. El criterio de valoración del estudio fue la SLE. Los resultados presentados en el Annual San Antonio Breast Cancer Symposium de 2013 demostraron que la tasa de SLE a los 3 años en la población global fue del 98,7 % (IC del 95 %, 97,6-99,8; $P < 0,0001$).

El bloqueo anti-HER2 doble asociado a trastuzumab más lapatinib y trastuzumab más pertuzumab ha demostrado mejoras significativas de la tasa de RCp en comparación con la quimioterapia asociada a un agente anti-HER2 en el contexto neoadyuvante.^{216,217,219}

Sin embargo, en el contexto adyuvante, los resultados del ensayo ALTTO no demostraron una mejora significativa de la SLE con terapia dual anti-HER2 en comparación con trastuzumab solo.³⁸⁴ Después de una mediana de seguimiento de 4,5 años, las tasas de SLE fueron del 86 % en las pacientes que recibieron trastuzumab solo; del 88 % en las participantes tratadas con trastuzumab y lapatinib de forma simultánea y del 87 % en las pacientes que recibieron trastuzumab seguido por lapatinib.³⁸⁴

Recomendación de NCCN sobre terapia adyuvante dirigida a HER2

De acuerdo con estos estudios, el grupo de expertos ha designado el uso de trastuzumab con quimioterapia como recomendación de categoría 1 en pacientes con tumores HER2 positivos mayores de 1 cm.

El grupo de expertos de NCCN sugiere que se utilice trastuzumab y quimioterapia en mujeres con tumores HER2 positivos, con ganglios negativos, que midan de 0,6 a 1,0 cm (es decir, T1b) y en tumores más pequeños que tengan metástasis en ganglios axilares iguales o menores a 2 mm (pN1mi). Hay cierto apoyo para esta recomendación procedente de estudios que muestran una mayor tasa de recidivas en pacientes con tumores HER2 positivos, con ganglios negativos, de tamaño menor o igual a 1 cm en comparación con las pacientes con tumores HER2 negativos del mismo tamaño.³⁷⁹ La supervivencia específica del cáncer de mama a los 10 años y la tasa de supervivencia libre de recidivas a los 10 años fueron del 85 % y el 75 %, respectivamente, en mujeres con tumores caracterizados como tumores HER2 positivos, RE positivos y del 70 % y del 61 %, respectivamente, en mujeres con tumores HER2 positivos, RE negativos. En otros dos estudios retrospectivos se ha investigado también la supervivencia libre de recidivas en esta población de pacientes. Ninguna de las pacientes en estos dos estudios retrospectivos recibió trastuzumab. En el primer estudio, se observaron tasas de supervivencia libre de recidivas a los 5 años del 77,1 % y del 93,7 % ($P < 0,001$) en pacientes con tumores de mama T1a-bN0M0 HER2 positivos y HER2 negativos, respectivamente, sin que se observaran diferencias en la supervivencia libre de recidivas en el grupo HER2 positivo cuando se valoró el estado de los receptores hormonales.³⁸⁰ En el otro estudio retrospectivo de mujeres con tumores pequeños HER2 positivos, el riesgo de recidiva a los 5 años fue bajo (99 % [IC del 95 %, 96 %-100 %] en la enfermedad HER2 negativa y del



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

92 % [IC del 95 %; 86 %-99 %] en la enfermedad HER2 positiva).³⁸⁵ Los análisis de subgrupos de varios de los ensayos aleatorizados han demostrado el beneficio constante de trastuzumab, independientemente del tamaño tumoral o del estado ganglionar.^{368,386,387}

Pautas dirigidas a HER recomendadas por NCCN

El grupo de expertos recomienda AC seguido por paclitaxel con trastuzumab durante 1 año comenzando con la primera dosis de paclitaxel como pauta adyuvante preferida dirigida a HER2. La pauta TCH es también una pauta preferida, especialmente para las pacientes con factores de riesgo de toxicidad cardíaca, dados los resultados del estudio BCIRG 006 que demostraron una SLE superior en las pacientes que recibieron TCH o AC seguido por docetaxel más trastuzumab en comparación con AC seguido por docetaxel solo.

Otras pautas con trastuzumab incluidas en NCCN Guidelines son: AC seguido por docetaxel y trastuzumab,³⁶⁸ y docetaxel más trastuzumab seguido por FEC³⁶² (véase *Terapia sistémica preoperatoria/adyuvante* en NCCN Guidelines para el Cáncer de mama para una lista completa de las pautas).

Considerando la mejoría sin precedentes en la SG en el contexto metastásico³⁸⁸ y la mejoría significativa en la RCp observada en el contexto neoadyuvante,^{217,219} el grupo de expertos de NCCN considera razonable incorporar pertuzumab en las pautas adyuvantes anteriores, si la paciente no recibió pertuzumab como parte de la terapia neoadyuvante. En un estudio que está en marcha se están evaluando pertuzumab y trastuzumab con pautas de quimioterapia estándar en el contexto adyuvante.^{389,390}

El grupo de expertos de NCCN ha incluido el paclitaxel y el trastuzumab como opción en pacientes con tumores en estadio 1 de bajo riesgo HER2 positivos. Esto se basa en un ensayo en el que se estudió esta combinación en 406 pacientes con tumores pequeños, con ganglios negativos, HER2 positivos. Los resultados demostraron que la tasa de SLE a los 3 años fue del 98,7 % (IC del 95 %, 97,6-99,8) y el riesgo de efectos tóxicos graves con esta pauta fue bajo (la incidencia de insuficiencia cardíaca notificada fue del 0,5 %).³⁹¹

Terapia adyuvante para tumores de histologías favorables

Las directrices proporcionan recomendaciones sobre el tratamiento sistémico para la histología favorable de los cánceres de mama invasivos, tales como los cánceres tubulares y mucinosos, de acuerdo con el tamaño tumoral y el estado de los GLA. Si se utilizan, las opciones de tratamiento para terapia endocrina, quimioterapia y secuenciación del tratamiento con otras modalidades son similares a las de la histología habitual de los cánceres de mama. La gran mayoría de los cánceres de mama tubulares son RE positivos y HER2 negativos. Así pues, deben revisarse la evaluación por anatomía patológica y la exactitud de la determinación de RE y/o HER2 si un cáncer de mama tubular es RE negativo y/o HER2 positivo o si un tumor con estado RE y RPg negativo es de grado 1.²⁵¹ Si se identificara histológicamente un cáncer de mama como cáncer de mama tubular o mucinoso y se confirmara que es RE negativo, el tumor debe tratarse de acuerdo con la directriz para los cánceres de mama RE negativos de la histología habitual. El grupo de expertos admite que faltan datos prospectivos sobre la terapia adyuvante sistémica de las histologías tubular y mucinosa.

Estadificación y estudio Antes de la quimioterapia preoperatoria

La evaluación de estadificación en la mayoría de las pacientes con cáncer de mama invasivo en estadio III es similar a la de las pacientes con enfermedad T3, N1, M0. El estudio incluye anamnesis y exploración física, un HC, análisis de la función hepática y de la fosfatasa alcalina, pruebas de imagen torácicas, revisión de la anatomía patológica y determinación previa a la quimioterapia del estado en cuanto a receptores RE/RPg y estado de HER2. Deben realizarse mamografía bilateral diagnóstica y ecografía mamaria según esté clínicamente indicado. Se recomienda el asesoramiento genético si se considera que la paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario, tal como se define en [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama y ovárico](#).

La realización de otros estudios, como RM mamaria, gammagrafía ósea (categoría 2B) y pruebas de imagen abdominales con TC diagnóstica (con o sin TC pélvica) o RM (todas ellas categoría 2A) son opcionales a menos que se vean indicadas por los síntomas u otros resultados de estudios anormales. La TEP/TC se incluye también como estudio adicional opcional (categoría 2B). La ecografía es una alternativa cuando no se dispone de TC o RM.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

El consenso del grupo de expertos es que la TEP-FDG/TC es especialmente útil en situaciones en las que los resultados de las pruebas de imagen estándar son ambiguos o sospechosos. Sin embargo, estudios limitados^{96,97,392-396} apoyan un papel potencial de la TEP-FDG/TC para detectar la afectación de los ganglios regionales así como las metástasis a distancia en el cáncer de mama localmente avanzado, incluida la enfermedad T3, N1, M0.

En un estudio retrospectivo en el que se comparó la gammagrafía ósea con TEP-FDG/TC integrada, en mujeres con cáncer de mama en estadios I-III con sospecha de metástasis, se observó una elevada concordancia (81 %) entre los dos estudios para notificar metástasis óseas.³⁹⁷ El grupo de expertos de NCCN sugiere que puede omitirse la gammagrafía ósea si los resultados de la TEP-FDG/TC son positivos para metástasis óseas.

Las localizaciones dudosas o sospechosas identificadas mediante estudios de TEP/TC deben biopsiarse para la confirmación siempre que sea posible y si la localización de la enfermedad pudiese afectar al curso del tratamiento. En la última década, la llegada de los escáneres de TEP/TC ha cambiado significativamente el planteamiento de las pruebas de imagen de TEP.³⁹⁸ Sin embargo, la terminología ha creado también confusión con respecto a la naturaleza de los estudios de imagen obtenidos mediante los dispositivos de TEP/TC. Los escáneres TEP/TC tienen tanto un escáner TEP como un escáner TC en el mismo gantry, lo que permite el registro coincidente de las pruebas de imagen moleculares (TEP) y anatómicas (TC). Casi todas las pruebas de imagen TEP clínicas actuales se realizan utilizando dispositivos combinados TEP/TC.

En los tomógrafos TEP/TC, el escáner de TC tiene un segundo papel importante más allá del estudio TC diagnóstico.³⁹⁸ Para las aplicaciones de TEP, el estudio TC se usa también para la corrección de la atenuación de fotones y para la localización anatómica de los hallazgos en las pruebas de imagen de TEP. Para estas tareas, el estudio de TC se suele realizar sin contener la respiración, para simular la adquisición de imagen de la TEP y típicamente se utiliza TC de dosis bajas (no diagnóstica). La exposición a la radiación para estos estudios de TC no diagnósticos es menor que para la TC diagnóstica. No se necesita contraste intravenoso para esta tarea.

Los escáneres TEP/TC típicamente incluyen un dispositivo de TC de alta calidad que puede utilizarse también como TC independiente, optimizada y plenamente diagnóstica. Los estudios de TC diagnóstica se adquieren utilizando contención de la respiración para una imagen óptima del tórax y a menudo se realizan con contraste intravenoso. Para la TC totalmente diagnóstica, la corriente del haz de TC, y por tanto la exposición a la radiación de la paciente, es considerablemente mayor que para la TC a dosis bajas necesaria para los requisitos de la TEP. Las exposiciones a la radiación en la TC plenamente diagnóstica a menudo son mayores que para el componente de emisión (TEP) del estudio.

Actualmente, la estrategia para las pruebas de imagen clínicas de TEP/TC varía ampliamente entre los distintos centros.³⁹⁹ Muchos centros realizan TC a dosis bajas como parte de un estudio TEP/TC y realizan TC optimizada, plenamente diagnóstica, solo cuando se ha solicitado también TC diagnóstica además de TEP/TC. Otros centros combinan estudios de TC diagnósticos con TEP en todas sus imágenes de TEP/TC. Los estudios TC descritos en la sección de estudio de las directrices se refieren a estudios de imagen de TC diagnóstica completamente optimizados, mientras que los estudios TEP o TEP/TC se refieren a estudios dirigidos fundamentalmente al componente TEP, no necesariamente utilizando TC de calidad diagnóstica. Es importante que los médicos remitentes entiendan las diferencias entre la TEP/TC realizada fundamentalmente con fines de imagen TEP y la TC optimizada completamente, realizada como examen de TC diagnóstico independiente.³⁹⁹ Podría ser conveniente realizar TEP/TC y TC diagnóstica al mismo tiempo.

Cáncer de mama localmente avanzado operable

Cáncer de mama localmente avanzado describe un subgrupo de cáncer de mama invasivo en el que la evaluación clínica y radiológica inicial documenta enfermedad avanzada limitada a la mama y los ganglios linfáticos regionales. Se recomienda el sistema de estadificación clínica del AJCC utilizado en estas directrices y para la determinación de la operabilidad, y la enfermedad localmente avanzada está representada por la categoría del estadio III. Las pacientes con enfermedad en estadio III se pueden dividir a su vez en: 1) aquellas en las que es poco probable que una estrategia quirúrgica inicial elimine satisfactoriamente toda la enfermedad o proporcione control local a largo plazo y 2) aquellas con



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

enfermedad en la que una estrategia quirúrgica inicial es probable que alcance márgenes patológicamente negativos y proporcione control local a largo plazo. Así pues, las pacientes con estadio IIIA se dividen en las que tienen enfermedad T3, N1, M0 frente a las que tienen enfermedad con cualquier T clínico, N2, M0, de acuerdo con una evaluación por parte de un equipo multidisciplinario.

La terapia adyuvante sistémica posquirúrgica en pacientes con cáncer de mama en estadio IIIA que no reciban quimioterapia neoadyuvante es similar a la de las pacientes con enfermedad en estadio II.

Cáncer de mama localmente avanzado inoperable

En pacientes con enfermedad localmente avanzada inoperable no inflamatoria en el momento de la presentación, el tratamiento habitual es el uso inicial de terapia sistémica preoperatoria basada en antraciclinas con o sin un taxano.⁴⁰⁰ Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que sea HER2 positivo deben recibir un programa de quimioterapia inicial que incorpore trastuzumab preoperatorio y posiblemente pertuzumab. La terapia local después de una respuesta clínica a la terapia sistémica preoperatoria habitualmente consiste en: 1) mastectomía total con disección de los GLA de nivel I/II, con o sin reconstrucción diferida de la mama; o 2) lumpectomía y disección axilar de niveles I/II.

Se considera que ambos grupos de tratamiento local tienen suficiente riesgo de recidiva local como para obligar al uso de irradiación de la pared torácica (o la mama) y de los ganglios supraclaviculares. Si están afectados los ganglios linfáticos mamarios internos, deben ser también irradiados. Sin afectación detectada de los ganglios mamarios internos, puede valorarse la inclusión de los ganglios linfáticos mamarios internos en el campo de irradiación (categoría 2B). El tratamiento adyuvante puede conllevar la finalización de la pauta de quimioterapia planificada si no se terminó preoperatoriamente, seguida por terapia endocrina en pacientes con enfermedad RH positiva. Debe terminarse hasta un año de terapia total con trastuzumab si el tumor es HER2 positivo (categoría 1). La terapia endocrina y el trastuzumab pueden administrarse de forma simultánea con la radioterapia si está indicado.

Las pacientes con tumores inoperables con progresión de la enfermedad durante la terapia sistémica preoperatoria deben valorarse para una irradiación paliativa de la mama en un intento por mejorar el control local. En todos los subgrupos de pacientes, se considera estándar la quimioterapia adyuvante sistémica después de la terapia local. Debe añadirse tamoxifeno (o un inhibidor de la aromatasas si la paciente es posmenopáusica) en aquellas con tumores RH positivos y debe administrarse trastuzumab a aquellas con tumores HER2 positivos. El seguimiento postratamiento de mujeres con enfermedad en estadio III es el mismo que en mujeres con cáncer de mama invasivo en estadio precoz.

Vigilancia y seguimiento postratamiento en tumores T0-3, N1, M0 y T1-3, N0-1, M0

Lo óptimo es que el seguimiento postratamiento lo realicen miembros del equipo de tratamiento e incluya la realización de anamnesis/exploraciones físicas cada 4 a 6 meses durante los primeros 5 años después del tratamiento primario y de forma anual a partir de entonces. Debe realizarse una mamografía anualmente.

Con respecto a la frecuencia de las mamografías después de la cirugía conservadora de la mama seguida por irradiación, el grupo de expertos de NCCN está de acuerdo con la lista de recomendaciones “Choosing Wisely” de la ASTRO publicada en 2014.⁴⁰¹ Las recomendaciones indican que “las mamografías anuales son la frecuencia adecuada para la vigilancia de pacientes con cáncer de mama que se han sometido a cirugía conservadora de la mama y radioterapia, sin que haya una ventaja clara de realizar las pruebas de imagen con un intervalo más corto. Las pacientes deben esperar de 6 a 12 meses después de la finalización de la radioterapia para comenzar su vigilancia con mamografía anual. Los hallazgos sospechosos en la exploración física o en las pruebas de imagen de vigilancia podrían obligar a un intervalo más corto entre las mamografías”.

El grupo de expertos de NCCN indica que no está indicada ninguna prueba de imagen de la mama reconstruida.

De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, en ausencia de signos clínicos y síntomas indicativos de enfermedad recidivante, no son necesarios los estudios de laboratorio o de imagen para detectar metástasis. La realización rutinaria de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

análisis de fosfatasa alcalina y PFH no está incluida en las directrices.⁴⁰²⁻⁴⁰⁴

Además, el grupo de expertos indica que no hay pruebas que respalden el uso de “marcadores tumorales” del cáncer de mama, y el uso rutinario de gammagrafía ósea, estudios TC, estudios de RM, estudios TEP o ecografías en pacientes asintomáticas no proporciona beneficios para la supervivencia ni para la capacidad de paliar la enfermedad recidivante y, por tanto, no se recomiendan.^{96,405}

No está definido el uso de RM de la mama el seguimiento de mujeres con cáncer de mama previo. Puede valorarse como una opción en mujeres con alto riesgo de por vida (mayor del 20 % de acuerdo con modelos dependientes en gran medida de los antecedentes familiares) de desarrollar un segundo cáncer de mama primario. Se ha notificado que las tasas de cáncer de mama contralateral después de la terapia conservadora de la mama o de la mastectomía aumentan en mujeres con mutaciones de *BRCA1/2* en comparación con las pacientes con cáncer de mama esporádico.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸

El grupo de expertos recomienda que las mujeres con úteros intactos que estén recibiendo tamoxifeno adyuvante se sometan a evaluaciones ginecológicas anuales y valoración rápida de cualquier manchado vaginal que pudiera producirse, debido al riesgo de carcinoma endometrial asociado al tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas.⁴⁰⁹ No se recomienda la realización de biopsia o ecografía endometrial de forma rutinaria en mujeres asintomáticas. Ninguna de las dos pruebas ha demostrado utilidad como prueba de cribado en ninguna población de mujeres. La gran mayoría de mujeres con carcinoma uterino asociado al tamoxifeno tienen manchado vaginal precoz.

Si se valora un inhibidor de la aromatasa adyuvante en mujeres con amenorrea después del tratamiento, deben obtenerse los niveles basales de estradiol y gonadotropina, seguidos por la monitorización seriada de estas hormonas en caso de que se inicie una terapia endocrina con un inhibidor de la aromatasa.³¹⁵

La ooforectomía bilateral garantiza el estado posmenopáusico en mujeres jóvenes con amenorrea inducida por el tratamiento y puede valorarse antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa en una mujer joven.

El tratamiento de los síntomas en mujeres que reciben terapias endocrinas adyuvantes a menudo exige el tratamiento de los sofocos y el tratamiento de la depresión concurrente. Se ha estudiado la venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), y es una intervención eficaz para reducir los sofocos.⁴¹⁰⁻⁴¹³ Hay pruebas que sugieren que el uso concomitante de tamoxifeno con determinados ISRS (p. ej., paroxetina, fluoxetina) podría disminuir los niveles plasmáticos de endoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno.^{414,415} Estos ISRS/IRSN podrían interferir con la conversión enzimática de tamoxifeno a endoxifeno al inhibir una isoforma particular de CYP2D6. Sin embargo, los inhibidores leves de CYP2D6, como citalopram, escitalopram, sertralina y venlafaxina parecen tener poco o ningún efecto sobre el metabolismo del tamoxifeno.^{315,416,417}

El seguimiento incluye también la evaluación del cumplimiento por parte de la paciente de las pautas de medicación continuadas, como las terapias endocrinas. Los factores predictivos de un mal cumplimiento de la toma de medicación incluyen la presencia de efectos secundarios asociados a la medicación y conocimientos incompletos por parte de la paciente de los efectos beneficiosos asociados a la administración periódica de la medicación.⁴¹⁸ El grupo de expertos recomienda la implementación de estrategias simples para mejorar el cumplimiento de la terapia endocrina por parte de las pacientes, tales como el interrogatorio directo a la paciente durante las visitas a la consulta, así como explicaciones breves y claras del valor de la toma de la medicación de forma habitual y la importancia terapéutica de las duraciones más largas de la terapia endocrina.

El linfedema es una complicación frecuente después del tratamiento del cáncer de mama. Entre los factores asociados a aumento del riesgo de linfedema están la extensión de la cirugía axilar, la irradiación axilar, la infección y la obesidad de la paciente.^{419,420} El grupo de expertos recomienda educar a las pacientes sobre el linfedema, vigilar el linfedema y derivar a la paciente a tratamiento del linfedema según sea necesario.

Muchas mujeres jóvenes tratadas por cáncer de mama mantienen o recuperan el estado premenopáusico después del tratamiento del cáncer de mama. En estas



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

mujeres, el grupo de expertos de NCCN desaconseja el uso de métodos anticonceptivos hormonales, independientemente del estado de RH del tumor.⁴²¹ Se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos, incluidos los dispositivos intrauterinos, los métodos de barrera y, en las pacientes que no tengan intención de quedarse embarazadas en el futuro, ligadura de trompas o vasectomía de su pareja. El grupo de expertos de NCCN no recomienda la lactancia durante el tratamiento endocrino o de quimioterapia debido a los riesgos para el lactante. No está contraindicada la lactancia después del tratamiento conservador de la mama para el cáncer de mama. Sin embargo, la lactancia de una mama irradiada podría no ser posible o podría producirse con una capacidad reducida.^{421,422}

El grupo de expertos recomienda que las mujeres que estén recibiendo un inhibidor de la aromatasa o que experimenten insuficiencia ovárica secundaria al tratamiento se sometan a vigilancia de la salud ósea con una determinación de la densidad mineral ósea en el momento basal y periódicamente en adelante. Se desaconseja el uso de estrógenos, progesterona o moduladores selectivos de los RE para tratar la osteoporosis o la osteopenia en mujeres con cáncer de mama. El uso de un bisfosfonato generalmente es la intervención preferida para mejorar la densidad mineral ósea. En un estudio único de fase 3, ABCSG12, se demostraron mejores resultados con la adición de ácido zoledrónico en mujeres premenopáusicas que recibían terapia endocrina con supresión ovárica.⁴²³ El uso de bisfosfonatos en dichas pacientes y en otros subgrupos sigue siendo objeto de controversia. Se ha demostrado que denosumab reduce significativamente las fracturas en mujeres posmenopáusicas que reciben inhibidores de la aromatasa como terapia adyuvante y mejora la densidad mineral ósea.³²⁸

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos. Entre los factores que se deben valorar para decidir la duración de la terapia contra la osteoporosis están la densidad mineral ósea, la respuesta al tratamiento y los factores de riesgo de pérdida ósea continuada o de fracturas. Las mujeres tratadas con un bisfosfonato deben someterse a un examen dental de odontología preventiva antes del inicio del tratamiento y deben tomar suplementos de calcio y vitamina D.

Las pruebas sugieren que un estilo de vida sano podría conducir a mejores resultados en el cáncer de mama. En un estudio de casos-controles anidado de 369 mujeres con tumores RE positivos que desarrollaron un segundo cáncer de mama primario en comparación con 734 pacientes de control emparejadas que no desarrollaron un segundo tumor primario, se demostró una asociación entre la obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30), el tabaquismo y el consumo de alcohol y el cáncer de mama contralateral.⁴²⁴ En un estudio prospectivo de 1490 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadio I-III, se demostró una asociación entre el consumo elevado de fruta y verduras, la actividad física y una mejora en la supervivencia, independientemente de la obesidad.⁴²⁵ Están surgiendo pruebas de que la obesidad se asocia a peores resultados en determinados subtipos de cáncer de mama. En el estudio del grupo Women's Intervention Nutrition, se aleatorizó a pacientes con cáncer de mama en estadio precoz a un grupo de intervención y un grupo de control. La intervención consistió en ocho visitas en persona con un dietista registrado que había sido formado en un plan de alimentación bajo en grasas. El análisis de SG no mostró diferencia significativa entre los dos grupos del estudio (17 % con la intervención frente a 13,6 % sin ella); sin embargo, el análisis de subgrupos demostró que las pacientes con enfermedad RE y RPg negativa que fueron parte del grupo de intervención tuvieron una mejora del 54 % en la SG.⁴²⁶

El grupo de expertos de NCCN recomienda un estilo de vida activo y un peso corporal ideal (IMC 20–25) para unos resultados óptimos globales y del cáncer de mama, ya que hay informes de beneficio demostrado del ejercicio y el estilo de vida activo durante y después del tratamiento.⁴²⁷⁻⁴²⁹

Para el tratamiento de los problemas relacionados con la supervivencia, incluidos los efectos tardíos/a largo plazo del cáncer y su tratamiento, véanse [NCCN Guidelines para supervivencia](#).



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

La sección sobre el manejo del cáncer de mama recidivante/en estadio IV se actualizó el 06/03/20.

Cáncer de mama recidivante/en estadio IV

Estadificación y estudio del cáncer de mama recidivante y en estadio IV

La evaluación de estadificación de mujeres que presentan cáncer de mama recidivante o en estadio IV incluye anamnesis y exploración física; la realización de un hemograma completo, pruebas de función hepática, TC diagnóstica de tórax, gammagrafía ósea y radiografía de cualquier hueso largo o que soporte peso que sea doloroso o tenga aspecto anormal en la gammagrafía ósea; TC diagnóstica del abdomen (con o sin TC diagnóstica de la pelvis) o estudio de RM del abdomen, y documentación de la biopsia de la primera recidiva si es posible. El grupo de expertos de NCCN generalmente desaconseja el uso de TEP con fluoruro sódico o estudios TEP/TC para la evaluación de pacientes con enfermedad recidivante. Existen pocas pruebas (fundamentalmente de estudios retrospectivos) para respaldar el uso de un estudio TEP/TC para orientar la planificación de tratamiento mediante la determinación de la extensión de la enfermedad en pacientes seleccionados con enfermedad recidivante o metastásica.^{96,97,430,431} En general, los estudios de TC no diagnósticos utilizados para la TEP infraevalúan los pulmones y el hígado en comparación con los estudios de TC diagnósticos realizados con contraste. El grupo de expertos considera que la biopsia de localizaciones dudosas o sospechosas tiene más probabilidad que los estudios TEP/TC de proporcionar información de estadificación exacta en esta población de pacientes.

El consenso del grupo de expertos de NCCN es que la TEP-FDG/TC es opcional y especialmente útil en situaciones en las que los resultados de las pruebas de imagen estándar son ambiguos o sospechosos. El grupo de expertos de NCCN recomienda gammagrafía ósea o TEP con fluoruro sódico/TC (categoría 2B) para detectar las metástasis óseas. Sin embargo, si los resultados de la TEP-FDG indican claramente metástasis óseas, estos estudios pueden omitirse.

El grupo de expertos de NCCN recomienda que la enfermedad metastásica en el momento de la presentación o en la primera recidiva se debe biopsiar como parte del estudio en pacientes con enfermedad recidivante o en estadio IV. Esto

asegura la determinación exacta de la enfermedad metastásica/recidivante y la histología tumoral, y permite la determinación de biomarcadores y la selección del tratamiento adecuado. Se prefiere la biopsia tumoral de partes blandas respecto a las localizaciones óseas a menos que una porción de la biopsia pueda protegerse de la solución fuerte de descalcificación para conservar una evaluación más exacta de los biomarcadores.

Debe repetirse la determinación del estado de los RH (RE y RPg) y de HER2 en todos los casos cuando se obtenga tejido diagnóstico. Los análisis de RE y RPg pueden ser falsamente negativos o falsamente positivos, y podría haber discordancia entre los tumores primario y metastásico.^{432,433} Las razones para la discordancia podrían estar relacionadas con un cambio, un efecto diferencial del tratamiento previo de subgrupos clonales, heterogeneidad tumoral o exactitud y reproducibilidad imperfectas de los análisis.⁴³³ Se ha notificado discordancia entre el estado de los receptores de la enfermedad primaria y recidivante en varios estudios. Las tasas de discordancia están en el rango del 3,4 % al 60 % para RE negativo a RE positivo; 7,2 % a 31 % para RE positivo a RE negativo y 0,7 % a 11 % para HER2.⁴³⁴⁻⁴⁴³

El grupo de expertos de NCCN recomienda que se repita el análisis del estado del receptor en la enfermedad recidivante, *especialmente* en casos en los que se desconocía previamente, originalmente era negativo o no se sobreexpresaba. En pacientes con evoluciones clínicas coherentes con cáncer de mama RH positivo o con resultados previos de RH positivos, el grupo de expertos ha indicado que un curso de terapia endocrina es razonable, independientemente de si el análisis del receptor se repite o del resultado del análisis más reciente de RH.

Se recomienda el asesoramiento genético si se considera que la paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario, tal como se define en [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar cáncer de mama y ovárico](#).

Pruebas genéticas: En el contexto metastásico, los resultados de las pruebas genéticas pueden tener implicaciones terapéuticas. Las mutaciones en la línea germinal de BRCA1/2 han demostrado utilidad clínica e impacto terapéutico.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Por tanto, deben evaluarse las mutaciones de BRCA1/2 en la línea germinal en todas las pacientes con cáncer de mama recidivante o metastásico para identificar a candidatas a terapia con inhibidores de la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP).

Manejo de la enfermedad localmente recidivante

Las pacientes con recidiva local exclusiva se dividen en 3 grupos: las que habían sido tratadas inicialmente mediante mastectomía sola, las que habían sido tratadas inicialmente mediante mastectomía más radioterapia y las que se habían sometido a terapia conservadora de la mama más radioterapia.

En un estudio retrospectivo de los patrones de recidiva local en mujeres con cáncer de mama que se habían sometido a mastectomía y quimioterapia adyuvante sin radioterapia, las localizaciones más frecuentes de recidiva local fueron la pared torácica y los ganglios linfáticos supraclaviculares.⁴⁴⁴ Las recomendaciones de tratamiento de la población de pacientes que experimentan solo una recidiva local están respaldadas por los análisis de una base de datos combinada de pacientes procedente de los ensayos EORTC 10801 y Danish Breast Cancer Cooperative Group 82TM. En los análisis se comparó la terapia conservadora de la mama con la mastectomía en pacientes con enfermedad en estadio I y en estadio II. Las 133 (aproximadamente 8 %) pacientes que experimentaron una recidiva local como acontecimiento inicial se dividieron aproximadamente por la mitad entre las que se habían sometido a mastectomía y las que habían recibido terapia conservadora de la mama como tratamiento inicial para el cáncer de mama. De las del primer grupo, 51 (76 %) pudieron someterse a radioterapia con o sin cirugía como tratamiento de la recidiva local de la enfermedad. No surgió ninguna diferencia en la supervivencia entre las pacientes que recibieron tratamiento después del tratamiento inicial con mastectomía o terapia conservadora de la mama, y aproximadamente el 50 % de ambos grupos estaban vivas a los 10 años de seguimiento.⁴⁴⁵

De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, las pacientes tratadas con mastectomía deben someterse a resección quirúrgica de la recidiva local (si puede conseguirse con una morbilidad limitada) y radioterapia del campo afecto a la pared torácica y la zona supraclavicular (si la pared torácica no se había

tratado previamente o si puede administrarse de forma segura radioterapia adicional). El uso de la resección quirúrgica en este contexto implica el uso de una escisión limitada de la enfermedad con el objetivo de obtener márgenes limpios de resección. La enfermedad recidivante irresecable en la pared torácica debe tratarse con radioterapia si no se ha administrado radioterapia previamente.

En mujeres con una recidiva local en la mama después de una cirugía conservadora de la mama y radioterapia a las que se les había practicado una biopsia previa en el ganglio linfático centinela (GLC), puede valorarse la repetición de la biopsia del GLC aunque no está demostrada la exactitud de la BGC repetida y se desconoce la importancia pronóstica de la BGC repetida después de una mastectomía y se desaconseja su uso.^{446,447} Por otro lado, se desconoce la importancia pronóstica de la biopsia repetida del GLC y se desaconseja su uso. El consenso del grupo de expertos es que, en la mayoría de las mujeres con una recidiva local después de terapia conservadora de la mama y biopsia del GLC, debe realizarse mastectomía y una disección axilar de nivel I/II.

Los resultados del ensayo CALOR indicaron que, después de la resección completa en pacientes con recidiva locorregional aislada, la quimioterapia adyuvante mejora tanto la SLE como la SG.⁴⁴⁸ Después de una mediana de seguimiento de 4,9 años, la SLE global fue del 69 % en el grupo de quimioterapia frente al 57 % en el grupo que no recibió quimioterapia (CR= 0,59, $P = 0,046$).⁴⁴⁸ La SG a los 5 años en todas las pacientes del estudio también mejoró significativamente con la quimioterapia (88 % frente a 76 %, $P = 0,024$).⁴⁴⁸ El efecto beneficioso de la quimioterapia adyuvante se observó fundamentalmente en mujeres con enfermedad RE *negativa*. Entre las mujeres con enfermedad RE negativa, la SLE a los 5 años fue del 67 % frente al 35 % (CR, 0,32; IC del 95 %, 0,14-0,73) y en las que tenían enfermedad RE positiva, la SLE a los 5 años fue del 70 % frente al 69 % (CR, 0,94; IC del 95 %, 0,47-1,89).⁴⁴⁸ Sin embargo, estas mujeres recibieron terapia endocrina.

De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, después del tratamiento local, en las mujeres con recidivas locales exclusivas debe valorarse quimioterapia sistémica de duración limitada o terapia endocrina, similares a las indicadas en la



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

sección de quimioterapia adyuvante. El grupo de expertos destacó la importancia de individualizar las estrategias de tratamiento en pacientes con una recidiva de la enfermedad limitada a la zona local.

Manejo de la enfermedad recidivante o en estadio IV

Desde el momento del diagnóstico de enfermedad metastásica recurrente/estadio IV, a las pacientes se les debe ofrecer cuidados de apoyo adecuados e intervenciones relacionadas con los síntomas como parte habitual de su asistencia. NCCN considera que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer tiene lugar en el marco de un ensayo clínico. Se debe animar a las pacientes a que participen en ensayos clínicos siempre que estos estén disponibles.

Cirugía para la enfermedad recidivante o en estadio IV

La estrategia de tratamiento principal recomendada por el grupo de expertos de NCCN para mujeres con cáncer de mama metastásico y un tumor primario intacto es la terapia sistémica, valorándose la cirugía después del tratamiento sistémico inicial en las mujeres que precisen paliación de los síntomas o que sufran complicaciones inminentes, como ulceración cutánea, sangrado, ulceración tumoral y dolor.⁴⁴⁹ Generalmente, dicha cirugía debe realizarse solo si puede obtenerse la eliminación local completa del tumor y si otras localizaciones de la enfermedad no son potencialmente mortales de manera inmediata. Otra alternativa es valorar la radioterapia como opción respecto a la cirugía. A menudo, dicha cirugía exige la colaboración entre el cirujano de la mama y el cirujano reconstructivo para conseguir un control del cáncer y un cierre de la herida óptimos.

Los estudios retrospectivos sugieren un posible efecto beneficioso en la supervivencia con la escisión completa del tumor en la mama en pacientes seleccionadas con cáncer de mama metastásico.⁴⁵⁰⁻⁴⁵³ Existen sesgos de selección sustanciales en todos estos estudios y es probable que sesguen los resultados del estudio.^{454,455}

En dos estudios prospectivos aleatorizados se evaluó si la cirugía del tumor primario de la mama es necesaria o no para las mujeres diagnosticadas de

cáncer de mama metastásico/en estadio IV.^{456,457} En el primer ensayo prospectivo, a mujeres (n = 350) con cáncer de mama metastásico de novo que alcanzaron una respuesta parcial o completa a la quimioterapia basada en antraciclinas se les asignó aleatoriamente a cirugía del tumor primario más radioterapia adyuvante frente a ningún tratamiento locorregional.⁴⁵⁶ No hubo diferencia en la supervivencia global (SG) entre el grupo que recibió cirugía y el grupo que no (19,2 frente a 20,5 meses, cociente de riesgo [CR] 1,04, IC del 95 % 0,81-1,34).⁴⁵⁶ En otro estudio de registro prospectivo multicéntrico separado, a mujeres que respondieron a terapia sistémica de primera línea se les asignó aleatoriamente a manejo del tumor primario mediante cirugía o sin cirugía.⁴⁵⁸ Los datos preliminares no mostraron diferencia en la SG entre los dos grupos.⁴⁵⁸

Sin embargo, en otro ensayo de la Turkish Federation, MF07-01 de mujeres (n=274) con cáncer de mama metastásico de novo aleatorizadas a tratamiento local (mastectomía o CCM con radioterapia) seguido por terapia sistémica frente a terapia sistémica exclusivamente, se observó un efecto beneficioso de la cirugía.⁴⁵⁹ Aunque no se observó diferencia en la supervivencia a los 36 meses, a los 40 meses, las pacientes tratadas con manejo local mostraron una mejora de la supervivencia con el tratamiento locorregional (46,4 % frente a 26,4 %; CR 0,66, IC del 95 %, 0,49-0,88).⁴⁵⁹ El diseño de este ensayo es diferente del de los anteriores, siendo los primeros dos estudios prospectivos descritos antes en el que las pacientes solo fueron incluidas si habían experimentado una respuesta a la terapia sistémica. En segundo lugar, la aleatorización en el ensayo turco no estaba equilibrada. Las pacientes que se sometieron a cirugía tenían menores tasas de enfermedad triple negativa (7 % frente a 17 %), metástasis viscerales (29 % frente a 45 %) y muchas tenían exclusivamente metástasis óseas solitarias (33 % frente a 20 %).⁴⁵⁹ En un análisis de subgrupos no planificado, las pacientes que parecían obtener el mayor efecto beneficioso en la SG con el tratamiento local fueron las que tenían enfermedad RH positiva, (CR 0,63; IC del 95 % 0,44-0,89; P = 0,008); enfermedad HER2 negativa (CR 0,64; IC del 95 % 0,45-0,91; P = 0,01); las menores de 55 años CR 0,57; IC del 95 % 0,38-0,86; P = 0,007 y las que tenían metástasis óseas solitarias (CR 0,47; IC del 95 % 0,23-0,98; P = 0,04).⁴⁵⁹



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

El grupo de expertos reconoce la necesidad de más datos de ensayos clínicos aleatorizados que abordarán los riesgos y los beneficios de la terapia local en pacientes con enfermedad en estadio IV mientras se eliminan los sesgos de selección. Aunque los datos disponibles no respaldan valorar de forma generalizada la terapia local con cirugía y/o RT, esto podría ser razonable en pacientes seleccionadas que respondan a la terapia sistémica inicial. En estas situaciones clínicas, se anima a la participación de la paciente en la decisión.

Estratificación de las directrices sobre la terapia sistémica para enfermedad en estadio IV/recidivante

El tratamiento sistémico de la recidiva del cáncer de mama o de la enfermedad en estadio IV prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida (CdV), pero no es curativo. Por tanto, se prefieren tratamientos asociados a toxicidad mínima. Así pues, se prefiere el uso de terapias endocrinas mínimamente tóxicas al uso de terapia citotóxica siempre que sea razonable.⁴⁶⁰ Se incluye orientación para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales en [NCCN Guidelines para cáncer del sistema nervioso central](#).

Las pacientes con cáncer de mama recidivante o en estadio IV en el momento del diagnóstico se estratifican inicialmente de acuerdo con la presencia o ausencia de metástasis óseas. Estos dos subgrupos de pacientes (con y sin metástasis óseas) se ratifican después a su vez por el estado de los RH y HER2.

Terapia para las metástasis óseas

Las complicaciones de las metástasis óseas incluyen dolor, disminución del estado funcional y disminución de la CdV, así como acontecimientos relacionados con el esqueleto (ARE), que se definen como la necesidad de radioterapia o cirugía en el hueso, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal e hipercalcemia de la neoplasia.

El grupo de expertos de NCCN recomienda tratamiento con un agente modificador del hueso como el ácido zoledrónico, pamidronato o denosumab (categoría 1) además de la quimioterapia o la terapia endocrina si hay metástasis óseas y la supervivencia esperada es ≥ 3 meses. Las pacientes deben someterse a una revisión dental preventiva antes de iniciar esta terapia. Los bisfosfonatos y

denosumab se asocian a un riesgo de desarrollo de osteonecrosis de la mandíbula (ONM). La salud dental basal mala o los procedimientos dentales durante el tratamiento son factores de riesgo conocidos de ONM. Así pues, se recomienda un examen dental de odontología preventiva antes del tratamiento con bisfosfonatos intravenosos o denosumab, y deben evitarse los procedimientos dentales invasivos de la encía o el hueso durante el tratamiento si es posible. Otros factores de riesgo para el desarrollo de ONM son la administración de quimioterapia o corticosteroides y la mala higiene oral con enfermedad periodontal y abscesos dentales.⁴⁶¹

Bisfosfonatos

Existen amplios datos de ensayos aleatorizados en apoyo del uso de bisfosfonatos en pacientes con enfermedad metastásica al hueso. Los datos de ensayos clínicos aleatorizados incluyen el uso de ácido zoledrónico y pamidronato en Estados Unidos, y de ibandronato y clodronato en países europeos.⁴⁶²⁻⁴⁶⁹ En la enfermedad ósea metastásica, el tratamiento con bisfosfonatos se asocia a menos ARE, menos fracturas patológicas y menor necesidad de radioterapia y cirugía para tratar el dolor óseo.

El uso de bisfosfonatos en la enfermedad metastásica es una medida de cuidados paliativos. No se ha observado ningún impacto en la SG en pacientes tratadas con bisfosfonatos.

Los datos indican que el ácido zoledrónico y el pamidronato pueden administrarse en una pauta de 3 a 4 semanas juntamente con la terapia antineoplásica (es decir, terapia endocrina, quimioterapia, terapia biológica) o cada 12 semanas. En tres ensayos aleatorizados se ha comparado el ácido zoledrónico administrado cada 4 semanas frente a cada 12 semanas.⁴⁷⁰⁻⁴⁷² Los datos de estos ensayos muestran que en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas, el ácido zoledrónico administrado una vez cada 12 semanas frente a una vez cada cuatro semanas no compromete la eficacia y tiene tasas similares de ARE.^{470,471,473} En el ensayo ZOOM,⁴⁷⁰ la tasa de morbilidades esqueléticas fue de 0,22 (IC del 95 %, 0,14 a 0,29) en las que recibieron ácido zoledrónico cada 4 semanas frente a 0,26 (IC del 95 %, 0,15 a 0,37) en las que recibieron ácido zoledrónico cada 12 semanas. En el ensayo CALGB 70604,⁴⁷¹ la



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

tasa de ARE en el grupo de cada 4 semanas fue del 29,5 % frente al 28,6 % en el grupo de cada 12 semanas. En el ensayo OPTIMIZE-2,⁴⁷² la tasa de ARE fue del 22 % en el grupo de cada 4 semanas y del 23,2 % en el grupo de cada 12 semanas.⁴⁷² El grupo de expertos de NCCN recomienda una pauta óptima de cada 12 semanas.

El uso de bisfosfonatos debe ir acompañado de suplementos de calcio y vitamina D con dosis diarias de calcio de 1200 a 1500 mg y de vitamina D₃ de 400 a 800 UI. Los agentes recomendados para su uso en Estados Unidos son pamidronato 90 mg por vía intravenosa a lo largo de 2 horas o ácido zoledrónico 4 mg por vía intravenosa a lo largo de 15 minutos. En los estudios originales se continuó el tratamiento hasta 24 meses; sin embargo, hay pocos datos de seguridad a largo plazo que indiquen que el tratamiento puede continuar pasado ese tiempo.^{465,467,474} El riesgo de toxicidad renal exige la vigilancia de la creatinina sérica antes de la administración de cada dosis y reducción o suspensión de la dosis si la función renal se ve reducida. Los resultados actuales de los ensayos clínicos respaldan el uso de bisfosfonatos hasta 2 años. Duraciones más largas del tratamiento con bisfosfonatos podrían aportar beneficios adicionales, pero esto todavía no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Denosumab

Las mujeres con cáncer de mama metastásico en el hueso que sean candidatas para terapia con bisfosfonatos pueden valorarse también para el tratamiento con denosumab. Esta recomendación se basa en los resultados de un único ensayo aleatorizado en el que se comparó denosumab con ácido zoledrónico.⁴⁷⁵ Se recomendó tomar suplementos de vitamina D y calcio a todas las pacientes del ensayo. Las pacientes del grupo experimental recibieron 120 mg de denosumab inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas más placebo intravenoso frente al grupo de control en el que las pacientes recibieron una infusión intravenosa de 4 mg de ácido zoledrónico cada 4 semanas y un placebo subcutáneo. En este ensayo, que tenía la no inferioridad como criterio de valoración principal, se demostró que denosumab retrasa significativamente el tiempo hasta el primer ARE en un 18 % en comparación con el ácido zoledrónico (CR, 0,82; IC del 95 %, 0,71-0,95; $P < 0,001$ para no inferioridad; $P = 0,01$ para superioridad) y tiempo hasta el primer y los siguientes ARE (cociente de la tasa, 0,77; IC del

95 %, 0,66-0,89; $P = 0,001$). No se observó diferencia en el tiempo hasta la progresión o SG.⁴⁷⁵ No se ha estudiado la administración de denosumab fuera de las pautas de cada 3-6 semanas.

Terapia sistémica para el cáncer de mama en estadio IV o recidivante metastásico RH positivo, HER2 negativo

Las mujeres con enfermedad en estadio IV o recidivante caracterizada por tumores que son RH positivos, HER2 negativos sin crisis viscerales, se tratan con terapia endocrina sola o terapia endocrina en combinación con agentes dirigidos.

Las mujeres cuya enfermedad progresa después de un año desde el final de la terapia endocrina adyuvante y las que presentan cáncer de mama en estadio IV/metastásico de novo son elegibles para terapias endocrinas de primera línea.

Muchas mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo se benefician del uso secuencial de terapias endocrinas en el momento de la progresión de la enfermedad. Por tanto, las mujeres con cánceres de mama que responden a una terapia endocrina bien con la reducción del tamaño del tumor o bien con estabilización de la enfermedad a largo plazo (beneficio clínico) deben recibir terapia endocrina adicional en el momento de la progresión de la enfermedad. Las que tengan progresión durante o en el plazo de 12 meses después de terminar la terapia endocrina adyuvante o las que tengan progresión con la terapia endocrina de primera línea para enfermedad metastásica son candidatas a terapia endocrina de segunda línea, ya sea en monoterapia o en combinación con un agente dirigido. La secuencia óptima de la terapia endocrina no está bien definida. La elección dependería de la tolerancia previa al tratamiento y de la preferencia de la paciente.

Muchos ensayos en pacientes con enfermedad RH positiva no han incluido a mujeres premenopáusicas. El grupo de expertos de NCCN recomienda que las mujeres con enfermedad RH positiva tengan una supresión/ablación ovárica adecuada y luego sean tratadas de la misma manera que las mujeres posmenopáusicas. El grupo de expertos de NCCN ha indicado las terapias endocrinas que se utilizarían en el contexto de primera línea frente a segunda línea y posteriores.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Terapia preferida de primera línea para el cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo

Inhibidor de la aromatasas en combinación con inhibidor de CDK 4/6: En mujeres posmenopáusicas o mujeres premenopáusicas que reciben ablación ovárica o supresión de la función ovárica con un agonista de la LHRH, las combinaciones de inhibidores de la aromatasas (IA) con inhibidores de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) ha demostrado mejora de la SLP en relación con un IA en monoterapia.

Se estudió palbociclib en combinación con letrozol en un estudio de fase III que incluyó a pacientes posmenopáusicas (n = 666) con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada.⁴⁷⁶ Se observó una mejora de la SLP (24,8 frente a 14,5 meses; cociente de riesgo [CR] 0,58, IC del 95 % 0,46-0,72) y de la tasa de respuestas objetivas (TRO; 42 frente a 35 por ciento) con la combinación de palbociclib y letrozol en comparación con letrozol solo.⁴⁷⁶ Los efectos adversos de grado 3 y 4 observados con la combinación de palbociclib y letrozol incluyeron neutropenia (66,5 % frente a 1,4 %), leucopenia (24,8 % frente a 0 %), anemia (5,4 % frente a 1,8 %) y cansancio (1,8 % frente a 0,5 %).⁴⁷⁶

Se estudió también ribociclib en combinación con letrozol como terapia de primera línea en un estudio de fase III de mujeres posmenopáusicas (n = 668) con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo recidivante/en estadio IV. Con una mediana de seguimiento de 26,4 meses, se observó una mejora de la SLP (25,3 frente a 16,0 meses; el CR para la progresión o la muerte fue 0,56, IC del 95 % 0,45-0,70) y una mejora de la TRO del 43 % frente al 29 % con ribociclib más letrozol en comparación con letrozol solo.⁴⁷⁷ Los acontecimientos adversos de grado 3 o 4 fueron más frecuentes con la combinación e incluyeron neutropenia (62 % frente a 1,2 %), leucopenia (21,3 % frente a 0,9 %) y anomalías en las pruebas de función hepática (10,2 % frente a 2,4 %).⁴⁷⁷

En el ensayo de fase III MONARCH se estudió la combinación de abemaciclib con un IA (letrozol o anastrozol) frente a IA en monoterapia como tratamiento de primera línea de mujeres con cáncer de mama avanzado RH positivo, HER2 negativo. La combinación de abemaciclib con el IA mejora la SLP, en

comparación con el IA solo (mediana no alcanzada frente a 14,7 meses, respectivamente; CR 0,54, IC del 95 % 0,41-0,72).⁴⁷⁸ La TRO fue mayor con la combinación en comparación con el IA en monoterapia (59 % frente a 44 %).⁴⁷⁸ Los acontecimientos adversos más frecuentes de grado 3 o superior con abemaciclib frente a placebo incluyeron diarrea (9,5 % frente a 1,2 %), neutropenia (21,1 % frente a 1,2 %), leucopenia (8 % frente a 0,6 %) y cansancio (2 % frente a 0 %).⁴⁷⁸

La mayoría de los ensayos que estudian inhibidores de CDK 4/6 con un IA han incluido fundamentalmente a mujeres posmenopáusicas y solo un pequeño subgrupo de mujeres premenopáusicas con supresión ovárica. Sin embargo, en el ensayo de fase III MONALEESA-7, 672 mujeres pre o perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH positivo, HER2 negativo, fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento de primera línea con ribociclib o placebo con goserelina más un IA no esteroideo o tamoxifeno.⁴⁷⁹ Se observó una mejora de la SLP con la adición de ribociclib (mediana de SLP, 24 frente a 13 meses; CR 0,55, IC del 95 % 0,4-0,69).⁴⁷⁹

A los 3,5 años, se notificó una mejora de la SG con ribociclib (70 % frente a 46 %; CR 0,71, IC del 95 % 0,54-0,95).⁴⁸⁰ Los acontecimientos adversos de grado 3 y 4 notificados en más del 10 % de los pacientes en cualquiera de los grupos incluyeron neutropenia (61 % frente a 4 %) y leucopenia (14 % frente a 1 %).⁴⁷⁹

De acuerdo con los datos anteriores, el grupo de expertos de NCCN ha incluido los IA en combinación con los inhibidores de CDK 4/6 como opción de primera línea de categoría 1 para mujeres posmenopáusicas y mujeres premenopáusicas con ablación/supresión ovárica con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo recidivante/en estadio IV.

Fulvestrant como agente único: Fulvestrant es un antagonista de los receptores de estrógenos (RE) y fue aprobado originalmente como inyección intramuscular mensual (250 mg al mes); en ensayos aleatorizados posteriores, se ha demostrado que una dosis más alta es más eficaz. En el contexto de primera línea, fulvestrant resultó ser tan eficaz como anastrozol en términos de TRO (36,0 % frente a 35,5 %; cociente de probabilidad, 1,02; IC del 95 %,



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

0,56-1,87).⁴⁸¹ Se observó una mejora del tiempo hasta la progresión con fulvestrant en comparación con anastrozol (la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 23,4 meses con fulvestrant frente a 13,1 meses con anastrozol; CR, 0,63; IC del 95 %, 0,39-1,00; $P = 0,0496$).⁴⁸² En este estudio se utilizó también una dosis de carga más alta de 500 mg cada 2 semanas durante 3 dosis y luego dosis de mantenimiento de 500 mg al mes.⁴⁸¹ Se observó que la mediana de SG fue más larga en el grupo de fulvestrant que en el grupo de anastrozol (54,1 meses frente a 48,4 meses; CR, 0,70; $P = 0,041$).⁴⁸³

En otro estudio aleatorizado de fase III en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH positivo, se comparó fulvestrant 500 mg cada 2 semanas durante 3 dosis seguido por 500 mg al mes frente a fulvestrant 250 mg al mes. La SLP fue superior con la pauta de fulvestrant 500 mg (CR, 0,80; IC del 95 %, 0,68-0,94; $P = 0,006$),⁴⁸⁴ lo que indica una mayor duración de la respuesta con la dosis más alta de fulvestrant. Los análisis finales demostraron un aumento de la mediana de SG (4,1 meses) y reducción del riesgo de muerte (19 %) con una dosis de 500 mg en comparación con 250 mg. La mediana de SG fue de 26,4 frente a 22,3 meses (CR, 0,81; IC del 95 %, 0,69-0,96; $P = 0,02$).⁴⁸⁵

Los resultados de otro ensayo de fase III (FALCON) de tratamiento de primera línea con fulvestrant en comparación con anastrozol en pacientes que nunca habían recibido terapia endocrina y con cáncer de mama metastásico RE-positivo, demostraron mejora de la SLP con fulvestrant (a la dosis más alta, 500 mg) respecto a anastrozol con una mediana de seguimiento de 25,0 meses (16,6 frente a 13,8 meses, RH para progresión o muerte 0,797, IC del 95 %, 0,637-0,999).⁴⁸⁶ Los resultados de CdV fueron similares entre los dos grupos, siendo los efectos adversos más frecuentes artralgias (17 % frente a 10 %) y sofocos (11 % frente a 10 %) con fulvestrant y anastrozol, respectivamente.⁴⁸⁶

Fulvestrant + inhibidor de CDK 4/6: En el ensayo de fase III MONALEESA-3, en pacientes ($n = 726$) con cáncer de mama avanzado RH-positivo que no habían recibido terapia endocrina previa o habían progresado con terapia previa, la combinación de ribociclib con fulvestrant mostró una mejora de la SLP respecto a fulvestrant solo (21 frente a 13 meses; CR 0,59, IC del 95 % 0,48-0,73).⁴⁸⁷ Los beneficios fueron coherentes en las pacientes con tratamiento endocrino previo.

En un análisis posterior, se observó una mejora significativa de la SG.⁴⁸⁸ A los 42 meses, la SG estimada era del 57,8 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 52,0 a 63,2) en el grupo de ribociclib y del 45,9 % (IC del 95 %, 36,9 a 54,5) en el grupo placebo.⁴⁸⁸

La comparación entre múltiples ensayos, incluidos los de contextos de segunda línea que estudian la combinación de fulvestrant con palbociclib o abemaciclib ha mostrado una mejora estadísticamente significativa de la SLP. De acuerdo con los resultados del ensayo Monaleesa-3 y los resultados de extrapolación del contexto de segunda línea, el grupo de expertos de NCCN ha incluido fulvestrant en combinación con inhibidores de CDK 4/6 como opción de primera línea de categoría 1 en mujeres posmenopáusicas y mujeres premenopáusicas con ablación/supresión ovárica y con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo recidivante/en estadio IV.

Fulvestrant + IA no esteroideos: Se ha notificado la combinación de dos agentes endocrinos como tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo metastásico en estudios que compararon anastrozol como agente único frente a anastrozol más fulvestrant.

En un estudio (FACT), la combinación de fulvestrant con anastrozol no fue superior a anastrozol como agente único (CR de tiempo hasta la progresión, 0,99; IC del 95 %, 0,81-1,20; $P = 0,91$).⁴⁸⁹ En un segundo ensayo de fase III (SoFEA), se estudió el efecto de fulvestrant solo o en combinación con anastrozol o exemestano en pacientes con cáncer de mama avanzado con resistencia adquirida a un IA no esteroideo.⁴⁹⁰ Se había administrado un IA como tratamiento adyuvante al 18 % de los pacientes durante una mediana de 27,9 meses y al 82 % de las pacientes con enfermedad localmente avanzada/metastásica durante una mediana de 19,3 meses. La mediana de SLP fue de 4,8 meses, 4,4 meses y 3,4 meses en las pacientes tratadas con fulvestrant solo, anastrozol más fulvestrant y fulvestrant más exemestano, respectivamente. No se observaron diferencias en la TRO, la tasa de beneficio clínico y la SG.

En el ensayo del Southwest Oncology Group (SWOG), S0226, la SLP (CR, 0,80; IC del 95 %, 0,68-0,94; P del orden logarítmico estratificado = 0,007) y la SG



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

(CR, 0,81; IC del 95 %, 0,65-1,00; *P* estratificado = 0,049) fueron superiores con la combinación de anastrozol más fulvestrant.⁴⁹¹ En un análisis de subgrupos en este ensayo, se sugirió que las pacientes sin tamoxifeno adyuvante previo experimentaron el mayor beneficio en SG con la terapia de combinación en comparación con la monoterapia (mediana, 52,2 meses frente a 40,3 meses, respectivamente; cociente de riesgo, 0,73; IC del 95 %, 0,58 a 0,92).⁴⁹²

Las razones de los resultados divergentes en los ensayos anteriores no están muy claras. Los tres ensayos comentados antes tenían poblaciones de pacientes ligeramente diferentes; hubo más casos de pacientes sin exposición previa a la terapia endocrina (con enfermedad metastásica en estadio IV de novo) en el ensayo SWOG S0226 en comparación con el ensayo FACT. El ensayo FACT incluyó una población más heterogénea de mujeres tanto premenopáusicas como posmenopáusicas con enfermedad localmente avanzada y metastásica. El ensayo SoFEA solo reclutó a pacientes con resistencia adquirida a tratamiento endocrino (que tuvieron progresión de la enfermedad mientras estaban recibiendo un inhibidor de la aromatasa). Se necesitan más estudios para confirmar los resultados del ensayo SWOG S0226.

El grupo de expertos de NCCN ha incluido un IA y fulvestrant como terapia de primera línea (categoría 1) en pacientes posmenopáusicas de acuerdo con los datos anteriores.

Monoterapia con agentes endocrinos: En mujeres posmenopáusicas, hay pruebas que respaldan el uso de un IA como terapia de primera línea para su enfermedad recidivante.^{493,494}

Ensayos prospectivos aleatorizados que han comparado directamente los IA han demostrado que todos los IA son iguales.⁴⁹⁵ Tamoxifeno es el MSRE utilizado con más frecuencia en mujeres premenopáusicas.⁴⁹⁶ En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado que la monoterapia con IA tiene un resultado superior en comparación con tamoxifeno, aunque las diferencias son modestas.⁴⁹⁷⁻⁵⁰¹ Un ensayo aleatorizado de fase III que comparó tamoxifeno con exemestano como terapia endocrina de primera línea para mujeres posmenopáusicas con cáncer de

mama metastásico no mostró diferencias significativas en la SLP o la SG entre los dos grupos.⁴⁹⁹

Recomendaciones de NCCN para la terapia de primera línea: En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo, recidivante/en estadio IV, las pautas preferidas de categoría 1 de NCCN incluyen un inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina (CDK) 4/6 con un inhibidor de la aromatasa (IA); fulvestrant con o sin un inhibidor de la CDK 4/6; fulvestrant con un IA no esteroideo. La pauta preferida de categoría 2A de NCCN incluye los IA no esteroideos (anastrozol, letrozol); un inhibidor de la aromatasa esteroideo (exemestano) y un modulador selectivo del receptor de estrógenos (tamoxifeno o toremifeno). En mujeres premenopáusicas, el tratamiento endocrino de primera línea incluye supresión/ablación ovárica y la terapia endocrina mencionada anteriormente para mujeres posmenopáusicas o, alternativamente, con un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE) solo.

Pautas preferidas para líneas de tratamiento segunda y posteriores en el cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo
Pautas con fulvestrant

Fulvestrant + inhibidores de la CDK 4/6: Puede ofrecerse fulvestrant en combinación con un inhibidor de la CDK 4/6 a pacientes que hayan experimentado progresión durante el tratamiento previo con IA con o sin una línea de quimioterapia previa (categoría 1), porque la SLP mejoró en comparación con fulvestrant solo en un ensayo de fase III (PALOMA-3).⁵⁰² El grupo de expertos de NCCN indica que el tratamiento debe limitarse a aquellas pacientes *sin* exposición previa a los inhibidores de la CDK 4/6

En el ensayo de fase III (PALOMA-3) se comparó la combinación de palbociclib y fulvestrant con fulvestrant en pacientes pre o posmenopáusicas, con cáncer de mama avanzado RH-positivo, HER2-negativo cuya enfermedad progresó con terapia endocrina previa. Las pacientes pre o perimenopáusicas también recibieron goserelina. La mediana de SLP fue de 9,5 meses para la combinación en comparación con 4,6 meses con fulvestrant (CR 0,46, *P* <0,000001).⁵⁰³ Los



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

acontecimientos adversos de grado 3/4 de palbociclib y fulvestrant se limitaron fundamentalmente a neutropenia (en el 65 % de las pacientes).

En el ensayo de fase III MONARCH 2, las pacientes que habían tenido progresión mientras recibían terapia endocrina fueron asignadas aleatoriamente a fulvestrant con o sin abemaciclib.⁵⁰⁴ Las que recibieron terapia de combinación experimentaron una mejora de la SLP en comparación con las que recibieron fulvestrant solo (16,4 frente a 9,3 meses; CR 0,55, IC del 95 % 0,45-0,68). La TRO fue mayor en las que recibieron abemaciclib y fulvestrant (48 % frente a 21 %).⁵⁰⁴ Además, se observó una mejora en la SG con abemaciclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant solo (46,7 frente a 37,3 meses; CR 0,757 IC del 95 % 0,606-0,945).⁵⁰⁵

De acuerdo con los datos anteriores que muestran que la adición de un inhibidor de la CDK 4/6 a fulvestrant en pacientes expuestas previamente a terapia endocrina aporta una mejora significativa en la mediana de SLP, el grupo de expertos de NCCN ha incluido fulvestrant en combinación con un inhibidor de la CDK 4/6 como opción de categoría 1 en mujeres posmenopáusicas y mujeres premenopáusicas con ablación/supresión ovárica con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo recidivante/en estadio IV. El grupo de expertos indica que si hay progresión de la enfermedad mientras se recibe terapia con inhibidores de la CDK4/6, hay datos limitados que respalden una línea de tratamiento adicional con otra pauta que contenga inhibidores de la CDK4/6.

Fulvestrant en monoterapia: Fulvestrant en monoterapia parece ser al menos tan eficaz como anastrozol en pacientes cuya enfermedad progresó con tamoxifeno previo.^{506,507} En un estudio aleatorizado de fase II se comparó anastrozol con fulvestrant en más de 200 pacientes con cáncer de mama avanzado.^{481,482} En el análisis inicial, fulvestrant fue tan eficaz como anastrozol en términos de TRO (36,0 % frente a 35,5 %; cociente de probabilidad, 1,02; IC del 95 %, 0,56-1,87; $P = 0,947$) en pacientes evaluables ($n = 89$ con fulvestrant y $n = 93$ con anastrozol).⁴⁸¹ Se observó una mejora del tiempo hasta la progresión con fulvestrant en comparación con anastrozol (la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 23,4 meses con fulvestrant frente a 13,1 meses con anastrozol; CR, 0,63; IC del 95 %, 0,39-1,00; $P = 0,0496$).⁴⁸² En este estudio se usó una

dosis de carga mayor, de 500 mg cada 2 semanas durante 3 dosis y luego 500 mg al mes.⁴⁸¹ Se observó que la mediana de SG fue más larga en el grupo de fulvestrant que en el grupo de anastrozol (54,1 meses frente a 48,4 meses; CR, 0,70; $P = 0,041$).⁴⁸³

En un estudio de fase II de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y progresión de la enfermedad después de tratamiento con inhibidores de la aromatasa se documentó una tasa de respuestas parciales del 14,3 % y otro 20,8 % de las pacientes alcanzaron enfermedad estable durante al menos 6 meses.⁵⁰⁸ Las tasas de beneficio clínico del exemestano frente al fulvestrant observadas en un ensayo de fase III de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH positivo que experimentaron progresión de la enfermedad con terapia previa con inhibidores de la aromatasa no esteroideos fueron comparables (32,2 % frente a 31,5 %; $P = 0,853$).⁵⁰⁹ En ese estudio, fulvestrant se administró con una dosis de carga de 500 mg seguida por dosis de 250 mg los días 14, 28 y después, mensualmente.⁵⁰⁹

Fulvestrant más alpelisib: En un ensayo aleatorizado de fase III de pacientes ($n = 572$) con cáncer de mama avanzado RH positivo y confirmación del estado de la subunidad alfa catalítica de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa (*PIK3CA*), todas las cuales habían recibido un IA previo por enfermedad local o avanzada. Las pacientes fueron incluidas en una cohorte con mutación de *PIK3CA* ($n = 341$) o en una cohorte sin mutación de *PIK3CA*, y cada cohorte fue aleatorizada para recibir fulvestrant más el inhibidor de la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K), alpelisib frente a fulvestrant más placebo. Las pacientes con mutación de *PIK3CA* que recibieron alpelisib mostraron mejora de la SLP en comparación con fulvestrant solo. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la SLP fue de 11,0 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 7,5 a 14,5) en el grupo de alpelisib en comparación con 5,7 meses (IC del 95 %, 3,7 a 7,4) en el grupo que recibió fulvestrant solo (CR para progresión o muerte, 0,65; IC del 95 %, 0,50 a 0,85; $P < 0,001$); en la cohorte sin tumores con mutación de *PIK3CA*, la CR fue de 0,85 (IC del 95 %, 0,58 a 1,25). En la población global, los acontecimientos adversos de grado 3 o 4 notificados con más frecuencia con alpelisib y fulvestrant frente a fulvestrant solo fueron hiperglucemia (36,6 % frente a 0,7 %); erupción



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

(9,9 % frente a 0,3 %) y diarrea (grado 3) (6,7 % frente a 0,3 %); no se notificó diarrea ni erupción cutánea de grado 4.⁵¹⁰

Everolimus más terapia endocrina: La resistencia a la terapia endocrina en mujeres con enfermedad RH positiva es frecuente. Un mecanismo de resistencia a la terapia endocrina es la activación de la vía de transducción de la señal de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

En un estudio aleatorizado de fase II, se estimó la eficacia de tamoxifeno solo frente a tamoxifeno combinado con everolimus, un inhibidor oral de mTOR, en mujeres con cáncer de mama metastásico RH positivo, HER2 negativo tratado previamente con un inhibidor de la aromatasa.⁵¹¹ Después de una mediana de seguimiento de 13 meses, un análisis de intención de tratar demostró que el beneficio clínico fue del 42,1 % (IC del 95 %, 29,1-55,9) con tamoxifeno solo y del 61,1 % (IC del 95 %, 46,9-74,1) con tamoxifeno más everolimus. Se observó una mejora de la mediana del tiempo hasta la progresión cuando se combinó everolimus con tamoxifeno en comparación con tamoxifeno solo. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 4,5 meses (IC del 95 %, 3,7-8,7) con tamoxifeno solo frente a 8,5 meses (IC del 95 %, 6,01-13,9) con everolimus y tamoxifeno.⁵¹¹

Se ha publicado un ensayo de fase III en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH positivo sin terapia endocrina previa para enfermedad avanzada, en el que se aleatorizó a las pacientes a letrozol con o sin el inhibidor de mTOR temsirolimus.⁵¹² En este estudio, la SLP no fue diferente entre los grupos de tratamiento (CR, 0,89; IC del 95 %, 0,75-1,05; *P* de orden logarítmico = 0,18).

Los resultados de este ensayo difieren de los del ensayo BOLERO-2 (descrito a continuación). Las razones de las diferencias en los resultados de estos dos estudios aleatorizados de fase III^{512,513} son inciertas, pero podrían estar relacionadas con los aspectos de la selección de pacientes y la extensión de la terapia endocrina previa.

En un estudio de fase III (BOLERO-2) se aleatorizó a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH-positivo que habían tenido progresión o

recidiva durante el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo, a exemestano con o sin el inhibidor de mTOR everolimus.⁵¹⁴ Los resultados finales notificados después de una mediana de seguimiento de 18 meses muestran que la mediana de SLP (según revisión central) siguió siendo significativamente más larga con everolimus más exemestano frente a placebo más exemestano a los 11,0 frente a 4,1 meses, respectivamente; (CR, 0,38; IC del 95 %, 0,31-0,48; *P* < 0,0001).⁵¹³ Los acontecimientos adversos (de todos los grados) que se produjeron con más frecuencia en las pacientes que recibieron everolimus fueron estomatitis, infecciones, erupción cutánea, neumonitis e hiperglucemia.^{513,514} El análisis de la seguridad y eficacia en las pacientes ancianas incluidas en este ensayo demostró que las pacientes ancianas tratadas con una pauta que incluía everolimus tuvieron incidencias similares de estos acontecimientos adversos, pero las pacientes más jóvenes tuvieron más muertes durante el tratamiento.⁵¹⁵ De acuerdo con las pruebas del ensayo BOLERO-2, el grupo de expertos de NCCN ha incluido everolimus más exemestano como opción para mujeres que cumplan los criterios de inclusión del estudio BOLERO-2. También se han incluido como opciones tamoxifeno o fulvestrant en combinación con everolimus. El grupo de expertos de NCCN también indica que si hay progresión de la enfermedad mientras se recibe una pauta con everolimus, no hay datos que respalden una línea de tratamiento adicional con otra pauta con everolimus.

Inhibidores de la aromatasa: Los inhibidores de la aromatasa en monoterapia son opciones como terapia de línea posterior. Los tres IA (anastrozol, letrozol y exemestano) han mostrado eficacia similar en el contexto de segunda línea.^{495,516,517} La monoterapia con IA podría ser útil en pacientes que deseen tratamiento con un único agente, si no han recibido un IA como tratamiento de primera línea o en pacientes que podrían no ser adecuadas para terapia de combinación. Las pacientes que han recibido un IA no esteroideo previo podrían beneficiarse de un IA esteroideo como línea de tratamiento posterior y viceversa.

Modulador selectivo de los receptores de estrógenos: Un análisis de dos estudios aleatorizados del tratamiento de primera línea con anastrozol seguido por tamoxifeno en segunda línea y viceversa demostró que el tamoxifeno es eficaz como opción de segunda línea.⁵¹⁸



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Recomendaciones de NCCN para la segunda línea: En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo, recidivante/en estadio IV, las opciones disponibles preferidas incluyen fulvestrant con un inhibidor de la CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) (categoría 1) o en las que tienen mutaciones tumorales de *PIK3CA*, fulvestrant con alpelisib, everolimus bien con un IA, tamoxifeno o fulvestrant; monoterapia con fulvestrant, IA no esteroideo o esteroideo o MSRE. Con frecuencia se detectan mutaciones activadoras del receptor de estrógenos 1 (RE1) en pacientes con exposición previa a IA. Los tumores con estas mutaciones son generalmente resistentes tanto a los IA como al tamoxifeno. Determinados tumores con estas mutaciones conservan la sensibilidad al fulvestrant. Todas pueden beneficiarse de la adición a fulvestrant de uno de los siguientes: un inhibidor de la CDK 4/6, un inhibidor de mTOR o alpelisib si el tumor tiene mutación de *PIK3CA*.

Pautas útiles en determinadas circunstancias para la terapia del cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo

El acetato de megestrol,^{493,519-521} el estradiol,⁵²² los andrógenos como la fluoximesterona y abemaciclib como agente único se han enumerado como opciones útiles en determinadas circunstancias.

En el ensayo de fase II MONARCH 1, se evaluó la actividad de abemaciclib como agente único en pacientes (n = 132) con cáncer de mama metastásico RH-positivo, HER2-negativo refractario que habían tenido progresión con terapia endocrina y ya habían recibido múltiples terapias sistémicas (promedio de tres pautas sistémicas previas).⁵²³ El 90 % de las pacientes tenían enfermedad visceral y el 50,8 % tenían más de tres localizaciones de metástasis.⁵²³ Abemaciclib como agente único indujo respuesta parcial en 26 (19,7 %) y demostró una TRO del 19,7 % (IC del 95 %: 13,3-27,5).⁵²³ La mediana de SLP fue de 6 meses (IC del 95 %: 4,2-7,5). En el análisis final, a los 18 meses, la mediana de SG fue de 22,3 meses (IC del 95 %: 17,7–no alcanzada).⁵²³ La diarrea fue el acontecimiento adverso más frecuente, notificado en el 90,2 % de las pacientes. Otros acontecimientos adversos frecuentes fueron cansancio (65,2 %), náuseas (64,4 %) y disminución del apetito (45,5 %). Se produjo neutropenia de grado 3 y 4 en el 26,9 % de las pacientes.⁵²³ El grupo de expertos de NCCN ha incluido abemaciclib como opción para las pacientes con progresión

de la enfermedad con terapia endocrina previa y quimioterapia previa en el contexto metastásico.

Terapia sistémica para el cáncer de mama en estadio IV o recidivante metastásico RH negativo, HER2 positivo

En pacientes con cáncer de mama recidivante/en estadio IV HER2 positivo, RH negativo, la estrategia de tratamiento es terapia dirigida a HER2 en combinación con quimioterapia sistémica. El grupo de expertos de NCCN indica que un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de trastuzumab. Del mismo modo, trastuzumab y una inyección de hialuronidasa-oysk para uso subcutáneo pueden sustituir al trastuzumab. Esta opción subcutánea tiene diferente posología y diferentes instrucciones de administración en comparación con el trastuzumab intravenoso. Se incluyen también dosis y calendarios de las pautas representativas para uso en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo en NCCN Guidelines.

A las pacientes que tengan progresión con una terapia dirigida a HER2 se les debe ofrecer tratamiento posterior adicional con una terapia dirigida a HER2, porque es beneficiosa para continuar la supresión de la vía HER2. La elección de la terapia dirigida a HER2 dependerá de la terapia administrada previamente, del intervalo libre de recidiva y de la preferencia de las pacientes y del acceso.

La secuencia óptima de terapias disponibles dirigidas a HER2 y la duración óptima de la terapia dirigida a HER2 en la enfermedad recidivante/en estadio IV se desconocen actualmente. El grupo de expertos de NCCN recomienda continuar la terapia dirigida al HER2 hasta alcanzar una progresión/toxicidad inaceptable.

Pautas preferidas para el cáncer de mama en estadio IV/recidivante HER2 positivo

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase III (CLEOPATRA) se compararon la eficacia y la seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel frente a trastuzumab y docetaxel como tratamiento de primera línea en 808 mujeres (n = 808) con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.⁵²⁴ Este ensayo incluyó a pacientes (alrededor del 10 %) que habían

NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

recibido previamente trastuzumab en el contexto adyuvante o neoadyuvante. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, la adición de pertuzumab a docetaxel más trastuzumab condujo a una mejora de la SLP en comparación con placebo (mediana, 18,5 frente a 12,4 meses; cociente de riesgo [CR] 0,62, IC del 95 % 0,51-0,75, $P < 0,001$).⁵²⁴ Con una mediana de seguimiento de 30 meses, los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SG a favor de la pauta con pertuzumab, con una reducción del 34 % del riesgo de muerte (CR, 0,66; IC del 95 %, 0,52-0,84; $P = 0,0008$).³⁸⁸ Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el grupo de pertuzumab en comparación con el grupo control fueron diarrea (67 % frente a 46 %), erupción (34 % frente a 24 %), inflamación de las mucosas (27 % frente a 20 %), neutropenia febril (14 % frente a 8 %), y sequedad de piel (10 % frente a 4 %). El edema periférico y el estreñimiento fueron mayores en el grupo control.⁵²⁴ Se notificaron acontecimientos adversos cardíacos o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una frecuencia ligeramente mayor en el grupo control.⁵²⁵ La CdV relacionada con la salud no fue diferente en los dos grupos de tratamiento.⁵²⁶ En el estudio PERUSE, pacientes ($n = 1436$) con cáncer de mama avanzado HER2 positivo y sin terapia sistémica previa (excepto terapia endocrina) recibieron docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel con trastuzumab y pertuzumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los resultados preliminares después de una mediana de seguimiento de 52 meses muestran que la mediana de SLP fue comparable entre docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel (la mediana de SLP notificada fue de 19,6, 23,0 y 18,1 meses con docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel, respectivamente).⁵²⁷ En comparación con la terapia que contenía docetaxel, la terapia con paclitaxel se asoció a más neuropatía (31 % frente a 16 %), pero menos neutropenia febril (1 % frente a 11 %) y mucositis (14 % frente a 25 %).

En los ensayos de fase II se ha observado también actividad y tolerabilidad para pertuzumab, pertuzumab con trastuzumab y para otras pautas que combinan pertuzumab y trastuzumab junto con otros agentes citotóxicos activos (es decir, paclitaxel, vinorelbina).^{528,529,530} No se han notificado ensayos de fase III de pertuzumab más quimioterapia sin trastuzumab.

El grupo de expertos de NCCN recomienda pertuzumab más trastuzumab en combinación con un taxano como opción preferida para el tratamiento de primera

línea de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Pertuzumab más trastuzumab en combinación con docetaxel es una opción de categoría 1 de NCCN y en combinación con paclitaxel es una recomendación de categoría 2A de NCCN.

Otras pautas para el cáncer de mama en estadio IV/recidivante HER2 positivo

Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1): T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco que vincula de forma estable la propiedad de dirigirse contra HER2 de trastuzumab con la actividad citotóxica del agente inhibidor de los microtúbulos DM1 (derivado de la maitansina).

En un ensayo de fase III (MARIANNE), 1.095 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico fueron aleatorizadas a tratamiento de primera línea con T-DM1 con o sin pertuzumab o trastuzumab más un taxano. Los criterios de valoración principales fueron la seguridad y la SLP evaluadas mediante una revisión independiente. Se observó que la SLP con T-DM1 con pertuzumab no era inferior a trastuzumab y un taxano (15,2 y 13,7 meses, respectivamente; CR, 0,87; IC del 97,5 %, 0,69-1,08; $P = 0,14$).⁵³¹ La SLP con T-DM1 solo no fue inferior a trastuzumab más un taxano (14,1 y 13,7, respectivamente; CR, 0,91; IC del 97,5 %, 0,73-1,13; $P = 0,31$).⁵³¹ La incidencia de acontecimientos adversos de grado 3-5 fue del 54,1 %, 45,4 % y 46,2 % en el grupo de trastuzumab más un taxano, el grupo de T-DM1 y el grupo de T-DM1 más pertuzumab, respectivamente. La CdV relacionada con la salud se mantuvo durante más tiempo con una mediana de 7,7 meses con T-DM1 (CR, 0,70; IC del 95 %, 0,57-0,86) y una mediana de 9 meses con T-DM1 más pertuzumab (CR, 0,68; IC del 95 %, 0,55-0,84) en comparación con una mediana de 3,9 meses con trastuzumab y un taxano.⁵³¹

De acuerdo con los datos del ensayo MARIANNE que demuestran que T-DM1 y T-DM1 con pertuzumab no son inferiores, con mejor CdV en comparación con trastuzumab más taxano y posiblemente mejor tolerados en algunas pacientes,⁵³¹ el grupo de expertos de NCCN incluyó T-DM1 como opción para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Sin embargo, pertuzumab, trastuzumab y un taxano siguen siendo la pauta preferida de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

primera línea para la enfermedad metastásica HER2-positiva de acuerdo con los datos que demuestran la mejora de la SG en comparación con trastuzumab y un taxano. Debe valorarse TDM-1 como terapia de primera línea solo en las pacientes que no sean adecuadas para el tratamiento preferido.

Trastuzumab en primera línea en combinación con quimioterapia seleccionada⁵³² son opciones adicionales para las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Los ensayos aleatorizados demuestran el efecto beneficioso de la adición de trastuzumab a otros agentes, incluidos paclitaxel, con o sin carboplatino,⁵³²⁻⁵³⁵ docetaxel⁵³³ y vinorelbina,⁵³³ en pacientes con enfermedad metastásica HER2 positiva. Además, la combinación de trastuzumab y capecitabina ha demostrado también eficacia como pauta con trastuzumab de primera línea en este contexto.^{536,537} El grupo de expertos de NCCN cree que la frecuencia del 27 % de disfunción cardíaca significativa en las pacientes tratadas con la combinación de trastuzumab y quimioterapia con doxorubicina/ciclofosfamida en el contexto metastásico es demasiado alta para el uso de esta combinación fuera de los límites de un ensayo clínico prospectivo.^{532,537,538}

En las pacientes con progresión de la enfermedad con pautas de primera línea con trastuzumab, el grupo de expertos de NCCN recomienda la continuación del bloqueo de HER2. Esta recomendación se aplica también a las pacientes que son diagnosticadas de enfermedad metastásica HER2 positiva después de la exposición previa a trastuzumab en el contexto adyuvante. Varios ensayos han demostrado el efecto beneficioso de la continuación de la terapia con trastuzumab después de la progresión de la enfermedad con una pauta que incluyera trastuzumab.⁵³⁹⁻⁵⁴¹ Sin embargo, se desconoce la duración óptima del tratamiento con trastuzumab en pacientes con control a largo plazo de la enfermedad.

Pertuzumab es activo en pacientes pasado este contexto de primera línea. Los resultados de un estudio de fase II, multicéntrico, abierto, de grupo único (n = 66) demuestran que la combinación de pertuzumab y trastuzumab es activa y se tolera bien en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que ha tenido progresión con terapia previa con trastuzumab.⁵⁴² El ensayo registró una

tasa de respuestas objetivas del 24,2 % (16 pacientes de 66). La mediana del tiempo de SLP observada con la combinación de pertuzumab y trastuzumab fue de 15,5 meses (intervalo, 0,9-17,0 meses; IC del 80 %, 18-31 meses).⁵⁴² La mediana de duración de la respuesta notificada con la combinación fue de 5,8 meses (intervalo, 2,9-15,3 meses).⁵⁴²

Para determinar si el beneficio clínico observado en el estudio procedía de pertuzumab solo o era consecuencia del efecto combinado de pertuzumab y trastuzumab, una cohorte de pacientes (n = 29) cuya enfermedad progresó durante la terapia previa basada en trastuzumab recibió pertuzumab en monoterapia hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. De estas, las pacientes con progresión de la enfermedad (n = 17) siguieron recibiendo pertuzumab con la adición de trastuzumab. En las 29 pacientes que recibieron pertuzumab en monoterapia, la tasa de respuestas objetivas y la tasa de beneficio clínico notificadas fueron del 3,4 % y del 10,3 %, respectivamente, mientras que en las pacientes que recibieron bloqueo doble después de la progresión con pertuzumab, la tasa de respuestas objetivas y la tasa de beneficio clínico fueron del 17,6 % y del 41,2 %, respectivamente.⁵⁴³

De acuerdo con el grupo de expertos de NCCN, en pacientes con progresión de la enfermedad después del tratamiento con terapia basada en trastuzumab sin pertuzumab, podría valorarse una línea de tratamiento que contenga tanto trastuzumab como pertuzumab con o sin un agente citotóxico (como vinorelbina o taxano). Se necesitan más investigaciones para determinar la estrategia de secuenciación ideal para la terapia dirigida a HER2.

T-DM1 ha demostrado también actividad en el contexto de segunda línea. En un estudio de fase III, aleatorizado, internacional, multicéntrico, abierto (EMILIA) se evaluó la seguridad y la eficacia de T-DM1 en comparación con lapatinib más capecitabina en pacientes HER2 positivas con cáncer de mama localmente avanzado o cáncer de mama metastásico tratadas previamente con trastuzumab y un taxano.⁵⁴⁴ Los criterios de valoración principales de este estudio fueron la SLP, la SG y la seguridad. T-DM1 demostró una mejora estadísticamente significativa de los criterios de valoración principales de SLP y SG. La SLP (evaluada mediante revisión independiente) mejoró significativamente con T-DM1



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

con una mediana de SLP de 9,6 meses frente a 6,4 meses con lapatinib más capecitabina; el CR para la progresión o la muerte por cualquier causa fue de 0,65 (IC del 95 %, 0,55-0,77; $P < 0,001$). En el primer análisis intermedio, T-DM1 demostró también una mejora significativa de la SG. El CR estratificado para muerte por cualquier causa con T-DM1 frente a lapatinib más capecitabina fue de 0,62 (IC del 95 %, 0,48-0,81; $P = 0,0005$).⁵⁴⁴ Las tasas de acontecimientos adversos de grado 3 o 4 fueron mayores con lapatinib más capecitabina que con T-DM1 (57 % frente a 41 %). Las incidencias de trombocitopenia y elevación de los niveles de aminotransferasas séricas fueron mayores con T-DM1 (frecuencia > 25 %), mientras que las incidencias de diarrea, náuseas, vómitos y eritrodisestesia palmoplantar fueron mayores con lapatinib más capecitabina.⁵⁴⁴

En un estudio de fase II del grupo único, se evaluó fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, un anticuerpo frente a HER2 conjugado con un inhibidor de la topoisomerasa I, en pacientes adultas ($n = 184$) con cáncer de mama metastásico HER2 positivo documentado patológicamente que habían recibido múltiples tratamientos previos, incluido el tratamiento con T-DM1.⁵⁴⁵ Después de una mediana de duración del seguimiento de 11,1 meses (intervalo 0,7 a 19,9), la mediana de duración de la respuesta con fam-trastuzumab deruxtecan-nxki fue de 14,8 meses (IC del 95 %, 13,8 a 16,9) y la mediana de SLP fue de 16,4 meses (IC del 95 %, 12,7 a no alcanzada).⁵⁴⁵ Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia (de grado 3 o mayor) fueron disminución del recuento de neutrófilos (20,7 %), anemia (en el 8,7 %), náuseas (en el 7,6 %) y cansancio (6 %).⁵⁴⁵ Se registró enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en el 13,6 % de las pacientes (grado 1 o 2 - 10,9 %; grado 3 o 4 - 0,5 %; y grado 5 - 2,2 %). De acuerdo con este estudio y la aprobación de la FDA de EE. UU., el grupo de expertos de NCCN ha incluido este tratamiento como opción para la enfermedad metastásica HER-2 positiva, observando que está indicado en pacientes después de dos o más líneas de pautas de terapia dirigida a HER2 anteriores en el contexto metastásico y contraindicada en pacientes con antecedentes de EPI o EPI activa.

Lapatinib en combinación con capecitabina o trastuzumab son opciones en pacientes con enfermedad HER2 positiva después de la progresión con una pauta que contenga trastuzumab.

En un estudio de fase III se comparó lapatinib más capecitabina con capecitabina sola en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico refractario a trastuzumab en el contexto metastásico y con tratamiento previo con una antraciclina y un taxano ya sea en el contexto metastásico o adyuvante.⁵⁴⁶ El tiempo hasta la progresión aumentó en el grupo que recibió terapia de combinación en comparación con el grupo que recibió capecitabina en monoterapia (8,4 meses frente a 4,4 meses; CR, 0,49; IC del 95 %, 0,34-0,71; $P < 0,001$). A las pacientes que progresaron con monoterapia se les permitió cambiar al grupo de combinación. Esto condujo a una potencia insuficiente para detectar diferencias significativas en la SG; un análisis exploratorio donde mostró una tendencia hacia una ventaja en supervivencia con lapatinib más capecitabina.⁵⁴⁷ El análisis notificó una mediana de SG de 75,0 semanas en el grupo de combinación y de 64,7 semanas en el grupo de monoterapia (CR, 0,87; IC del 95 %, 0,71-1,08; $P = 0,210$).⁵⁴⁷

Los resultados de un ensayo de fase III en el que pacientes con cáncer de mama metastásico muy tratadas previamente y con progresión de la enfermedad con terapia con trastuzumab fueron aleatorizadas a trastuzumab más lapatinib o lapatinib en monoterapia indicaron que la SLP aumentó de 8,1 semanas a 12 semanas ($P = 0,008$) con la combinación.⁵⁴⁸ Los datos del análisis de SG demostraron que lapatinib más trastuzumab mejoraron la mediana de supervivencia en 4,5 meses, con una mediana de SG de 14 meses con la terapia de combinación y 9,5 meses con lapatinib solo (CR, 0,74; IC del 95 %, 0,57-0,97; $P = 0,026$).⁵⁴⁹ Esta mejora en el análisis de la SG incluyó a pacientes que fueron asignadas inicialmente a monoterapia y cambiaron para recibir terapia de combinación en el momento de la progresión.⁵⁴⁹ De acuerdo con la ausencia de datos, el grupo de expertos no recomienda la adición de quimioterapia a la combinación de trastuzumab y lapatinib.

En un ensayo de fase II, pacientes ($n = 49$) con enfermedad HER2 positiva y metástasis cerebrales (el 92 % recibieron cirugía y/o radioterapia en el SNC),⁵⁵⁰ fueron tratadas con capecitabina más neratinib, un inhibidor de la TKI pan-HER de segunda generación (irreversible) de los dominios de tirosina cinasa de EGFR, HER2 y HER4. Las pacientes fueron separadas de acuerdo con su tratamiento previo con lapatinib. La terapia de combinación condujo a una tasa



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

de respuestas objetivas en el SNC del 49 % (IC del 95 %, 32 % a 66 %), entre las pacientes que nunca habían recibido lapatinib y del 33 % (IC del 95 %, 10 % a 65 %) entre aquellas con tratamiento previo con lapatinib.⁵⁵⁰ La mediana de SLP y SG entre las pacientes que nunca habían recibido tratamiento previo con lapatinib fue de 5,5 y 13,3 meses, y fue de 3,1 y de 15,1 meses en las que habían recibido lapatinib previamente. Se produjo diarrea de grado 3 en el 29 % de las pacientes.⁵⁵⁰

En un ensayo prospectivo aleatorizado de fase III (NALA) se aleatorizó a las pacientes (n = 621) con tumores HER2 positivos a neratinib en combinación con capecitabina o lapatinib más capecitabina hasta la progresión de la enfermedad.⁵⁵¹ Todas las pacientes incluídas recibieron al menos dos líneas de tratamiento previo dirigido a HER2 en el contexto metastásico. Aproximadamente el 30 % habían recibido ≥3 líneas de tratamiento previo. Alrededor de un tercio de todas las pacientes habían recibido tratamiento previo con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1.

La TRO (32,8 % frente a 26,7 %; $P = 0,1201$), la tasa de beneficio clínico (44,5 % frente a 35,6 %; $P = 0,0328$) y la mediana de duración de la respuesta (8,5 frente a 5,6 meses) fueron en todos los casos a favor del grupo de neratinib. Precisaron intervención por las metástasis del SNC menos pacientes con neratinib. El riesgo de progresión se redujo en un 24 % en el grupo de neratinib (CR 0,76; IC del 95 % 0,63-0,93; $P = 0,0059$). Hubo una tendencia no significativa hacia la mejora de la supervivencia. Las tasas de SG a los 6 y 12 meses fueron del 90,2 % frente al 87,5 % con neratinib + capecitabina en comparación con tasas del 72,5 % frente al 66,7 % con lapatinib en combinación con capecitabina (CR = 0,88; IC del 95 % 0,72-1,07; $P = 0,2086$). La diarrea fue el efecto secundario más frecuente en el ensayo NALA en ambos grupos, pero se observó una mayor tasa en las pacientes del grupo de neratinib (diarrea de cualquier grado 83 % frente a 66 %; diarrea de grado 3/4, 24 % frente a 13 %).

De acuerdo con los resultados del ensayo NALA y la aprobación reciente por parte de la FDA, NCCN ha incluido neratinib más capecitabina como opción de categoría 2A en este contexto.

Terapia sistémica para el cáncer de mama recidivante o en estadio IV, RH positivo, HER2 positivo

Las mujeres con enfermedad en estadio IV o recidivante caracterizada por tumores que son RH positivo, HER2 positivo tienen la opción de recibir terapia dirigida a HER2 como componente de su plan de tratamiento. Las opciones incluyen tratamiento con una terapia dirigida a HER2 más quimioterapia o terapia endocrina sola o en combinación con terapia dirigida a HER2. La terapia endocrina sola o en combinación con terapia dirigida a HER2 es una estrategia menos tóxica en comparación con la terapia dirigida a HER2 combinada con la quimioterapia. Las mujeres premenopáusicas tratadas con terapia dirigida a HER2 y terapia endocrina deben recibir supresión o ablación ovárica.

Añadir trastuzumab o lapatinib a un IA ha demostrado una ventaja en SLP en comparación con un IA solo en mujeres posmenopáusicas con tumores en estadio IV o recidivantes RH positivo, HER2 positivo.

En el estudio TAnDEM, mujeres posmenopáusicas (n = 207) con tumores metastásicos RH positivos y HER2 positivos fueron aleatorizadas a recibir anastrozol solo o anastrozol más trastuzumab.⁵⁵² En comparación con anastrozol como agente único, se observó una mejora de la SLP con la terapia de combinación (4,8 frente a 2,4 meses; CR 0,63, IC del 95 % 0,47-0,84, $P = 0,0016$). La combinación se asoció a una mayor incidencia de toxicidades (de todos los grados) de cansancio (21 % frente a 9 %), diarrea (20 % frente a 8 %), vómitos (21 % frente a 4 %) y pirexia (18 % frente a 7 %); las toxicidades graves (de grado 3/4) fueron raras en ambos grupos de tratamiento.

En el ensayo de fase III eLEcTRA se estudió la eficacia y la seguridad de trastuzumab más letrozol en pacientes (n = 93) con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y RH positivo. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 3,3 meses con letrozol y de 14,1 meses con trastuzumab más letrozol. Los resultados son coherentes con el ensayo TAnDEM, sin embargo, debido a los menores números de pacientes incluídas en este ensayo, esto no fue estadísticamente significativo (CR, 0,67; IC del 95 %, 0,35 a 1,29; $P = 0,23$).⁵⁵³



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

En un estudio de fase III de pacientes posmenopáusicas (n = 219) con enfermedad HER2 positiva y RH positiva, el tratamiento de primera línea con lapatinib más letrozol redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con el tratamiento con letrozol solo (mediana de SLP, 8,2 meses frente a 3,0 meses; CR, 0,71, IC del 95 %, 0,53 a 0,96; $P = 0,019$).⁵⁵⁴ La combinación de letrozol más trastuzumab se asoció a una mayor tasa de toxicidades de grado 3 a 4, incluida diarrea (10 % frente a 1 %) y erupción (1 % frente a 0 %).⁵⁵⁴

En el estudio aleatorizado de fase II (PERTAIN), mujeres posmenopáusicas (n=258) fueron asignadas aleatoriamente a pertuzumab más trastuzumab y un IA (anastrozol o letrozol) en primera línea o trastuzumab más 1 IA. Hubo una mejoría de la SLP con la combinación de tres fármacos (18,9 frente a 15,8 meses; CR 0,65, IC del 95 % 0,48-0,89).⁵⁵⁵ Los acontecimientos adversos de grado 3 o mayores observados fueron más frecuentes con trastuzumab y pertuzumab frente a pertuzumab solo (50 % frente a 39 %). Hay que destacar que alrededor de la mitad de las mujeres recibieron terapia de inducción con un taxano durante 18 a 24 semanas antes del inicio de la terapia endocrina. De acuerdo con los resultados del ensayo PERTAIN,⁵⁵⁵ el grupo de expertos de NCCN indica que si el tratamiento se inició con quimioterapia y trastuzumab más pertuzumab y se detenía la quimioterapia, podía añadirse terapia endocrina a trastuzumab más pertuzumab.

En el ensayo ALTERNATIVE, mujeres posmenopáusicas (n = 355) con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, RH positivo fueron aleatorizadas a recibir lapatinib más trastuzumab más un IA, lapatinib más un IA o trastuzumab más IA sin quimioterapia.⁵⁵⁶ Todas las pacientes del ensayo recibieron trastuzumab previo y terapia endocrina previa, ya fuera en el contexto adyuvante o con enfermedad metastásica. Los IA en combinación con lapatinib más trastuzumab demostraron un aumento significativo de la SLP en comparación con trastuzumab sin lapatinib (11 frente a 5,7 meses; CR 0,62, IC del 95 % 0,45-0,88, $P = 0,0064$).⁵⁵⁶ Los acontecimientos adversos más frecuentes con la combinación en comparación con la monoterapia con trastuzumab o lapatinib fueron diarrea (69 %, 9 %, 51 %), erupción (36 %, 2 %, 28 %), náuseas (22 %, 9 %, 22 %) y paroniquia (30 %, 0, 15 %).

El grupo de expertos de NCCN ha incluido también otras combinaciones de terapias endocrinas disponibles como fulvestrant o tamoxifeno con trastuzumab como opciones para la enfermedad metastásica RH positiva y HER2 positiva. Esas opciones se valorarían fundamentalmente después de la terminación de la quimioterapia más terapia frente a HER2 o en algunas pacientes con enfermedad indolente o asintomática de acuerdo con la necesidad de continuar la terapia dirigida a HER2 para el control de la enfermedad. La selección de la terapia endocrina adecuada dependería de los agentes que la paciente haya recibido ya y/o con los que haya progresado.

Terapia sistémica para enfermedad recidivante o en estadio IV con mutaciones de BRCA1/2 en la línea germinal

Alrededor del 5 % de todas las pacientes con cáncer de mama son portadoras del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) en la línea germinal, y las tasas de estas mutaciones son mayores en las pacientes con enfermedad HER2 negativa.^{557,558}

Inhibidores de la PARP: En el ensayo de fase III OlympiAD se aleatorizó a las pacientes (n = 302) con cáncer de mama metastásico portadoras de mutaciones de BRCA en la línea germinal al inhibidor de la PARP olaparib (n = 205) o a la elección del médico (n = 97) de quimioterapia sin platino (capecitabina, eribulina o vinorelbina).⁵⁵⁹ Se observó una mejora de la SLP en las pacientes que recibieron olaparib en relación con las que recibieron quimioterapia [7,0 frente a 4,2 meses; CR: 0,58; IC del 95 %: 0,43-0,80; $P < 0,001$].⁵⁵⁹ El estudio incluyó todos los subtipos, enfermedad RH-positiva, HER2-negativa y positiva y triple negativo. Las mejoras de la SLP observadas con olaparib se vieron en todos los subtipos y fueron máximas en la población triple negativo. El seguimiento posterior no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los grupos de tratamiento y el estudio tampoco tenía potencia para evaluar la SG. La mediana de SG con olaparib en comparación con el tratamiento de elección del médico fue de 19,3 meses frente a 17,1 meses, respectivamente (CR 0,90, IC del 95 % 0,66-1,23; $P = 0,513$).⁵⁶⁰ La CdV fue significativamente mejor en el grupo de olaparib. Es interesante observar que las pacientes que no habían recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico alcanzaron una mediana



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

de SG 7,9 meses más larga con olaparib en comparación con el tratamiento de elección del médico.⁵⁶⁰

En el ensayo de fase III EMBRACA, pacientes con cáncer de mama avanzado portadoras de mutaciones de *BRCA* en la línea germinal y sin exposición anterior a un inhibidor de la PARP fueron aleatorizadas a talazoparib ($n = 287$) o a la elección del médico de quimioterapia con agente único ($n = 144$).⁵⁶¹ La mediana de SLP entre las pacientes del grupo de talazoparib fue mayor que en el grupo de control (8,6 meses [IC del 95 %, 7,2 a 9,3] frente a 5,6 meses [IC del 95 %, 4,2 a 6,7]; CR para progresión de la enfermedad o muerte, 0,54; IC del 95 %, 0,41 a 0,71; $P < 0,001$).⁵⁶¹

De acuerdo con los resultados de los ensayos de fase III anteriores, los dos inhibidores de la PARP aprobados por la FDA, olaparib y talazoparib, están incluidos como opciones preferidas de categoría 1 en las pacientes con mutaciones de *BRCA1/2* en la línea germinal. El grupo de expertos de NCCN recomienda evaluar las mutaciones de *BRCA1/2* en la línea germinal en todas las pacientes con cáncer de mama recidivante o metastásico para identificar a candidatas para terapia con inhibidores de la PARP. Aunque olaparib y talazoparib están indicados por la FDA en la enfermedad HER2 negativa, el grupo de expertos de NCCN respalda el uso en cualquier subtipo de cáncer de mama asociado a mutaciones de *BRCA1/2* en la línea germinal.

Platinos: En el ensayo de fase III TNT se compararon docetaxel con carboplatino en el contexto de primera línea en mujeres ($n=376$) con cáncer de mama triple negativo. En la población no seleccionada, carboplatino no fue más activo que docetaxel (TRO, 31,4 % frente a 34,0 %; $P = 0,66$).⁵⁶² Las pacientes con una mutación de *BRCA1/2* en la línea germinal tuvieron una respuesta significativamente mejor a carboplatino que a docetaxel (TRO, 68,0 % frente a 33,3 %, diferencia absoluta del 34,7 %, $P = 0,03$).⁵⁶² La SLP mejoró también con el tratamiento con carboplatino en pacientes con mutación de *BRCA1/2* en la línea germinal (mediana de SLP, 6,8 meses frente a 4,4 meses); no se observó diferencia en la SG. Sin embargo, las pacientes con mutación somática de *BRCA1/2* en el ADN del tumor no parecían obtener la misma ventaja.

En las pacientes con cáncer de mama triple negativo recidivante/en estadio IV y mutaciones de *BRCA1/2* en la línea germinal, el grupo de expertos de NCCN ha incluido los agentes con platino (cisplatino y carboplatino) como opciones de tratamiento preferidas. Se desconoce cómo actúan los inhibidores de PARP en comparación con los platinos en este contexto.

Terapia sistémica para enfermedad PD-L1–positiva, triple negativa, recidivante o en estadio IV

En un ensayo aleatorizado (IMpassion 130), pacientes ($n = 902$) con cáncer de mama triple negativo que no habían recibido tratamiento en el contexto metastásico fueron aleatorizadas al inhibidor del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), atezolizumab más paclitaxel unido a albúmina o placebo más paclitaxel unido a albúmina.⁵⁶³

Todas las pacientes incluidas en el ensayo tenían que haber terminado la quimioterapia previa (preoperatoria o adyuvante) al menos 12 meses antes de la aleatorización y no haber recibido ninguna quimioterapia en el contexto metastásico. Con una mediana de seguimiento de 12,9 meses, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SLP en las que recibieron atezolizumab más paclitaxel unido a albúmina respecto a las que recibieron placebo más paclitaxel unido a albúmina (7,2 frente a 5,5 meses; CR para progresión o muerte 0,80, IC del 95 % 0,69-0,92), y una tendencia no significativa hacia la mejora de la SG (21,3 frente a 17,6 meses; CR para muerte 0,84, IC del 95 % 0,69-1,02).⁵⁶³ Sin embargo, en un análisis de subgrupos planificado de las pacientes con tumores que expresaban PD-L1, el tratamiento con atezolizumab más paclitaxel unido a albúmina mostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP (7,5 frente a 5 meses; CR 0,62, IC del 95 % 0,49-0,78) y la SG (25 frente a 15,5 meses; CR 0,62, IC del 95 % 0,45-0,86).⁵⁶³ Se produjeron acontecimientos adversos de grado 3 o mayor en el 48,7 % de las pacientes que recibieron atezolizumab más paclitaxel unido a albúmina frente al 42,2 % de las que recibieron placebo más paclitaxel unido a albúmina. Se observó neuropatía de grado 3 o 4 con más frecuencia entre las que recibieron atezolizumab (5,5 % frente a 2,7 %). Hubo 3 muertes relacionadas con el tratamiento entre las pacientes que recibieron atezolizumab, lo que es coherente con otros estudios de inhibidores del punto de control. Los acontecimientos adversos condujeron a la



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

suspensión del tratamiento en el 16 % del grupo de atezolizumab frente al 8 % en el grupo control.⁵⁶³ La expresión positiva de PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes tumorales de un 1 % o más se ha asociado a un mejor resultado con el tratamiento con inhibidores de PD-L1.⁵⁶⁴ Un análisis posterior de seguimiento a los 18 meses confirmó los efectos beneficiosos en la SLP y la SG en las pacientes con tumores que expresaban PD-L1.⁵⁶⁵ Atezolizumab más paclitaxel unido a albúmina está incluido como opción preferida en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado con expresión de PD-L1 en ≥ 1 % de las células inmunitarias infiltrantes tumorales.

Quimioterapia sistémica para la enfermedad recidivante o en estadio IV

Las mujeres con tumores RH negativos no localizados en el hueso o las partes blandas exclusivamente o que se asocian a metástasis viscerales sintomáticas, independientemente del estado de RE o HER, o que tienen tumores RH positivos que son refractarios a la terapia endocrina, deben recibir quimioterapia sistémica.

Diversas pautas de quimioterapia se consideran adecuadas, como se indica en el algoritmo de tratamiento. La quimioterapia de combinación generalmente proporciona mayores tasas de respuestas objetivas y mayor tiempo hasta la progresión, en comparación con la quimioterapia con un agente único. Sin embargo, la quimioterapia de combinación se asocia a un aumento de la toxicidad y aporta pocos efectos beneficiosos en la supervivencia.⁵⁶⁶⁻⁵⁷⁰ Además, la administración de agentes únicos de forma secuencial disminuye la probabilidad de que sean necesarias reducciones de la dosis. Así pues, el grupo de expertos de NCCN no encuentra pruebas convincentes de que la quimioterapia de combinación sea superior a los agentes únicos secuenciales. Por tanto, la monoterapia secuencial es lo preferido y la quimioterapia de combinación es útil en pacientes con progresión clínica rápida o necesidad de control rápido de los síntomas y/o la enfermedad.

Habitualmente, las pautas de primera línea se administran hasta progresión o toxicidad inaceptable. Valorar lo que es toxicidad inaceptable y valorar no administrar más terapia citotóxica debe decidirse junto con la paciente. Los efectos adversos pueden precisar reducción de la dosis y suspensión de la quimioterapia antes de la progresión de la enfermedad.

El grupo de expertos de NCCN recomienda valorar el enfriamiento del cuero cabelludo para reducir la incidencia de alopecia inducida por la quimioterapia en las pacientes que reciban este tratamiento. Los datos sobre la eficacia del enfriamiento del cuero cabelludo proceden fundamentalmente del contexto adyuvante y también demuestran que los resultados podrían ser menos eficaces con pautas que contienen antraciclinas.⁵⁷¹⁻⁵⁷⁵

Un metaanálisis demostró un impacto favorable sobre las SG al prolongar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.⁵⁷⁶ En este análisis, los datos de cuatro estudios con 666 pacientes indicaron que la mediana de SG aumentó en un 23 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 9-38 %, $P = 0,01$) en las mujeres que recibieron quimioterapia en duraciones más largas frente a un número limitado de ciclos.⁵⁷⁶ En una revisión sistemática, las duraciones más largas de la quimioterapia demostraron un aumento marginal de la SG (CR 0,91, IC del 95 % 0,84-0,99) y una mejora significativa de la SLP (CR 0,66, IC del 95 % 0,6-0,72), en comparación con las duraciones más cortas.⁵⁷⁰

Un estudio más reciente de pacientes ($n = 420$) con cáncer de mama avanzado HER2 negativo demostró que el tratamiento intermitente de primera línea con paclitaxel más bevacizumab no fue inferior al tratamiento continuo. La mediana de SLP global para el tratamiento intermitente frente al continuo fue de 7,4 meses y 9,7 meses, respectivamente (CR de 1,17 [IC del 95 % 0,88-1,57]). La mediana de SG fue de 17,5 meses frente a 20,9 meses para el tratamiento intermitente frente al continuo, con un CR de 1,38 (IC del 95 % 1,00-1,91).⁵⁷⁷

Determinar la duración de la quimioterapia en una paciente individual típicamente depende de la eficacia y la tolerabilidad, así como de la toma de decisiones compartida entre el médico responsable y la paciente.

La mayoría de las pacientes serán candidatas para múltiples líneas de terapias sistémicas para la paliación. En cada reevaluación, los especialistas clínicos deben valorar el valor del tratamiento continuado, los riesgos y beneficios de una línea adicional de terapia sistémica, el estado funcional de la paciente y las preferencias de la paciente mediante un proceso compartido de toma de decisiones.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Pautas de quimioterapia preferidas para la enfermedad en estadio IV o recidivante metastásica

El grupo de expertos de NCCN ha clasificado los agentes de quimioterapia en tres categorías: preferidos, otros recomendados y útiles en determinadas circunstancias. La decisión de tratamiento debe individualizarse y debe tener en cuenta los tratamientos previos, las comorbilidades preexistentes, la naturaleza de la enfermedad, los perfiles de toxicidad, las preferencias de la paciente y, en algunos casos, el acceso a los agentes.

Entre los agentes únicos preferidos, el grupo de expertos de NCCN ha incluido a los taxanos (paclitaxel), a las antraciclinas (doxorubicina y doxorubicina liposomal), los antimetabolitos (capecitabina y gemcitabina), los inhibidores de los microtúbulos (eribulina y vinorelbina), los agentes de platino para pacientes con tumores triple negativo y las mutaciones de BRCA 1/2 en la línea germinal.

Paclitaxel puede administrarse semanalmente (80 mg/m²)⁵⁷⁸ o cada tres semanas (175 mg/m²).⁵⁷⁹ En un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados en el que se compararon pautas de taxanos semanales y cada tres semanas en el cáncer de mama avanzado, se demostró que, en comparación con el tratamiento cada tres semanas, la administración semanal de paclitaxel condujo a una mejora de la SG (CR 0,78, IC del 95 % 0,67-0,89).⁵⁸⁰

La doxorubicina (60 a 75 mg/m²) cada tres semanas o 20 mg/m² semanalmente ha mostrado una TRO entre 30 y 47 %.⁵⁸¹⁻⁵⁸⁴ Se ha demostrado que la doxorubicina liposómica (50 mg/m² cada 4 semanas) tiene una eficacia similar a la doxorubicina (60 mg/m² cada 3 semanas).⁵⁸⁵ También se ha demostrado que tiene eficacia en el contexto de segunda línea para pacientes con cáncer de mama metastásico.⁵⁸⁵ En comparación con la doxorubicina, la doxorubicina liposómica tiene una pauta posológica menos frecuente y menor riesgo de cardiotoxicidad, 7 % frente a 26 %, CR 3,16; IC del 95 % 1,58-6,31), menor tasa de náuseas (37 % frente a 53 %) y vómitos (19 % frente a 31 %), menores tasas de alopecia (20 % frente a 66 %) y neutropenia (4 % frente a 10 %).⁵⁸⁵ Sin embargo, en comparación con la doxorubicina, se asoció a una mayor tasa de eritrodisestesia palmoplantar (48 % frente a 2 %), estomatitis (22 % frente a 15 %) y mucositis (23 % frente a 13 %).⁵⁸⁵

El efecto beneficioso de la capecitabina como opción de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico se ha demostrado en múltiples ensayos de fase II. Los resultados de un estudio de pacientes (n = 126) tratadas con capecitabina mostraron una TRO del 28 %, una mediana de THP de 4,9 meses y una mediana de SG de 15,2 meses (IC del 95 %: 13,5-19,6 meses).⁵⁸⁶ En otro estudio, las mujeres (n = 95) fueron aleatorizadas a capecitabina o ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF).⁵⁸⁷ El tratamiento con capecitabina como agente único condujo a una mayor TRO en comparación con CMF (30 % frente a 16 %). La mediana de THP y SG fue similar en ambos grupos.⁵⁸⁷

La eribulina es un inhibidor de los microtúbulos no taxano que se utiliza para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han recibido al menos dos pautas de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el contexto adyuvante o metastásico. En un ensayo de fase III, pacientes (n = 762) con cáncer de mama metastásico fueron aleatorizadas en proporción 2:1 a eribulina o tratamiento de elección del médico. La SG mejoró en las mujeres asignadas a eribulina (mediana de 13,1 meses, IC del 95 % 11,8-14,3) en comparación con las que recibieron otros tratamientos (10,6 meses, 9,3-12,5;), una reducción del riesgo estadísticamente significativa del 19 % (CR 0,81, IC del 95 % 0,66-0,99; $P=0,041$).⁵⁸⁸

En un ensayo de fase 3 se comparó eribulina con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico y se demostró que ambos tratamientos eran similares con respecto a la SG y la SLP.⁵⁸⁹ La mediana de los tiempos de SLP con eribulina y capecitabina fue de 4,1 y 4,2 meses, respectivamente (CR, 1,08; IC del 95 %, 0,93 a 1,25; $P=0,30$) y la SG con eribulina frente a capecitabina fue de 15,9 meses frente a 14,5 meses; CR 0,88, IC del 95 % 0,77-1,00).⁵⁸⁹

Además de lo anterior, gemcitabina⁵⁹⁰ y vinorelbina son ambos activos como agentes únicos incluso en pacientes muy tratadas previamente con cáncer de mama metastásico.⁵⁹¹⁻⁵⁹³



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Entre otros agentes únicos recomendados, el grupo de expertos de NCCN ha incluido los taxanos (docetaxel,⁵⁹⁴ paclitaxel unido a albúmina⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁷), las antraciclinas (epirubicina⁵⁹⁸) y la ixabepilona⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹ como otras pautas recomendadas.

La ixabepilona como monoterapia se ha evaluado en varios ensayos de fase II de mujeres con cáncer de mama metastásico: en un contexto de primera línea en pacientes tratadas previamente con quimioterapia con antraciclinas⁵⁹⁹, en pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a los taxanos⁶⁰⁰; y en pacientes con cáncer de mama avanzado resistente a una antraciclina, un taxano y capecitabina.⁶⁰¹ En los ensayos de fase II, la tasa de respuestas objetivas, la mediana de duración de la respuesta y la mediana de duración de la SG fueron del 41,5 % (IC del 95 %, 29,4 %-54,4 %), 8,2 meses (IC del 95 %, 5,7-10,2 meses) y 22,0 meses (IC del 95 %, 15,6-27,0 meses) en el contexto de primera línea;⁵⁹⁹ 12 % (IC del 95 %, 4,7 %-26,5 %), 10,4 meses y 7,9 meses en las pacientes resistentes a taxanos,⁶⁰⁰ y 11,5 % (IC del 95 %, 6,3 %-18,9 %), 5,7 meses y 8,6 meses en las pacientes tratadas previamente con una antraciclina, un taxano y capecitabina.⁶⁰¹ En el estudio de Perez et al,⁶⁰¹ las toxicidades de grado 3/4 relacionadas con el tratamiento incluyeron neuropatía sensitiva periférica (14 %) y neutropenia (54 %).

El grupo de expertos de NCCN había incluido las pautas de quimioterapia de combinación como útiles en determinadas circunstancias. Las opciones de pautas de combinación incluyen doxorubicina/ciclofosfamida (AC),^{602,603} epirubicina/ciclofosfamida (EC)⁶⁰⁴; docetaxel y capecitabina;⁵⁶⁸ gemcitabina y paclitaxel (GT);⁶⁰⁵ ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo (CMF);⁶⁰⁶ gemcitabina/carboplatino;⁶⁰⁷⁻⁶⁰⁹ carboplatino con paclitaxel o paclitaxel unido a albúmina⁶¹⁰⁻⁶¹² y paclitaxel/bevacizumab.⁶¹³⁻⁶¹⁵

Para las pautas en doblete que se incluyen, los ensayos aleatorizados de fase III han mostrado que la TRO con el tratamiento de primera línea con AC va del 47 % al 54 % y la SG es de alrededor de 20 meses.^{602,603} Con EC en primera línea, un ensayo de fase III notificó la TRO de 55 %, la SLP es de 7,1 meses y la SG de 14 meses.⁶⁰⁴ Con capecitabina/docetaxel en primera línea, un ensayo de fase III notificó una TRO del 53 % y un tiempo hasta la progresión de 11 meses.⁶¹⁶ En el

contexto de segunda línea, en otro ensayo de fase III se comparó la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con capecitabina/docetaxel en pacientes tratadas previamente con antraciclinas y se demostró una eficacia significativamente superior en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (CR, 0,652; IC del 95 %, 0,545 a 0,780; $P = 0,0001$; mediana de 6,1 frente a 4,2 meses), SG (CR, 0,775; IC del 95 %, 0,634 a 0,947; $P = 0,0126$; mediana, 14,5 frente a 11,5 meses) y TRO (42 % frente a 30 %, $P = 0,006$) en comparación con docetaxel como agente único.⁵⁶⁸

Se ha demostrado que las pautas de quimioterapia de combinación que contienen un agente de platino o un taxano son eficaces en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo. En un estudio aleatorizado de fase II se comparó la adición de iniparib a gemcitabina/carboplatino frente a gemcitabina/carboplatino en pacientes con cáncer de mama triple negativo que no habían recibido más de dos quimioterapias previas. La TRO fue similar en ambos grupos 30,2 % (IC del 95 %, 24,6 a 35,8) con gemcitabina/carboplatino⁶⁰⁷ y la mediana de SG fue de 11,1 meses con gemcitabina/carboplatino [CR de 0,88 (IC del 95 %, 0,69 a 1,12)].⁶⁰⁷

En varios estudios de fase II se ha evaluado la eficacia de paclitaxel/carboplatino como primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico y se ha observado que la combinación es una opción terapéutica eficaz en este contexto.^{611,612} En el ensayo aleatorizado tnAcity, se evaluó la eficacia y la seguridad de paclitaxel unido a albúmina más carboplatino en primera línea, paclitaxel unido a albúmina más gemcitabina y gemcitabina más carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo.⁶¹⁰ Los resultados de este ensayo indicaron que la mediana de SLP fue significativamente más larga con paclitaxel unido a albúmina más carboplatino frente a paclitaxel unido a albúmina/ gemcitabina (8,3 frente a 5,5 meses; CR, 0,59 [IC del 95 %, 0,38-0,92]; $P = 0,02$) o gemcitabina/carboplatino (8,3 frente a 6,0 meses; CR, 0,58 [IC del 95 %, 0,37-0,90]; $P = 0,02$). La mediana de SG fue también más larga con paclitaxel unido a albúmina más carboplatino frente a paclitaxel unido a albúmina/ gemcitabina (16,8 frente a 12,1 meses; CR, 0,73 [IC del 95 %, 0,47-1,13]; $P = 0,16$) o gemcitabina/carboplatino (16,8 frente a



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

12,6 meses; CR, 0,80 [IC del 95 %, 0,52-1,22]; $P = 0,29$). La TRO fue del 73 %, el 39 % y el 44 %, respectivamente.⁶¹⁰

En una serie de ensayos se ha intentado definir el papel del bevacizumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. En el ensayo E2100 se aleatorizó a 722 mujeres con cáncer de mama recidivante o metastásico a quimioterapia de primera línea con paclitaxel con o sin bevacizumab.⁶¹³ En este ensayo se documentó una SLP superior (11,8 meses frente a 5,9 meses; CR 0,60; $P < 0,001$) a favor de bevacizumab más paclitaxel en comparación con paclitaxel solo. En un ensayo similar se incluyó a 736 pacientes que fueron aleatorizadas a tratamiento con docetaxel y bevacizumab o docetaxel y placebo.⁶¹⁷ En este ensayo se documentó también un aumento de la SLP en el grupo que contenía bevacizumab (10,1 meses frente a 8,2 meses con docetaxel solo; CR 0,77; $P = 0,006$). En otro ensayo, RIBBON-1, se combinó bevacizumab con capecitabina, con un taxano (docetaxel, nab-paclitaxel), con antraciclinas (FEC, CAF, AC o EC) o con la misma quimioterapia sola. Los resultados de este ensayo muestran un aumento estadísticamente significativo de la SLP con bevacizumab y capecitabina (8,6 meses frente a 5,7 meses; CR, 0,69; $P < 0,001$) y los grupos que contenían taxano o antraciclina (9,2 meses frente a 8,0 meses; CR, 0,64; $P < 0,001$).^{614,615} En un análisis de subgrupos del ensayo de fase III CALGB 40502, en pacientes ($n = 201$) con cáncer de mama metastásico triple negativo, paclitaxel unido a albúmina en primera línea en combinación con bevacizumab condujo a una mediana de SLP de 7,4 meses.⁶¹⁸

El grupo de expertos de NCCN indica que el paclitaxel unido a albúmina puede sustituir al paclitaxel o al docetaxel en caso de necesidad médica (por ejemplo, reacción de hipersensibilidad). Si sustituye a paclitaxel o docetaxel semanales, la dosis semanal de nab-paclitaxel no debe superar los 125 mg/m².

Los datos de los ensayos aleatorizados mencionados antes documentan que la adición de bevacizumab a agentes de quimioterapia en primera o segunda línea mejora modestamente el tiempo hasta la progresión y las tasas de respuesta. El impacto en el tiempo hasta la progresión puede variar entre los agentes citotóxicos y parece mayor con bevacizumab en combinación con paclitaxel semanal. Ninguno de estos estudios demuestra un aumento de la SG o la CdV

cuando se analizan solos o en un metaanálisis de los ensayos.⁶¹⁹ Por tanto, el grupo de expertos de NCCN ha incluido a bevacizumab en combinación con paclitaxel como opción útil solo en determinadas circunstancias.

La única pauta en triplete enumerada como opción en el contexto metastásico es CMF. Se comparó esta pauta en el contexto de primera línea con capecitabina en monoterapia, y los resultados muestran TRO y SLP similares.⁶⁰⁶ Sin embargo, CMF condujo a una SG más corta (mediana, 22 frente a 18 meses; CR 0,72, IC del 95 % 0,55-0,94) en comparación con capecitabina.

Terapias dirigidas adicionales para la enfermedad en estadio IV útiles en determinadas circunstancias

Las fusiones del gen de la cinasa del receptor de la tropomiosina neurotrófica (*NTRK*) se ven en algunos tipos raros de cáncer, como el carcinoma secretor de la mama o la glándula salivar y el fibrosarcoma infantil, y también de forma infrecuente en algunos cánceres frecuentes, como el melanoma, el glioma y carcinomas de tiroides, pulmón y colon.⁶²⁰ Las fusiones de *NTRK* se identifican mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), secuenciación de última generación (NGS) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Larotrectinib⁶²¹⁻⁶²³ y entrectinib^{623,624} son dos inhibidores de *NTRK* que están aprobados por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de tumores sólidos que tienen una fusión del gen *NTRK* sin una mutación de resistencia adquirida conocida y no tienen tratamientos alternativos satisfactorios o que han tenido progresión después del tratamiento. Si una paciente con cáncer de mama recidivante/en estadio IV presenta un tumor con una fusión de *NTRK*, el tratamiento con un inhibidor de *NTRK* es una opción si no existen tratamientos alternativos satisfactorios o si ha tenido progresión después del tratamiento.

Pembrolizumab está aprobado por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos irresecables o metastásicos, con inestabilidad elevada de los microsatélites (MSI-H) o déficit de la reparación de discordancias (dMMR) que han tenido progresión después de tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias.⁶²⁵⁻⁶²⁷ Pembrolizumab ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con cáncer de mama muy tratadas previamente y alta carga mutacional tumoral (igual o mayor a



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

9 mutaciones/megabase) determinada mediante pruebas disponibles comercialmente.⁶²⁸ Si una paciente con cáncer de mama recidivante/en estadio IV presenta un tumor con mutación de MSI-H/MMR, cuya enfermedad ha progresado después de tratamiento previo y en la que no existen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias, el tratamiento con pembrolizumab es una opción.

Monitorización de la enfermedad metastásica

La monitorización del tratamiento del cáncer de mama metastásico conlleva una amplia variedad de evaluaciones y la necesidad del especialista clínico de integrar varias formas diferentes de información para decidir sobre la eficacia del tratamiento y la aceptabilidad de la toxicidad. La información incluye la procedente de observaciones directas de la paciente, incluidos los síntomas notificados por la paciente, el estado funcional, los cambios de peso y la exploración física; análisis de laboratorio como fosfatasa alcalina, función hepática, recuentos de células sanguíneas y calcio; pruebas de imagen radiológicas; pruebas de imagen funcionales y, cuando procede, biomarcadores tumorales. Los resultados de estas evaluaciones generalmente se clasifican como respuesta, respuesta continuada al tratamiento, enfermedad estable, incertidumbre respecto al estado de la enfermedad o progresión de la enfermedad. Típicamente, el especialista clínico debe evaluar y ponderar múltiples formas diferentes de información para decidir, junto con la paciente, si la enfermedad se está controlando y la toxicidad del tratamiento es aceptable. A veces, fragmentos individuales de información pueden ser contradictorios con respecto a la respuesta de la enfermedad y es fundamental el juicio clínico junto con la aportación de la paciente.

El grupo de expertos de NCCN recomienda utilizar criterios ampliamente aceptados para notificar la respuesta, la estabilidad y la progresión de la enfermedad, tales como los criterios RECIST⁶²⁹ y los criterios de la OMS.⁶³⁰ El grupo de expertos también recomienda utilizar el mismo método de evaluación de respuesta a lo largo del tiempo. Por ejemplo, una anomalía que se encuentra inicialmente en la TC diagnóstica del tórax debe vigilarse con repetición de las TC diagnósticas del tórax.

La frecuencia óptima de la realización de pruebas es incierta y se basa fundamentalmente en las estrategias de monitorización utilizadas en los ensayos clínicos del cáncer de mama. La página titulada *Principios de monitorización de la enfermedad metastásica* en el algoritmo proporciona una tabla que esboza recomendaciones generales sobre la frecuencia y el tipo de monitorización como situación basal antes del inicio del nuevo tratamiento, para la monitorización de la eficacia de la quimioterapia citotóxica y la terapia endocrina y como evaluación cuando haya pruebas de progresión de la enfermedad. El grupo de expertos ha indicado en una nota al pie que la frecuencia de monitorización puede reducirse en pacientes que tienen enfermedad estable a largo plazo. Se trata de directrices y deben modificarse en la paciente individual utilizando el criterio clínico, especialmente en aquellas con enfermedad estable o en respuesta durante periodos largos de tiempo.

El uso clínico de las células tumorales circulantes (CTC) o ADN circulante (ADNtc) en el cáncer de mama metastásico todavía no está incluido en NCCN Guidelines para el Cáncer de mama para la evaluación y monitorización de la enfermedad. Las pacientes con CTC elevados de forma persistente después de 3 semanas de quimioterapia en primera línea tienen mala SLP y mala SG.⁶³¹ A pesar de su capacidad pronóstica, el recuento de CTC no ha mostrado un valor predictivo. En un ensayo prospectivo aleatorizado de fase 3 (SWOG S0500) se evaluó la utilidad clínica de la cuantificación seriada de CTC en pacientes con cáncer de mama metastásico.⁶³¹ De acuerdo con los resultados del estudio, el cambio a una terapia citotóxica alternativa después de 3 semanas de quimioterapia de primera línea en pacientes con CTC elevados de forma persistente no afectó a la SLP ni a la SG.⁶³¹



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Situaciones especiales

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget de la mama es una manifestación rara de cáncer de mama caracterizada por células neoplásicas en la epidermis del complejo areola-pezones.⁶³² Suele presentarse con eccema de la areola, sangrado, ulceración y picor en el pezón. El diagnóstico a menudo se retrasa debido a la naturaleza rara del problema y a la confusión con otros problemas dermatológicos. Hay un cáncer asociado en otro lugar de la mama hasta en el 80 % al 90 % de los casos.⁶³³⁻⁶³⁵ Los cánceres asociados no necesariamente están situados adyacentes al complejo areola-pezones y podrían ser CDIS o cáncer invasivo.

Las mujeres con signos clínicos que despierten sospecha de enfermedad de Paget exigen una anamnesis y una exploración física y pruebas de imagen diagnósticas de la mama. Cualquier lesión de la mama identificada mediante pruebas de imagen o exploración física debe evaluarse de acuerdo con [NCCN Guidelines sobre cribado y diagnóstico del cáncer de mama](#). Debe realizarse una biopsia quirúrgica de la piel del complejo areola-pezones, incluido el grosor completo de la epidermis, incluyendo al menos una porción de cualquier complejo areola-pezones que esté afectado clínicamente. Cuando la biopsia del complejo areola-pezones dé positivo en enfermedad de Paget, se recomienda la RM de la mama para definir la extensión de la enfermedad e identificar cualquier enfermedad adicional.^{635,636}

No hay datos de categoría 1 que aborden específicamente el manejo local de la enfermedad de Paget. La terapia sistémica se basa en el estadio y las características biológicas de cualquier cáncer subyacente y está respaldada por las pruebas citadas en las directrices de tratamiento del cáncer de mama específicas de cada estadio.

Tradicionalmente, el manejo de la enfermedad de Paget ha sido la mastectomía total con disección axilar. La mastectomía total sigue siendo una opción razonable para las pacientes independientemente de la ausencia o presencia de un cáncer de mama asociado.⁶³⁴ Los datos demuestran que puede alcanzarse un control local satisfactorio con cirugía conservadora de la mama incluida la

escisión con márgenes negativos de cualquier cáncer de mama subyacente junto con la resección del complejo areola-pezones seguida por radioterapia en toda la mama.⁶³⁷⁻⁶⁴¹ El riesgo de recidiva en la mama ipsilateral después de una resección del complejo areola-pezones conservadora de la mama y radioterapia con o sin un cáncer asociado es similar al de la cirugía conservadora de la mama y radioterapia con cáncer invasivo típico o *in situ*.

En la enfermedad de Paget sin un cáncer asociado (es decir, sin masa palpable o anomalía en pruebas de imagen), se recomienda que la cirugía conservadora de la mama consista en la extirpación de todo el complejo areola-pezones con un margen negativo de tejido mamario subyacente. En casos con un cáncer asociado en otra parte de la mama, la cirugía incluye la extirpación del complejo areola-pezones con un margen negativo y la extirpación del cáncer periférico utilizando una técnica estándar de conservación de la mama para alcanzar un margen negativo. No es necesario extirpar el complejo areola-pezones y el cáncer periférico todo junto en una única pieza quirúrgica o a través de una única incisión. La mastectomía también sigue siendo una opción de tratamiento adecuada.

No es necesaria la estadificación de los GLA cuando se utiliza una terapia conservadora de la mama para tratar la enfermedad de Paget con CDIS subyacente sin pruebas de cáncer invasivo después de la exploración física, la evaluación mediante técnicas de imagen y una biopsia cutánea de espesor completo del complejo areola-pezones afectado. En presencia de un cáncer de mama invasivo subyacente tratado con cirugía de conservación de la mama, debe realizarse cirugía axilar de acuerdo con la *Estadificación axilar quirúrgica* indicada en NCCN Guidelines. En los casos tratados mediante mastectomía total, se recomienda la estadificación axilar en pacientes con enfermedad invasiva y debe valorarse también en pacientes con CDIS subyacente sin pruebas de enfermedad invasiva. Esto es así porque la anatomía patológica final podría revelar un cáncer invasivo en la muestra de mastectomía y la mastectomía impide la biopsia posterior del ganglio centinela. Dos estudios retrospectivos han proporcionado pruebas de un alto grado de exactitud en la identificación uno o varios ganglios centinela en pacientes con enfermedad de Paget.^{642,643} Las pacientes tratadas con conservación de la mama deben recibir irradiación en toda



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

la mama. Debe utilizarse radioterapia de campo extenso a los ganglios linfáticos regionales en casos de un cáncer de mama invasivo asociado con afectación de los ganglios linfáticos, como en cualquier cáncer de mama según se describe en [las secciones iniciales de NCCN Guidelines](#). Debe valorarse una sobreimpresión de radiación en la localización del complejo areola-pezones resecado y en cualquier localización de cáncer asociado resecada, si procede.

Las mujeres con un cáncer invasivo asociado tienen un riesgo sustancial de desarrollar metástasis. Debe administrarse terapia sistémica adyuvante de acuerdo con el estadio del cáncer. Las mujeres con enfermedad de Paget tratada con conservación de la mama y sin un cáncer asociado o las que tienen CDIS RE positivo asociado deben valorar el tamoxifeno para la reducción del riesgo. Las que tienen un cáncer invasivo asociado deben recibir terapia sistémica adyuvante de acuerdo con el estadio y el estado de los RH.

Discussion
update in
progress



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Tumores phyllodes de la mama

(también conocidos como tumores phyllodes, cistosarcoma phyllodes)

Los tumores phyllodes de la mama son tumores raros que contienen elementos estromales y epiteliales.⁶⁴⁴ Los tumores phyllodes existen en subtipos benignos, limítrofes y malignos, aunque no hay acuerdo uniforme sobre los criterios para asignar el subtipo o para predecir el comportamiento biológico.⁶⁴⁵ El subtipo de tumor phyllodes parece menos importante para el riesgo de recidiva que el margen de resección libre de tumor conseguido mediante el tratamiento quirúrgico. El diagnóstico de tumores phyllodes antes de la biopsia escisional/lumpectomía es poco frecuente. Los tumores phyllodes se producen en una distribución de edad más avanzada que los fibroadenomas, una distribución de edad más joven que los cánceres ductales y lobulillares invasivos, y con una media de edad de 40 años.⁶⁴⁶ Los tumores phyllodes a menudo crecen rápidamente y suelen ser indoloros. Los tumores phyllodes a menudo tienen un aspecto en ecografía y mamografía parecido al de los fibroadenomas, y la citología con AAF e incluso la biopsia con aguja gruesa son inadecuadas para distinguir fiablemente los tumores phyllodes del fibroadenoma.⁶⁴⁶ Así pues, en el contexto de un fibroadenoma clínico grande o de crecimiento rápido, debe valorarse la biopsia escisional para descartar patológicamente un tumor phyllodes. Las pacientes con síndrome de Li-Fraumeni (mutación *TP53* en la línea germinal, véase [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar](#)) tienen un aumento del riesgo de tumores phyllodes.⁶⁴⁷ Las recidivas locales de los tumores phyllodes son la localización más frecuente de recidiva. La mayoría de las recidivas a distancia se producen en el pulmón y pueden ser nódulos sólidos o cavidades de paredes finas.

El tratamiento de los tumores phyllodes (lo que incluye los subtipos benigno, limítrofe y maligno) es con escisión quirúrgica local con márgenes libres de tumor de 1 cm o más. La lumpectomía o la mastectomía parcial es el tratamiento quirúrgico preferido. La mastectomía total es necesaria solo si no pueden obtenerse márgenes negativos mediante lumpectomía o mastectomía parcial.⁶⁴⁸ Como los tumores phyllodes rara vez metastatizan a los GLA, la estadificación axilar quirúrgica o la disección de los GLA no es necesaria a menos que los ganglios linfáticos sean patológicos a la exploración física.⁶⁴⁹ En las pacientes

que experimenten una recidiva local, debe realizarse resección de la recidiva con márgenes quirúrgicos amplios y libres de tumor. Algunos miembros del grupo de expertos recomiendan la radioterapia local al resto de la mama o a la pared torácica después de la resección de una recidiva local, pero esta recomendación es controvertida (categoría 2B).⁶⁵⁰

Aunque el componente epitelial de la mayoría de los tumores phyllodes contiene RE (58 %) y/o RPg (75 %),⁶⁵¹ la terapia endocrina no tiene un papel demostrado en el tratamiento de los tumores phyllodes. Del mismo modo, no existen pruebas de que la quimioterapia citotóxica adyuvante proporcione un beneficio en cuanto a reducción de las recidivas o la muerte. En los casos raros de pacientes que experimenten una recidiva sistémica (habitualmente en el pulmón), el tratamiento debe ser el que se recomienda en [NCCN Guidelines para el Sarcoma de tejido blando](#).



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Cáncer de mama durante el embarazo

El cáncer de mama que se produce de forma simultánea con el embarazo es una circunstancia clínica poco frecuente. En un estudio de registro de California, se diagnosticaron 1,3 cánceres de mama por cada 10 000 partos.⁶⁵²

Desafortunadamente, el cáncer de mama durante el embarazo suele ser GLA positivo y con un tamaño tumoral primario más grande. Histológicamente, los tumores son poco diferenciados y suelen ser RE/RPg negativos y aproximadamente el 30 % son HER2 positivos.^{653,654} El diagnóstico a menudo se retrasa porque ni la paciente ni el médico sospechan la neoplasia.

La evaluación de la paciente embarazada con sospecha de cáncer de mama debe incluir una exploración física con atención especial a la mama y a los ganglios linfáticos regionales. La mamografía de la mama con protección puede realizarse de forma segura y se ha notificado que la exactitud es mayor del 80 %.⁶⁵⁵ Puede utilizarse ecografía de la mama y de los ganglios linfáticos regionales para evaluar la extensión de la enfermedad y también para orientar la biopsia. Se ha notificado que la ecografía es anormal hasta en el 100 % de los cánceres de mama ocurridos durante el embarazo.⁶⁵⁵ Pueden realizarse biopsias para la evaluación citológica de una masa mamaria sospechosa con AAF de la mama y de los ganglios linfáticos sospechosos. Sin embargo, la técnica preferida es la biopsia con aguja gruesa. Esto proporciona tejido para la confirmación histológica de la enfermedad invasiva así como tejido suficiente para análisis de RH y HER2.

La evaluación de estadificación de la paciente embarazada con cáncer de mama puede ir orientada por el estadio clínico de la enfermedad. Los estudios de estadificación deben individualizarse para reducir al mínimo la exposición fetal a la radiación. En tumores T1-T2 clínicamente negativos en los ganglios, son adecuadas una radiografía de tórax (con protección), la evaluación de la función hepática y la función renal y un hemograma completo con fórmula. En pacientes que tienen ganglios clínicamente positivos o lesiones mamarias T3, además de lo mencionado, puede emplearse una ecografía del hígado y la valoración de una RM de cribado de la columna torácica y lumbar sin contraste. La documentación de la presencia de metástasis podría alterar el plan de tratamiento e influir en la decisión de la paciente con respecto a la continuación del embarazo. La

evaluación del embarazo debe incluir una consulta de medicina materno-fetal y revisión de los riesgos maternos antecedentes como hipertensión, diabetes y complicaciones con embarazos previos. Es adecuada la documentación del crecimiento y el desarrollo fetales mediante evaluación ecográfica. La estimación de la fecha de parto ayudará a la planificación de la quimioterapia sistémica. Además, la consulta de medicina materno-fetal debe incluir asesoramiento sobre la continuación o la interrupción del embarazo. El asesoramiento a la paciente embarazada con cáncer de mama debe incluir una revisión de las opciones de tratamiento, que incluyan mastectomía o cirugía conservadora de la mama, así como el uso de terapia sistémica. El procedimiento quirúrgico más frecuente ha sido la mastectomía radical modificada. Sin embargo, es posible la cirugía conservadora de la mama si la radioterapia puede retrasarse hasta el periodo posparto,⁶⁵⁶ y la cirugía conservadora de la mama durante el embarazo no parece tener un impacto negativo en la supervivencia.^{656,657} Cuando la cirugía se realiza a las 25 semanas de gestación o más tarde, debe haber especialistas obstétricos y prenatales en el mismo sitio e inmediatamente disponibles en caso de un parto precipitado de un feto viable.

Aunque hay un número limitado de casos clínicos aislados y pequeños estudios retrospectivos que evalúan el uso de una biopsia del GLC en pacientes embarazadas,^{658,659} la sensibilidad y especificidad del procedimiento no se han establecido en este contexto. Por tanto, hay datos insuficientes sobre los que basar recomendaciones para su uso en mujeres embarazadas. Las decisiones relacionadas con el uso de la biopsia del GLC en el embarazo deben ser individualizadas. En una revisión de las contraindicaciones relativas y absolutas de la biopsia del ganglio centinela se concluyó que no debe ofrecerse la biopsia del ganglio centinela a mujeres embarazadas con menos de 30 semanas de gestación.⁶⁶⁰ Existen datos limitados con solo casos clínicos y estimaciones de las dosis de radiación fetal con respecto al uso del marcador radiactivo (p. ej., coloide de sulfuro de tecnecio 99m).⁶⁶¹⁻⁶⁶³ Se desaconseja el uso de tinción con azul de isosulfán o azul de metileno para los procedimientos de biopsia del ganglio centinela durante el embarazo.

Las indicaciones de quimioterapia sistémica son las mismas en la paciente embarazada que en la paciente con cáncer de mama no embarazada, aunque no



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

debe administrarse la quimioterapia en ningún momento durante el primer trimestre de embarazo. La mayor experiencia en el embarazo ha sido con quimioterapia con antraciclinas y agentes alquilantes.^{664,665} Los datos recogidos de la exposición a la quimioterapia en el útero indican que el primer trimestre tiene el mayor riesgo de malformación fetal.^{666,667} Los riesgos de malformación fetal en el segundo y el tercer trimestre son de aproximadamente el 1,3 %, no diferentes de los de los fetos no expuestos a quimioterapia durante el embarazo. Si se inicia terapia sistémica, es adecuada la monitorización fetal antes de cada ciclo de quimioterapia. No debe administrarse quimioterapia durante el embarazo después de la semana 35 de embarazo o dentro de las 3 semanas previas a la fecha prevista de parto, para evitar la posibilidad de complicaciones hematológicas durante el parto. Los datos de un estudio prospectivo en una única institución indican que la quimioterapia FAC (5-FU 500 mg/m² IV los días 1 y 4, doxorubicina 50 mg/m² mediante infusión IV a lo largo de 72 horas y ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1) podría administrarse con relativa seguridad durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo.⁶⁶⁵ Tal y como comunicaron Gwyn et al, la mediana de edad gestacional en el momento del parto fue de 38 semanas, más del 50 % de las pacientes tuvieron un parto vaginal y no hubo muertes fetales.⁶⁶³ En una actualización de esta experiencia, se informó sobre 57 mujeres tratadas con FAC el contexto adyuvante o neoadyuvante. Hubo 57 nacidos vivos. En una encuesta a progenitores/tutores se informó sobre la salud de 40 niños. Hubo un niño con síndrome de Down y dos con anomalías congénitas (pie zambo, reflujo ureteral bilateral congénito). Se notificó que los niños están sanos y progresan bien en el colegio.^{665,668} Pueden utilizarse ondansetrón, lorazepam y dexametasona como parte del régimen antiemético previo a la quimioterapia.

Existen pocos datos sobre el uso de taxanos durante el embarazo.⁶⁶⁹⁻⁶⁷² Si se utilizan, el grupo de expertos de NCCN recomienda la administración semanal de paclitaxel después del primer trimestre si está clínicamente indicado por el estado de la enfermedad. Solo hay casos clínicos del uso de trastuzumab durante el embarazo.⁶⁷³⁻⁶⁸⁰ La mayoría de estos casos clínicos indicaron oligoamnios o anhidramnios con la administración de trastuzumab; se produjo insuficiencia renal fetal en un caso. Si trastuzumab está indicado por otro motivo, debe

administrarse en el periodo posparto; el grupo de expertos recomienda no utilizarlo durante el embarazo.

En un caso clínico único de exposición durante el primer trimestre a lapatinib durante el tratamiento del cáncer de mama se notificó un parto sin complicaciones de una niña neonata sana.⁶⁸¹

La terapia endocrina y la radioterapia están contraindicadas durante el embarazo. Por tanto, la terapia endocrina y la radioterapia, si están indicadas, no deben iniciarse hasta el periodo posparto.

La comunicación entre el oncólogo y el especialista en medicina materno-fetal es esencial en cada visita y en cada momento de decisión de tratamiento para la paciente.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Cáncer de mama inflamatorio

El cáncer de mama inflamatorio (CMI) es una forma rara y agresiva de cáncer de mama que se estima que representa del 1 % al 6 % de los casos de cáncer de mama en Estados Unidos.^{682,683} El CMI es un diagnóstico clínico que exige eritema y edema dérmico (piel de naranja) de un tercio o más de la piel de la mama.

El CMI suele ser RH negativo y es con más frecuencia HER2 positivo que los cánceres de mama ductales habituales. Los estudios sobre los perfiles de expresión génica del CMI han demostrado que existen todos los subtipos de CMI, pero el basal y con sobreexpresión de HER2 es el más frecuente.⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁷ De acuerdo con la 7.^a edición del AJCC Cancer Staging Manual, el CMI se clasifica como cáncer de mama en estadio IIIB, estadio IIIC o estadio IV, dependiendo del grado de afectación ganglionar y de si existen metástasis a distancia. El tumor primario del CMI se clasifica como T4d por definición, incluso cuando no hay ninguna masa específicamente evidente en la mama. En las pruebas de imagen radiológicas, se observan los hallazgos de engrosamiento de la piel y, en algunos casos, una masa adyacente. A pesar del uso del término “inflamatorio”, las características clínicas típicas del CMI se deben al bloqueo de los vasos linfáticos dérmicos por émbolos tumorales. Aunque se necesita una biopsia para evaluar la presencia de cáncer en el tejido mamario y los linfáticos dérmicos, el diagnóstico de CMI se basa en los hallazgos clínicos y la afectación de los linfáticos dérmicos no es necesaria ni suficiente por sí misma para asignar un diagnóstico de CMI.^{688,689} El diagnóstico diferencial incluye la celulitis de la mama y la mastitis.

En el pasado, el CMI se ha situado con frecuencia bajo el encabezamiento general de cáncer de mama localmente avanzado. Existe un conjunto creciente de pruebas de que las pacientes con CMI, en comparación con las formas no inflamatorias de cáncer de mama localmente avanzado, tienen más probabilidad de tener un pronóstico menos favorable⁶⁹⁰⁻⁶⁹² y de ser más jóvenes en el momento de la presentación de la enfermedad.⁶⁹³

El grupo de expertos de NCCN admite que se necesitan estudios centrados en la caracterización genética del CMI para definir más claramente el CMI como entidad patológica y optimizar el tratamiento.^{694,695} No obstante, las pruebas

actuales aportan justificación para una directriz separada para el estudio y el tratamiento de pacientes diagnosticadas de CMI.

Estadio T4d, N0- N3, M0

Estudios de diagnóstico iniciales

Las mujeres con un diagnóstico clínico/patológico de CMI sin metástasis a distancia (estadio T4d, N0-N3, M0) deben someterse a una evaluación de estadificación concienzuda por parte de un equipo multidisciplinario.

Las recomendaciones para el estudio incluyen una anamnesis completa y exploración física, y también deben incluir un hemograma completo y un recuento de plaquetas.

Debe realizarse una revisión de la anatomía patológica y determinaciones previas a la quimioterapia del estado de RH y HER2 en el tumor. HER2 tiene un papel predictivo para determinar qué pacientes con CMI se beneficiarán de la terapia dirigida a HER2. El grupo de expertos de NCCN respalda el protocolo del CAP para la elaboración de informes de anatomía patológica (www.cap.org) y respalda las recomendaciones de ASCO y CAP para la realización de controles de calidad a las pruebas de HER2 y la interpretación de los resultados de IHQ e HIS.⁶⁹⁶

Los estudios de imagen ayudan a facilitar la biopsia guiada por imagen, delimitar la enfermedad locorregional e identificar las metástasis a distancia. La evaluación de todas las mujeres con sospecha de CMI debe incluir una mamografía bilateral diagnóstica, con la adición de ecografía si es necesario. Es opcional un estudio de RM de la mama.

Las evaluaciones de la presencia de metástasis a distancia en las pacientes asintomáticas incluyen PFH, gammagrafía ósea o TEP con fluoruro sódico/TC (categoría 2B) y pruebas de imagen de TC diagnóstica del tórax, el abdomen y la pelvis (categoría 2B; categoría 2A para pruebas de imagen TC diagnósticas del tórax cuando hay síntomas pulmonares presentes).

La TEP-FDG/TC podría ser muy útil en situaciones en las que los resultados de las pruebas de imagen estándar son ambiguos o sospechosos. Sin embargo, hay



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

pocas pruebas que sugieran que la TEP/TC podría ser una ayuda útil a las pruebas de imagen estándar del CMI debido al aumento de riesgo de afectación de los ganglios linfáticos regionales y extensión a distancia de la enfermedad en este grupo de pacientes.^{96,97,697,698} No obstante, las localizaciones dudosas o sospechosas identificadas mediante TEP-FDG/TC u otros métodos de imagen deben biopsiarse para la confirmación de enfermedad en estadio IV siempre que sea posible. La TEP-FDG/TC es una recomendación de categoría 2B. El consenso del grupo de expertos es que la TEP-FDG/TC puede realizarse al mismo tiempo que la TC diagnóstica. Si se realizan TEP-FDG y TC diagnóstica y ambas indican claramente metástasis óseas, podrían no ser necesarias la gammagrafía ósea ni la TEP con fluoruro sódico/TC.

Se recomienda el asesoramiento genético si se considera que la paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario, tal como se define en [NCCN Guidelines para la evaluación del alto riesgo genético/familiar: cáncer de mama y ovárico](#).

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con CMI debe incluir una estrategia de modalidad combinada⁶⁸² que comprenda terapia sistémica preoperatoria seguida por cirugía (mastectomía) y radioterapia.

Quimioterapia preoperatoria

No hay grandes ensayos aleatorizados que evalúen el tratamiento sistémico óptimo del CMI, porque se trata de una enfermedad rara. Las recomendaciones de terapia sistémica se basan en datos de análisis retrospectivos, pequeños estudios prospectivos y datos del cáncer de mama no CMI localmente avanzado.

Se demostró el efecto beneficioso de la terapia sistémica preoperatoria seguida por mastectomía respecto a la terapia sistémica preoperatoria sola en pacientes con CMI en un análisis retrospectivo en el que se notificaron menores tasas de recidiva local y una supervivencia específica de enfermedad más larga con la estrategia de modalidad combinada.⁶⁹⁹ Los resultados de un gran estudio retrospectivo de pacientes con CMI realizados a lo largo de un periodo de 20 años en The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center demostraron que

el tratamiento inicial con quimioterapia basada en doxorrubicina seguido por terapia local (es decir, radioterapia o mastectomía o ambas) y quimioterapia posoperatoria adicional condujo a una tasa de SLE a los 15 años del 28 %.⁷⁰⁰

En un estudio retrospectivo se demostró que la adición de un taxano a una pauta basada en antraciclinas mejoró la SLP y la SG en pacientes con CMI RE negativo.⁷⁰¹ En una revisión sistemática se encontraron pruebas de una asociación entre la intensidad de la terapia preoperatoria y la probabilidad de una RCp.⁷⁰² Un estudio de pacientes con CMI, con metástasis confirmadas citológicamente en los GLA, tratadas con quimioterapia basada en antraciclinas con o sin un taxano indicó que alcanzaron una RCp más pacientes de las que recibieron la combinación antraciclina-taxano en comparación con las que recibieron solo terapia basada en antraciclinas. Además, las pacientes que tuvieron una RCp en los GLA tuvieron SG y SLE superiores en comparación con las que tenían enfermedad axilar residual.⁷⁰³

El grupo de expertos de NCCN recomienda terapia sistémica preoperatoria con una pauta basada en antraciclinas con o sin taxanos para el tratamiento *inicial* de pacientes con CMI. El grupo de expertos recomienda también terminar la quimioterapia programada antes de la mastectomía. Si no se terminó la quimioterapia preoperatoriamente, debe completarse posoperatoriamente.

Tratamiento dirigido

A todas las mujeres con CMI RH positivo se les recomienda recibir terapia endocrina secuencialmente después de terminar la terapia sistémica preoperatoria planificada.

El CMI HER2 positivo se asocia a un mal pronóstico.^{686,704} En mujeres con enfermedad HER2 positiva, la adición de trastuzumab a la quimioterapia sistémica primaria se asocia a mejores tasas de respuesta.⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁹ En un estudio prospectivo en el que se aleatorizó a mujeres con cánceres localmente avanzados, incluidas mujeres con CMI, a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas con o sin trastuzumab durante 1 año, se demostró que la adición de trastuzumab mejoró significativamente la tasa de respuesta y la supervivencia libre de acontecimientos.⁷⁰⁵ El grupo de expertos de NCCN recomienda la



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

inclusión de trastuzumab en la pauta de quimioterapia y se recomienda en pacientes con enfermedad HER2-positiva. No hay datos disponibles que indiquen la duración óptima del trastuzumab, específicamente en mujeres con CMI. Sin embargo, de acuerdo con los datos disponibles,⁷⁰⁵ el grupo de expertos recomienda continuar la terapia con trastuzumab hasta 1 año.

Los resultados de ensayos pequeños de fase II indican que otros agentes dirigidos a HER2 como lapatinib y pertuzumab tienen un beneficio clínico en el CMI.^{217,710} Los resultados del ensayo NEOSPHERE, que incluyó a pacientes con CMI, mostraron aumento de las RCp con las pautas que contenían pertuzumab. Por tanto, el grupo de expertos de NCCN ha incluido en una nota al pie que puede administrarse una pauta con pertuzumab de forma preoperatoria en pacientes con CMI HER2 positivo.²¹⁷

La determinación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el CMI debe incluir una combinación de exploración física y evaluación radiológica.

Cirugía

Las pacientes con un diagnóstico clínico/patológico de CMI deben ser tratadas siempre con quimioterapia antes de la cirugía. Se sabe desde hace muchos años que el tratamiento quirúrgico como tratamiento *primario* de pacientes con CMI se asocia a malos resultados.⁷¹¹ La disección del GLC no es un método fiable de evaluar los GLA en mujeres con CMI.⁷¹² El uso de cirugía conservadora de la mama en pacientes con CMI se ha asociado a malos resultados estéticos y datos limitados sugieren que las tasas de recidiva local podrían ser mayores en comparación con la mastectomía. No se recomienda la terapia conservadora de la mama en pacientes con CMI.

La mastectomía con disección de los GLA de nivel I/II es el procedimiento quirúrgico recomendado por el grupo de expertos de NCCN en pacientes que responden a la quimioterapia neoadyuvante. El grupo de expertos de NCCN ha incluido la reconstrucción diferida de la mama como opción que puede recomendarse en mujeres con CMI que se han sometido a una mastectomía radical modificada. La reconstrucción de las mamas poco después de la

mastectomía podría comprometer los resultados de la radioterapia posmastectomía.⁷¹³

En pacientes con CMI que *no* responden a la terapia sistémica preoperatoria, generalmente no se recomienda la mastectomía. Debe valorarse la quimioterapia sistémica adicional y/o la radioterapia preoperatoria en estas pacientes. Las pacientes con tumores que responden a esta terapia secundaria deben someterse a mastectomía y posterior tratamiento como se describió antes.

Radiación

Después de la mastectomía, se recomienda la radioterapia después de la terminación de la quimioterapia planificada.

La probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos locorreionales es elevada en mujeres con CMI. Para reducir el riesgo de recidiva local, el grupo de expertos recomienda la radioterapia a la pared torácica y a la región supraclavicular. Si los ganglios linfáticos mamarios internos están afectados clínica o patológicamente, la radioterapia debe incluir los ganglios mamarios internos. Si los ganglios mamarios internos no están afectados clínica o patológicamente, la inclusión de dichos ganglios en el campo de radioterapia queda a criterio del radioncólogo responsable (categoría 3). En la enfermedad HER2 positiva, puede administrarse trastuzumab de forma simultánea con la radioterapia.

CMI en estadio IV o recidivante

Las pacientes con CMI en estadio IV o recidivante deben tratarse de acuerdo con las directrices para cáncer de mama recidivante/en estadio IV (véanse [NCCN Guidelines para el Cáncer de mama](#)).

Cáncer de mama axilar

El cáncer de mama oculto que se presenta con metástasis axilares es una presentación inusual que puede ser difícil desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Las pruebas para respaldar recomendaciones sobre la asistencia a pacientes que presentan cáncer de mama axilar proceden de un número



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

limitado de estudios retrospectivos con pequeños números de pacientes⁷¹⁴⁻⁷¹⁶(véanse también las referencias incluidas). Aunque el tratamiento de mujeres con metástasis axilares de un tumor primario desconocido típicamente ha conllevado mastectomía y disección de los ganglios axilares, algunas de estas pacientes han sido tratadas también satisfactoriamente con disección de los ganglios axilares seguida por radioterapia.^{715,716}

Las pacientes con una sospecha de cáncer de mama primario oculto típicamente acudirán al oncólogo después de someterse a una biopsia inicial: biopsia con aguja gruesa (preferida) y/o AAF. La evaluación patológica exacta del material biopsiado tiene mucha importancia. Por tanto, debe consultarse al anatomopatólogo para determinar si el material de biopsia disponible es adecuado o si es necesario material de biopsia adicional (p. ej., biopsia con aguja gruesa, incisional o escisional) para obtener un diagnóstico exacto y completo.

Estudio de posible cáncer primario de mama

La RM de la mama puede facilitar la identificación de un cáncer de mama oculto y puede ayudar a seleccionar aquellos pacientes que tienen más probabilidad de beneficiarse de la mastectomía.⁷¹⁷ Por ejemplo, en un estudio de 40 pacientes con cáncer de mama demostrado por biopsia en la axila y una mamografía negativa o indeterminada, la RM identificó la lesión primaria de la mama en el 70 % de las pacientes.⁷¹⁵ Además, de las 7 pacientes con una RM negativa que posteriormente se sometieron a disección de GLA y radioterapia en toda la mama, no se apreciaron pruebas de recidiva local con una mediana de seguimiento de 19 meses.

[NCCN Guidelines para el Cáncer primario oculto](#) proporcionan orientación sobre el diagnóstico y el estudio inicial de pacientes con una masa axilar sospechosa sin signos de un tumor primario. Un pequeño subgrupo de estas pacientes podría tener un cáncer primario en la cola axilar de la mama. Un adenocarcinoma con ganglios axilares positivos y ganglios mediastínicos en una mujer es altamente sugestivo de cáncer primario de mama. Un adenocarcinoma en los ganglios supraclaviculares, el tórax, el peritoneo, el retroperitoneo, el hígado, el hueso o el cerebro podría indicar también un

cáncer de mama primario en mujeres. Las directrices sugieren el uso de una mamografía y ecografía mamaria en dichas pacientes.

Se recomiendan los análisis de marcadores inmunohistoquímicos como RE/RPg y HER2. Los niveles elevados de RE/RPg aportan fuertes pruebas de un diagnóstico de cáncer de mama.⁷¹⁸ La RM de la mama debe valorarse para pacientes con pruebas histopatológicas de cáncer de mama cuando la mamografía y la ecografía no sean suficientes para evaluar la extensión de la enfermedad. La RM podría ser especialmente útil en mujeres con tejido mamario denso, ganglios axilares positivos y sospecha de tumor primario oculto de la mama, o para evaluar la pared torácica.⁷¹⁹ Se ha demostrado que la RM de la mama es útil para identificar la localización primaria en pacientes con cáncer de mama primario oculto y podría facilitar también la conservación de la mama en mujeres seleccionadas al permitir una lumpectomía en lugar de una mastectomía.^{715,720} En un informe, se identificó la localización primaria utilizando RM en alrededor de la mitad de las mujeres que acudieron con metástasis axilares, independientemente de la densidad de la mama.⁷²¹

[NCCN Guidelines para el Cáncer primario oculto](#) también proporcionan recomendaciones acerca del estudio adicional, incluida la TC torácica y abdominal para evaluar las pruebas de metástasis a distancia en pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma (o carcinoma sin otra especificación) de los ganglios axilares sin pruebas de una lesión primaria de la mama. En especial, se recomiendan la RM y la ecografía de la mama. Debe realizarse también ecografía axilar.

Tratamiento de posible cáncer primario de mama

Las pacientes con enfermedad de mama positiva para RM deben someterse a evaluación con biopsia guiada por ecografía o RM y recibir tratamiento de acuerdo con el estadio clínico del cáncer de mama. Las recomendaciones de tratamiento para las pacientes con enfermedad negativa para RM se basan en el estado ganglionar. En pacientes con enfermedad T0, N1, M0, las opciones incluyen mastectomía más disección ganglionar axilar o disección ganglionar axilar más radioterapia en toda la mama con o sin irradiación ganglionar. La quimioterapia sistémica, la terapia endocrina o trastuzumab se administran de



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

acuerdo con las recomendaciones para la enfermedad en estadio II o III.
Debe valorarse quimioterapia neoadyuvante, trastuzumab y terapia endocrina en pacientes con enfermedad T0, N2-N3, M0 seguido por disección ganglionar axilar y mastectomía, como en las pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Resumen

Las opciones terapéuticas para pacientes con cáncer de mama no invasivo e invasivo son complejas y variadas. En muchas situaciones, la paciente y el médico tienen la responsabilidad de explorar conjuntamente y seleccionar la opción más adecuada entre las alternativas disponibles. Con pocas excepciones, las recomendaciones de evaluación, tratamiento y seguimiento en estas directrices se basan en los resultados de ensayos clínicos pasados y presentes. Sin embargo, no hay una situación clínica única en la que el tratamiento del cáncer de mama se haya optimizado con respecto a maximizar la cura o reducir al mínimo la toxicidad y el desfiguramiento. Por tanto, la participación de paciente/médico en ensayos clínicos prospectivos permite a los pacientes no solo recibir tratamiento del cáncer de última generación, sino también contribuir a mejorar los resultados del tratamiento.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>
2. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
3. <http://www.cap.org>. Accessed January, 2019.
4. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. J Natl Cancer Inst 2010;102:627-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427430>.
5. Stackievicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. Isr Med Assoc J 2010;12:290-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929083>.
6. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. BMC Cancer 2010;10:653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118480>.
7. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. J Cancer 2011;2:232-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384>.
8. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007;370:485-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693177>.
9. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? Ann Surg Oncol 2010;17:2395-2400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217259>.
10. Davis KL, Barth RJ, Jr., Gui J, et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? Ann Surg Oncol 2012;19:3270-3274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911365>.
11. Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation. Ann Surg Oncol 2014;21:1552-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385207>.
12. Waddell BE, Stomper PC, DeFazio JL, et al. Postexcision mammography is indicated after resection of ductal carcinoma-in-situ of the breast. Ann Surg Oncol 2000;7:665-668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034243>.
13. Cody HS, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:199-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768878>.
14. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071685>.
15. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:207-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768879>.
16. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703-7720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>.
17. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. Radiology 2011;260:119-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493791>.
18. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006;24:3381-3387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>.
19. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864166>.

20. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>.

21. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>.

22. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683002>.

23. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>.

24. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619>.

25. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605856>.

26. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250350>.

27. Goodwin A, Parker S, Ghera D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised

trials. *Breast* 2009;18:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447038>.

28. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291673>.

29. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1190-1196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834064>.

30. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577015>.

31. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500422>.

32. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060534>.

33. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178:615-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426672>.

34. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358936>.

35. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

long term follow up. Breast Cancer Res Treat 2008;109:405-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687650>.

36. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. World J Surg Oncol 2008;6:61-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564426>.

37. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996;77:2267-2274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635094>.

38. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999;340:1455-1461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320383>.

39. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:5319-5324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826126>.

40. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. Am J Surg 2005;190:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164913>.

41. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2009;27:1615-1620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255332>.

42. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg 2015;262:623-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366541>.

43. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol 2016;6:287-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538810>.

44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-1662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288118>.

45. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747868>.

46. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:302-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591986>.

47. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.

48. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from the NSABP Protocol B-24 [abstract]. Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):Abstract A30. Available at:

49. Forbes JF, Sestak I, Howell A, 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 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686313>.

50. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, 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 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686957>.

51. Louie RJ, Tonneson JE, Gowarty M, et al. Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost? Breast Cancer Res Treat 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467045>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

52. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1601-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755961>.

53. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:159-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770888>.

54. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474876>.

55. Weber JJ, Bellin LS, Milbourn DE, et al. Selective preoperative magnetic resonance imaging in women with breast cancer: no reduction in the reoperation rate. *Arch Surg* 2012;147:834-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987175>.

56. Feigelson HS, James TA, Single RM, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2013;216:966-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490543>.

57. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2009;27:4082-4088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636020>.

58. Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB, Ahrendt G. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1597-1605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330381>.

59. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751044>.

60. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2011;47:879-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195605>.

61. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technol Assess* 2010;14:1-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025837>.

62. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1725-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248080>.

63. Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26:386-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202414>.

64. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *J Am Coll Surg* 2009;209:180-187; quiz 294-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632594>.

65. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:563-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159292>.

66. White J, Morrow M, Moughan J, et al. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:893-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569588>.

67. Wilkinson NW, Shahryarnejad A, Winston JS, et al. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg* 2003;196:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517547>.

68. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2005;23:103-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823173>.

69. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000;9:137-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767751>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

70. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003;21:4184-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615446>.

71. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2012;6:200-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179785>.

72. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271773>.

73. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J* 2010;16:404-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522097>.

74. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102-3111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564648>.

75. Quinn GP, Block RG, Clayman ML, et al. If you did not document it, it did not happen: rates of documentation of discussion of infertility risk in adolescent and young adult oncology patients' medical records. *J Oncol Pract* 2015;11:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549654>.

76. Yee S, Abrol K, McDonald M, et al. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:331-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571247>.

77. Yeomanson DJ, Morgan S, Pacey AA. Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: dissatisfaction of young females. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1996-2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836521>.

78. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-2510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715580>.

79. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril* 2010;94:138-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339000>.

80. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:68-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125006>.

81. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009;27:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806518>.

82. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer* 2011;117:4-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235031>.

83. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4683-4686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876425>.

84. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol* 2011;29:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444865>.

85. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1009-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826240>.

86. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary Ovarian Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist During Chemotherapy for Fertility Preservation: Toward the End of the Debate? *Oncologist* 2015;20:1233-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463868>.

87. Lambertini M, Peccatori FA, Moore HC, Del Mastro L. Reply to the letter to the editor 'Can ovarian suppression with gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients?' by Rodriguez-Wallberg et al. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646756>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

88. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-932. Available at:

89. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2014;6:93-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114587>.

90. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2424-2429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101247>.

91. Baseline staging tests in primary breast cancer: Practice guideline report # 1-14: Members of the Breast Cancer Disease Site Group.

92. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000220>.

93. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668281>.

94. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:395-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797222>.

95. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555126>.

96. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 1:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.

97. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27 Suppl 1:S215-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>.

98. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722036>.

99. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-1564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622072>.

100. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>.

101. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>.

102. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>.

103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>.

104. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516019>.

105. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:719-725. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2777661>.

106. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer 2006;106:35-41. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333848>.

107. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Breast Cancer Res Treat 2007;101:51-57. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16821084>.

108. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. Am J Surg 2006;192:58-62. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769276>.

109. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. Cancer 2004;100:688-693. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770422>.

110. Blichert-Toft M, Nielsen M, Dunning M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncol 2008;47:672-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465335>.

111. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:412-419. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373563>.

112. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. JAMA Surg 2014;149:267-274. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429935>.

113. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. Cancer 2013;119:1402-1411. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359049>.

114. Hartmann-Johnsen OJ, Karesen R, Schlichting E, Nygard JF. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early stage breast cancer: A registry-based follow-up study of Norwegian women Primary operated between 1998 and 2008. Ann Surg Oncol 2015;22:3836-3845. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743325>.

115. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. J Surg Res 2015;198:143-148. Available at:

116. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. J Clin Oncol 2009;27:1347-1349. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.

117. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2010;102:401-409. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185801>.

118. Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. Breast Cancer Res Treat 2014;148:389-396. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301088>.

119. Portschoy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031308>

120. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2014;260:1000-1010. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950272>.

121. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1020-1024. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029105>.

122. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;95:279-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163445>.

123. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol 2007;25:3657-3663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485711>.

124. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol 2010;102:111-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648579>.

125. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. J Clin Oncol 2010;28:3929-3936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679600>.

126. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:599-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670385>.

127. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>.

128. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 2010;252:426-432; discussion 432-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739842>.

129. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305:569-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>.

130. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg 2016;264:413-420. Available at:

131. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:297-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23491275>.

132. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:1303-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439688>.

133. Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, de Freitas VA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. Radiol Bras 2015;48:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811550>.

134. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1992;28A:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>.

135. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer 1992;69:2496-2501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.

136. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA 2011;306:385-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791687>.

137. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC.

138. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Radiother Oncol 2007;82:265-271. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126434>.

139. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001;345:1378-1387. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170>.

140. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. J Clin Oncol 2008;26:2085-2092. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285602>.

141. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. J Clin Oncol 2013;31:4488-4495. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043742>.

142. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. Radiother Oncol 2013;108:203-208. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044803>.

143. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008;371:1098-1107. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355913>.

144. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:331-341. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356109>.

145. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. Lancet Oncol 2006;7:467-471. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750496>.

146. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010;362:513-520. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147717>.

147. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol 2013;14:1086-1094. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>.

148. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol 2000;55:219-232. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869738>.

149. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol 2009;27:4939-4947. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720914>.

150. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015;373:307-316. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200977>.

151. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. New England Journal of Medicine 2015;373:317-327. Available at:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415369>.

152. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. J Natl Compr Canc Netw 2005;3:301-307. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002002>.

153. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987-1001. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545784>.

154. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, et al. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. Cancer 2010;116:4677-4685. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602483>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

155. Vicini F, Arthur D, Wazer D, et al. Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus panel guidelines on the use of accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510540>.

156. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774786>.

157. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614420>.

158. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342805>.

159. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690420>.

160. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342804>.

161. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637340>.

162. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337:996-997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309106>.

163. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J*

Med 1997;337:949-955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395428>.

164. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>.

165. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657341>.

166. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>.

167. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, 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* 2014;383:2127-2135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656685>.

168. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-4699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>.

169. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>.

170. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306393>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

171. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-2275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618947>.

172. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1035-1039. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990006>.

173. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women With T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:2852-2858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670451>.

174. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, et al. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4493-4500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169521>.

175. Liu AS, Kao HK, Reish RG, et al. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228744>.

176. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1886-1892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520873>.

177. Cowen D, Gross E, Rouannet P, et al. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:627-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424909>.

178. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria.

Plast Reconstr Surg 2007;119:455-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230076>.

179. Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, et al. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1606-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517083>.

180. Ahmed S, Snelling A, Bains M, Whitworth IH. Breast reconstruction. *BMJ* 2005;330:943-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845976>.

181. Edlich RF, Winters KL, Faulkner BC, et al. Advances in breast reconstruction after mastectomy. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15:197-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777171>.

182. Pennington DG. Breast reconstruction after mastectomy: current state of the art. *ANZ J Surg* 2005;75:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943736>.

183. Chang DW. Breast Reconstruction with Microvascular MS-TRAM and DIEP Flaps. *Arch Plast Surg* 2012;39:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783484>.

184. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644254>.

185. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420508>.

186. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Breast J* 2004;10:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009038>.

187. Berry T, Brooks S, Sydow N, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:202-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20853034>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

188. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, et al. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:1790-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952635>.

189. Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, et al. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1170-1178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094736>.

190. Garcia-Etienne CA, Cody Iii HS, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. *Breast J* 2009;15:440-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496781>.

191. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:333-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152026>.

192. Yueh JH, Houlihan MJ, Slavin SA, et al. Nipple-sparing mastectomy: evaluation of patient satisfaction, aesthetic results, and sensation. *Ann Plast Surg* 2009;62:586-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387167>.

193. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: Where are we now? *Surg Oncol* 2008;17:261-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456492>.

194. Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009;249:461-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247035>.

195. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:969-984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629079>.

196. Piper M, Peled AW, Foster RD, et al. Total skin-sparing mastectomy: A systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486127>.

197. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597677>.

198. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. *Surg Oncol* 2003;12:265-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998566>.

199. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:906-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651068>.

200. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:462-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052757>.

201. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002;235:814-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035037>.

202. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831111>.

203. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140531>.

204. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005;6:145-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737831>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

205. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, et al. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:390-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632339>.

206. Kaur N, Petit J-Y, Rietjens M, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889210>.

207. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598749>.

208. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998903>.

209. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822750>.

210. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105 Suppl 1:33-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912634>.

211. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555689>.

212. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265697>.

213. Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:431-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221766>.

214. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial. *Eur J Cancer* 2014;50:2190-2200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970786>.

215. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011;22:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21218604>.

216. Piccart-Gebhart M HA, de Azambuja E, et al. . The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06) [abstract]. *SABCS 2013:Abstract S1-01*. Available at:

217. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153890>.

218. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/505.

219. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704196>.

220. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687361>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

221. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>.

222. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008;26:814-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258991>.

223. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg 2015;220:1063-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868410>.

224. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275-1281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250347>.

225. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>.

226. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>.

227. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:972-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181659>.

228. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:2716-2725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837986>.

229. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J

Clin Oncol 2001;19:980-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181660>.

230. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with resectable breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:189-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768877>.

231. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006;295:1658-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609087>.

232. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351:2817-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591335>.

233. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol 2010;28:1829-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212256>.

234. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. J Clin Oncol 2010;28:1677-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065188>.

235. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010;11:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005174>.

236. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:3726-3734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>.

237. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221771>.

238. Sparano J, Gray, RJ, Wood, WC, Makower, DF, Lively, TG, Saphner, TJ et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score [Abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl; abstr LBA1) Available at: http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_212997.html.

239. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:573-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664507>.

240. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 - node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900632>.

241. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016;34:2341-2349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926676>.

242. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037> {Identifier: NCT01272037}.

243. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375:717-729. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602253>.

244. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783-2790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816962>.

245. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369732>.

246. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2018;4:545-553. Available at: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5524>.

247. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807638>.

248. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 2004;5:607-616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193263>.

249. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450494>.

250. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, 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* 2013;14:1067-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035531>.

251. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S22-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>.

252. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.

253. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

breast cancer: a southwest oncology group study. Clin Cancer Res 2004;10:5670-5676. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355892>.

254. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:3471-3479. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032587>.

255. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. Clin Cancer Res 2005;11:4741-4748. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000569>.

256. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. J Clin Oncol 2001;19:645-656. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157014>.

257. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 2001;19:3376-3384. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454885>.

258. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. Semin Oncol 2000;27:46-52. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236028>.

259. Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2005;23(Suppl 16):Abstract 510. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/510.

260. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat 1998;52:65-77. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10066073>.

261. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? Eur J Cancer 2000;36:1755-1761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974622>.

262. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2008;26:1059-1065. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227529>.

263. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:2055-2063. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966>.

264. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011;378:771-784. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>.

265. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.

266. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805-816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219286>.

267. Gray R, Rea D, Handley K, 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 [Abstract]. J Clin Oncol 2013;31(suppl):Abstract 5.

268. Cuzick J, Ambrosini L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007;369:1711-1723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>.

269. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

2005;23:5973-5982. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087950>.

270. Ejlersten B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4956-4962.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075113>.

271. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004562. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821328>.

272. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-1717. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888366>.

273. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuporelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuporelin Acetate). *Anticancer Res* 2002;22:2325-2332. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174922>.

274. Thomson CS, Twelves CJ, Mallon EA, Leake RE. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. *Breast* 2002;11:419-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965706>.

275. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). *Eur J Cancer* 2006;42:1780-1788. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765589>.

276. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-1846. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679153>.

277. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009;18 Suppl 3:S122-130.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914530>.

278. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116941>.

279. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *boccardo@hp380.ist.unige.it. J Clin Oncol* 2000;18:2718-2727.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894871>.

280. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-118.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881463>.

281. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-446.

282. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1037-1048.

283. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307102>.

284. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-2670. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563395>.

285. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer:



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-1271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145047>.

286. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083636>.

287. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005;353:2747-2757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>.

288. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002;359:2131-2139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>.

289. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639680>.

290. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. Hum Reprod 2006;21:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210385>.

291. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. J Clin Oncol 2004;22:4261-4271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514369>.

292. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008;26:1051-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309940>.

293. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the

'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. Br J Cancer 2001;85:317-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487258>.

294. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (anastrozole and tamoxifen, alone or in combination) trial. Cancer 2006;107:472-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804925>.

295. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. J Clin Oncol 2007;25:5715-5722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998546>.

296. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2009;20:1489-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474112>.

297. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009;361:766-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692688>.

298. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 2005;23:5138-5147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009955>.

299. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006;17 Suppl 7:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760270>.

300. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014181>.

301. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005;366:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084253>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

302. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138220>.

303. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247627>.

304. Pan H, Gray R, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET) {Abstract}. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstract 505) 2016. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166053-176>.

305. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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* 2003;349:1793-1802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551341>.

306. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718-721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042967>.

307. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008;26:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332475>.

308. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008;19:877-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332043>.

309. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006;24:3629-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822845>.

310. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of

tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157934>.

311. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. ATLAS - 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis. *Cancer Research* 2012;72:S1-2. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S1-2.

312. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-1853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073378>.

313. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949017>.

314. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264120>.

315. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-2447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735701>.

316. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, et al. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010;116:2099-2105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187091>.

317. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960707>.

318. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl*



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

Cancer Inst 2007;99:167-170. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228000>.

319. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA 2009;302:1429-1436. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809024>.

320. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M, et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrine-responsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial [abstract]. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract nr S1-8. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/70/24_MeetingAbstracts/S1-8.

321. Rae J, Drury S, Hayes D, et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial [abstract]. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract S1-7. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9.

322. Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. Annu Rev Med 2011;62:281-293. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226615>.

323. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. J Clin Oncol 2009;27:3235-3258. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470930>.

324. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. The Lancet. Oncology 2011;12:631-641. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641868>.

325. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011;365:1396-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995387>.

326. Gregory W, Marshall H, Bell R, et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered

postmenopausal: Results of a meta-analysis. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:513. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/513.

327. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015;386:1353-1361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211824>.

328. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;386:433-443. Available at:

329. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial [Abstract]. Cancer Res. 2016;76(4 Suppl):Abstract S2-02 2015. Available at:

http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_443.

330. Goss PE, Barrios CH, Chan A, et al. Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer at high risk of disease recurrence (D-CARE): A global, placebo-controlled, randomized, double-blind, phase 3 clinical trial [Abstract]. Cancer Res. 2013;73(24 Suppl):Abstract OT2-6-02 2013. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/24_Supplement/OT2-6-02.

331. Erban JK, Lau J. On the toxicity of chemotherapy for breast cancer--the need for vigilance. J Natl Cancer Inst 2006;98:1096-1097. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912256>.

332. Henderson I, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976-983. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637460>.

333. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;23:3686-3696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897552>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

334. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.

335. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node positive or high risk node negative breast cancer [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2005:Abstract 48*. Available at:

336. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl_18) Abstract 516. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/516.

337. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>.

338. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>.

339. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2521-2526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135211>.

340. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202791>.

341. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997;15:1858-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164196>.

342. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9752815>.

343. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080512>.

344. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 1:23-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521717>.

345. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001;19:329-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208823>.

346. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908410>.

347. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1991-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121461>.

348. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346-1360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747866>.

349. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxan with 8-cycle taxan as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: Results of N-SAS-BC02



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

trial [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):Abstract 516. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/516>.

350. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3103-3110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408507>.

351. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract S3-02: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. Cancer Research 2015;75:S3-02. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S3-02.abstract.

352. Ganz PA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract P3-12-01: Impact of treatment on quality of life (QOL) and menstrual history (MH) in the NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide. Cancer Research 2015;75:P3-12-01. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-12-01.abstract.

353. Levine M, Pritchard K, Bramwell V, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. J Clin Oncol 2005;23:5166-5170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051958>.

354. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. J Clin Oncol 2001;19:602-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157009>.

355. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1681-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447249>.

356. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel

for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008;100:805-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505968>.

357. Sparano JA ZF, Martino S, et al. Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium. Oral Presentation Abstract S3-03. 2014.

358. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930421>.

359. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer [abstract]. Cancer Research 2009;69 (Suppl_1):Abstract 75. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/69/2_MeetingAbstracts/75.

360. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. N Engl J Med 2009;360:2055-2065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439741>.

361. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. N Engl J Med 2005;353:1652-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236735>.

362. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>.

363. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009;27:5685-5692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884557>.

364. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

2005;353:1659-1672. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>.

365. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Cancer Research 2012;72:S5-2. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-2.

366. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-1684. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>.

367. Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Cancer Research 2012;72:S5-5. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-5.

368. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>.

369. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011;29:3366-3373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768458>.

370. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:236-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354370>.

371. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol 2008;26:1231-1238. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250349>.

372. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol 2005;23:7811-7819. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258083>.

373. Geyer CE, Jr., Bryant JL, Romond EH, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)->paclitaxel (T) vs. AC->T with trastuzumab (H) [abstract]. J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18):Abstract 581. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/581.

374. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. J Clin Oncol 2007;25:3525-3533. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687157>.

375. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:29-36. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17208639>.

376. Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol 2009;27:6129-6134. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917839>.

377. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:741-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764181>.

378. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1021-1028. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871490>.

379. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol 2008;26:5697-5704. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001334>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

380. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27:5700-5706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884543>.

381. O'Sullivan C, Holmes E, Spielmann M, et al. The prognosis of small HER2+ breast cancers: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting Abstracts 2013:Abstract S 6-03 Available at:

382. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: A meta-analysis of published literatures. *PLoS One* 2014;9:e83646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24392090>.

383. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2- positive breast cancer (BC) [abstract]. San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract ; Abstract S 1-04 (Oral Presentation. 2013. Available at:

384. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA4. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA4.

385. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5693-5699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884553>.

386. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):Abstract 512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/512.

387. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol*

2008;19:1090-1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296421>.

388. Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-26.

389. von MG, Baselga J, Bradbury I, et al. Adjuvant Pertuzumab and Herceptin IN IniTial TherapY of Breast Cancer: APHINITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939g) [abstract]. *Cancer Res* 2011; 71(Suppl 24):Abstract OT1-02-04.

390. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01358877). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>.

391. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564897>.

392. Aukema TS, Straver ME, Peeters MJ, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:3205-3210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719497>.

393. Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-4751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695254>.

394. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, et al. Effect of (¹⁸F)-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:695-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436392>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

395. van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, et al. ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:1253-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051773>.

396. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. Oncologist 2011;16:1111-1119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21765193>.

397. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3154-3159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516453>.

398. Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, et al. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. Radiol Clin North Am 2004;42:1017-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488555>.

399. Wong TZ, Paulson EK, Nelson RC, et al. Practical approach to diagnostic CT combined with PET. AJR Am J Roentgenol 2007;188:622-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312045>.

400. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

401. <https://www.astro.org/Clinical-Practice/Choosing-Wisely/2014-Choosing-Wisely.aspx> Aa. Available at:

402. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994;271:1587-1592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8182811>.

403. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994;271:1593-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404>.

404. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J

Clin Oncol 1999;17:1080-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071303>.

405. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865-1878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251019>.

406. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. Eur J Cancer 2005;41:2304-2311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140006>.

407. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004;22:2328-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>.

408. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2437-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636335>.

409. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol 2006;107:1475-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738185>.

410. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000;356:2059-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145492>.

411. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2011;29:3862-3868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911720>.

412. Kaplan M, Mahon S, Cope D, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for hot flashes resulting from cancer therapies. Clin J Oncol Nurs 2011;15:149-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444282>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

413. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147-5152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060031>.

414. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:412-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770000>.

415. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632378>.

416. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:1251-1255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829880>.

417. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, et al. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2562-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690182>.

418. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>.

419. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3758-3763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043733>.

420. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;59:464-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901744>.

421. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update* 2009;15:323-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174449>.

422. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005;11:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259870>.

423. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213681>.

424. Li CI, Daling JR, Porter PL, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5312-5318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738113>.

425. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25:2345-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557947>.

426. Chlebowski RT BG, et al. . Final survival analysis from the randomized Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary intervention as adjuvant breast cancer therapy [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2014;Abstract S5-08. Available at:

427. de Glas NA, Fontein DB, Bastiaannet E, et al. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer* 2014;120:2847-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840230>.

428. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1744-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633595>.

429. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895974>.

430. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:479-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>.

431. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529287>.

432. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105765>.

433. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010;15:1164-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041379>.

434. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch* 2011;459:1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643691>.

435. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res* 2011;17:2055-2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307144>.

436. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:(15_Suppl):Abstract 1009. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&onfID=74&abstractID=47385.

437. Sari E, Guler G, Hayran M, et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. *Med Oncol* 2011;28:57-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099049>.

438. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann*

Oncol 2009;20:1499-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299408>.

439. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786420>.

440. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res* 2007;9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511881>.

441. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012;30:2601-2608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711854>.

442. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013;24:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002281>.

443. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014;50:277-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269135>.

444. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:2817-2827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920129>.

445. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer* 1999;35:32-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211085>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

446. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008;207:57-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589362>.

447. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence: A systematic review of the results and impact on prognosis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1329-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468606>.

448. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:156-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439313>.

449. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994;74:416-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004615>.

450. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614878>.

451. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407345>.

452. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1696-1702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357493>.

453. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702580>.

454. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006;24:2694-2696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702578>.

455. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg* 2008;247:739-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438109>.

456. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-1388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363985>.

457. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol* 2016;34:2359-2365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001590>.

458. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1006-1006. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006.

459. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3141-3149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777404>.

460. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:614-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561551>.

461. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702591>.

462. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251160>.

463. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-2044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626201>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

464. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med 1996;335:1785-1791. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8965890>.

465. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000;88:1082-1090. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699899>.

466. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, et al. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer : long-term follow-up experience. Clin Drug Investig 2006;26:43-48. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163234>.

467. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. Clin Drug Investig 2006;26:315-322. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163265>.

468. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer 2004;100:36-43. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692022>.

469. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1999;17:846-854. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071275>.

470. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2013;14:663-670. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684411>.

471. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients

With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:48-58.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>.

472. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:906-912. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125763>.

473. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. ASCO Meeting Abstracts 2014;32:LBA9500. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA9500.

474. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003;98:1735-1744. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534891>.

475. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010;28:5132-5139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>.

476. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-1936. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613>.

477. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29:1541-1547. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718092>.

478. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017;35:3638-3646.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968163>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

479. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804902>.

480. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166679>.

481. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-4535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704066>.

482. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065000>.

483. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-Line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol* 2015;33:3781-3787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371134>.

484. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-4600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855825>.

485. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317176>.

486. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454>.

487. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;Jco2018789909.

488. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826360>.

489. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370325>.

490. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:989-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902874>.

491. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853014>.

492. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1226-1234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917258>.

493. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-3366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454883>.

494. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Arimidex Study Group. Cancer* 1998;83:1142-1152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740079>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

495. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009;9:39-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299239>.

496. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.

497. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-3757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078487>.

498. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078488>.

499. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-4890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794551>.

500. Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:S84-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056332>.

501. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985247>.

502. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209-219. Available at:

503. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive,

HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331>.

504. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875-2884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882>.

505. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563959>.

506. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396-3403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>.

507. Osborne CK, Pippin J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-3395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>.

508. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006;24:1052-1056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505423>.

509. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-1670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

510. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091374>.

511. Bachelot T, Bourgier c, Cropet C, et al. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast Cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(24 Supplement):Abstract: S1-6 Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-6.

512. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(Suppl 1):6091. Available at:

513. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30:870-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158787>.

514. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>.

515. Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013;13:421-432 e428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267730>.

516. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:741-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821047>.

517. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003;39:2318-2327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556923>.

518. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:2310-2317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556922>.

519. Abrams J, Aisner J, Cirincione C, et al. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741. *J Clin Oncol* 1999;17:64-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458219>.

520. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, et al. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:337-343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2141491>.

521. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2000-2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683230>.

522. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* 2009;302:774-780. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690310>.

523. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5218-5224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533223>.

524. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875>.

525. Ewer M, Baselga J, Clark E, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl_15):Abstract 533. Available at:



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&onfID=114&abstractID=95049.

526. Cortés J, Baselga J, Im Y, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2012 30 (Suppl_15) Abstract 598 Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&onfID=114&abstractID=95084.

527. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol 2019;30:766-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796821>.

528. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. Cancer Research 2012;72:Abstract P5-18-20. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-20.

529. Paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01276041). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01276041>.

530. Perez E, Lopez-Vega J, Mastro L, et al. A combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (Suppl_15):Abstract TPS653. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&onfID=114&abstractID=93917.

531. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) {+/-} pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/507.

532. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>.

533. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer 2007;110:965-972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614302>.

534. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2786-2792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782917>.

535. Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008;26:1642-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

536. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2005;23(Suppl 16):Abstract 717. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/717.

537. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516068>.

538. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20:1215-1221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870163>.

539. Bartsch R, Wenzel C, Altörjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3853-3858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679724>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

540. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009;27:1999-2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619>.

541. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [abstract]. J Clin Oncol 2008;26(Suppl 15):Abstract 1025. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025.

542. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol 2010;28:1138-1144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124182>.

543. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2012;30:1594-1600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393084>.

544. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162>.

545. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192>.

546. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-2743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538>.

547. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist 2010;15:924-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736298>.

548. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:1124-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187>.

549. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol 2012;30:2585-2592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689807>.

550. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. J Clin Oncol 2019;37:1081-1089. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860945>.

551. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. Journal of Clinical Oncology 2019;37:1002-1002. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1002.

552. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009;27:5529-5537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670>.

553. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Breast 2012;21:27-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862331>.

554. Johnston S, Pippen J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:5538-5546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786658>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

555. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2826-2835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106636>.

556. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:1004-1004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1004.

557. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006;66:8297-8308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912212>.

558. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1084-1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336551>.

559. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;0:null. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601>.

560. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:558-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689707>.

561. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579>.

562. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713086>.

563. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-2121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345906>.

564. Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2019;5:74-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242306>.

565. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1003-1003. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.

566. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [Abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22:Abstract 510 Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510.

567. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846660>.

568. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.

569. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>.

570. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-2149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

571. Giarratano T, Frezzini S, Zanocco M, et al. Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. *Breast J* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31837103>.

572. Kruse M, Abraham J. Management of Chemotherapy-Induced Alopecia With Scalp Cooling. *J Oncol Pract* 2018;14:149-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529389>.

573. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:596-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254>.

574. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. *Jama* 2017;317:606-614.

575. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:199-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>.

576. Stockler MR, Wilcken NJC, Coates AS. Chemotherapy for Advanced Breast Cancer – How Long Should it Continue? *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;81:49-52. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1026316806601>.

577. Claessens AKM, Bos M, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: the Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). *Breast Cancer Res Treat* 2018;172:413-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121808>.

578. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709565>.

579. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and

Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

580. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010;36:69-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945225>.

581. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561296>.

582. Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987737>.

583. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385-2394.

584. Andersson M, Daugaard S, von der Maase H, Mouridsen HT. Doxorubicin versus mitomycin versus doxorubicin plus mitomycin in advanced breast cancer: a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1181-1186.

585. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998846>.

586. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962720>.

587. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

for advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol 2001;12:1247-1254.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697835>.

588. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376385>.

589. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2015;33:594-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605862>.

590. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. Clin Breast Cancer 2019;19:e306-e318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635175>.

591. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2567-2574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595708>.

592. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1993;11:1245-1252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315421>.

593. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007;8:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329192>.

594. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-5551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110015>.

595. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. J Clin

Oncol 2005;23:6019-6026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135470>.

596. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794-7803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172456>.

597. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:3611-3619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470941>.

598. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14:1146-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648369>.

599. Roche H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25:3415-3420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606972>.

600. Thomas E, Tabernero J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3399-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606975>.

601. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2007;25:3407-3414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606974>.

602. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637459>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

603. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3114-3121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118025>.

604. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293863>.

605. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711184>.

606. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4498-4504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025143>.

607. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3840-3847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349301>.

608. Yardley DA, Brufsky A, Coleman RE, et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673577>.

609. Nelli F, Moscetti L, Natoli G, et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes. *Int J Clin Oncol* 2013;18:343-349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350024>.

610. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity

trial. *Ann Oncol* 2018;29:1763-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878040>.

611. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:124-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618614>.

612. Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, et al. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2004;15:1517-1526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367413>.

613. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160686>.

614. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1005>.

615. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-1260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383283>.

616. Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906761>.

617. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-3247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498403>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

618. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:2361-2369. Available at:
619. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1005.
620. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014;5:4846.
621. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
622. Meric-Bernstam F, Shukla N, Peled N, et al. Abstract P6-20-02: Activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers. *Cancer Research* 2019;79:P6-20-02.
623. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol* 2019;30:viii23-viii30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31738426>.
624. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. *Annals of Oncology* 2018;29. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy483.003>.
625. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 2019;30:405-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30475947>.
626. Phan K, Charif M. Pembrolizumab for PD-L1-Positive Breast Cancer Refractory to Chemotherapy. *Am J Ther* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219807>.
627. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460-2467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138582>.
628. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, et al. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1014-1014. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014.
629. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.
630. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459811>.
631. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32:3483-3489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888818>.
632. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001;27:9-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237774>.
633. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998;187:171-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704964>.
634. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990209>.
635. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206:316-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

636. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005;40:363-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.

637. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91:472-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169928>.

638. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915373>.

639. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97:2142-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712465>.

640. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305706>.

641. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731439>.

642. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006;192:481-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978954>.

643. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-1023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195914>.

644. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:324-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439760>.

645. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast* (ed 3rd). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

646. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989;63:2532-2536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2541890>.

647. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20:4621-4628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498785>.

648. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000;89:1502-1511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013364>.

649. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 1999;134:487-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323420>.

650. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001;7:411-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843853>.

651. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol* 2002;118:522-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375638>.

652. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1504-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408874>.

653. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271981>.

654. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942575>.

655. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006;239:52-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484353>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

656. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812971>.

657. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:442-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113569>.

658. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476883>.

659. Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066225>.

660. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;5:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261174>.

661. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319240>.

662. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569204>.

663. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818956>.

664. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679135>.

665. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 540. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/540.

666. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678485>.

667. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>.

668. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-1226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894524>.

669. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clinical Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523825>.

670. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550321>.

671. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:317-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507181>.

672. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921242>.

673. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196514>.

674. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005;6:354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277887>.

675. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349415>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

676. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666645>.

677. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy--Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007;23:611-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399946>.

678. Waterston AM, Graham J. Effect of Adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24:321-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401684>.

679. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738038>.

680. Witzel ID, Müller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008;19:191-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084047>.

681. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006;7:339-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092403>.

682. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology* 2007;21:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>.

683. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588366>.

684. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:2170-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781628>.

685. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:243-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261404>.

686. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res* 2009;11:R9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228416>.

687. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004;13:97-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019688>.

688. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition. New York: Springer; 2010.

689. Haagensen CD. *Inflammatory Carcinoma. Diseases of the Breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1956:488-498.

690. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer* 2007;110:1436-1444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694554>.

691. Panades M, Olivetto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:1941-1950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774787>.

692. Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer* 2011;117:1819-1826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509759>.

693. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:966-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998949>.

694. Bleicher RJ, Morrow M. Inflammatory breast cancer: Still poorly characterized. The Dawood/Cristofanilli article reviewed. *Oncology* 2007;21:679-680. Available at: <http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61508>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

695. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. Clin Cancer Res 2006;12:5047-5054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16951220>.

696. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:118-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>.

697. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. J Nucl Med 2009;50:231-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164229>.

698. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:786-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258987>.

699. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. Ann Surg Oncol 1997;4:452-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309333>.

700. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. Cancer Chemother Pharmacol 1997;40:321-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9225950>.

701. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Clin Breast Cancer 2004;4:415-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023242>.

702. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. Clin Breast Cancer 2006;7:386-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239263>.

703. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after

primary systemic chemotherapy. Cancer 2006;106:1000-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444747>.

704. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. Cancer 2008;112:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300243>.

705. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet 2010;375:377-384. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619644>.

706. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:1831-1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549824>.

707. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol 2003;21:46-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506169>.

708. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296975>.

709. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. Clin Breast Cancer 2003;4:348-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715110>.

710. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2010;28:3248-3255. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/28/20/3248.abstract>.



NCCN Guidelines Versión 2.2022

Cáncer de mama

711. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. Breast Dis 2005;22:67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735788>.

712. Stearns V, Ewing CA, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923129>.

713. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:76-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765534>.

714. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg 2008;247:732-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438108>.

715. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 2000;7:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894136>.

716. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. Oncology 2006;71:456-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690561>.

717. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. Eur Radiol 2003;13:2128-2132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928964>.

718. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, et al. Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. Cancer 1987;59:1170-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3815292>.

719. Bleicher RJ, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. Oncology (Williston Park) 2007;21:1521-1528, 1530; discussion 1530, 1532-1523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077995>.

720. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. Breast J 1999;5:230-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348292>.

721. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:1045-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244803>.