MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

Nº 054-2020-HCH/OG

REPÚBLICA DEL PERÚ

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
3:10 P 26 FEB. 2020
RECIBIDO
HORA ..... FIRMA .....

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

San Martin de Porres, 25 de Febrero de 2020

Visto el expediente N°3080-2020, con el Informe N°003-2020-DME/HCH, del 31 de enero de 2020, del Departamento de Medicina y el Informe Técnico N°010-OGC-HCH-2020, de la Oficina de Gestión de la Calidad Hospital Cayetano Heredia;

CONSIDERANDO:

Que, con el Informe N°003-2020-DME/HCH, del 31 de enero de 2020, el Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, remite el proyecto de la Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento del Cáncer de Mama, para su revisión y aprobación, para ello cuenta con el Informe Técnico N°010-OGC-HCH-2020, del 17 de febrero de 2020 de la Oficina de Gestión de la Calidad para su aprobación con Resolución Directoral;

Que, mediante Resolución Ministerial N°302-2015-MINSA, se aprueba la Norma Técnica N°117-MINSA/DGSP-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, la cual tiene como finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, mediante Resolución Ministerial N°850-2016-MINSA del 28 de octubre del 2016 se aprueba las "Normas para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", la cual establece disposiciones relacionadas con los procesos de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los Documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud. Estableciendo que las Guías Técnicas son Documentos Normativos del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica. Las mismas que pueden ser del campo administrativo, asistencial o sanitario; cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC);

Que, mediante Resolución Ministerial N°414-2015/MINSA, se aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, la misma, que tiene la finalidad de contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Practica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, estando a lo propuesto por el Jefe del Departamento de Medicina lo recomendado por la Oficina de Gestión de la Calidad y lo opinado por la Asesoría Jurídica en el Informe Nº201-2020-OAJ/HCH;

Con el visto del Departamento de Medicina, Gestión de la Calidad y Asesoría Jurídica;

De conformidad, con lo dispuesto en el TUO de la Ley del Procedimiento Administrativo General Nº27444 y las facultades previstas en el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Cayetano Heredia aprobado por Resolución Ministerial Nº 216-2007/MINSA, y;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento del Cáncer de Mama del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, la cual se adjunta y forma parte integrante de la presente resolución.

Articulo 2°.- ENCARGAR al Departamento de Medicina, del Hospital Cayetano Heredia, adopte las acciones administrativas para el cumplimiento y aplicación de la Guía de Práctica Clínica aprobada con la presente Resolución.

Artículo 3°.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones efectué la publicación y difusión de la presente Resolución Directoral en el portal de transparencia estándar del Hospital Cayetano Heredia.

Regístrese y Comuníquese.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

Dra. AIDA CECILIA PALACIOS RAMIREZ
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 23579 R.N.E. 9834

CERTIFICO:
ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
Al que remito para los fines pertinentes
25 FEB. 2020
Sr. Emililano Elias Suarez Quispe
FEDATARIO
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

Servicio de Hemato-Oncología Médica

Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama

Dr. Hermes Tejada Benavides

Dra. Carmen Acevedo Zanabria

Dr. Jean Pierre Jara Dávila

V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

- Versión 2020 -

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama

I) FINALIDAD

La presente guía tiene como finalidad contribuir a establecer un manejo clínico homogéneo y basado en procesos estandarizados y en la mejor evidencia científica del cáncer de mama en el Hospital Cayetano Heredia, de manera que se pueda optimizar el tratamiento en el marco de la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento, tratando de optimizar la sobrevida y calidad de vida.

II) OBJETIVOS

Estandarizar los criterios, procedimientos y manejo en general del cáncer de mama en el Hospital Cayetano Heredia en el marco de la atención integral de salud.

III) ÁMBITO DE APLICACIÓN

Esta guía de práctica clínica es de aplicación obligatoria por el servicio de Oncología Médica del Hospital Cayetano Heredia y de referencia para los servicios que intervienen de manera indirecta en el manejo de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de manera que se garantice la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento.

IV) PROCESO A ESTANDARIZAR

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

4.1. NOMBRE Y CODIGO

NOMBRE: CÁNCER DE MAMA

CODIGO: **CIE-10**

C50: NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA

C50.0: Neoplasia maligna de pezón y areola

C50.1: Neoplasia maligna de porción central de mama

C50.2: Neoplasia maligna de cuadrante superior interno de mama

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

C50.3: Neoplasia maligna de cuadrante inferior interno de mama

C50.4: Neoplasia maligna de cuadrante superior externo de mama

C50.5: Neoplasia maligna de cuadrante inferior externo de mama

C50.6: Neoplasia maligna de cola axilar de mama

C50.8: Neoplasia maligna de localizaciones contiguas a la mama

C50.9: Neoplasia maligna de localización no especificada de mama

V) CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICION

El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada a nivel mundial. Es el cáncer más común en el sexo femenino (20-30% de todas las neoplasias); históricamente las mujeres blancas han tenido una tasa alta de incidencia de cáncer de mama partir de los 40 años.

Desde 1991 la mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo, lo que sugiere un beneficio para la combinación de detección temprana y el tratamiento más eficaz. La mortalidad por cáncer de mama es alrededor del 15% en Norteamérica gracias a los diagnósticos tempranos, pero existen regiones como Cuba donde la mortalidad es del 50% o Perú que es del 30%, esto está relacionado al pobre acceso a un sistema de salud resolutivo y a la frecuencia de enfermedad localmente avanzada.

La incidencia se incrementó en los países más desarrollados por factores vinculados a mejor diagnóstico temprano y disminución de la natalidad. Sin embargo, en los últimos años, ha disminuido el número de casos por la reducción del uso de terapia de reemplazo hormonal.

En contraste, en países con menos desarrollo el número de casos sigue en ascenso por cambios en los estilos de vida que cada vez se hacen más semejantes a los países desarrollados.

Hoy en día está subdividido en 4 subtipos moleculares, cada uno con tratamiento y pronóstico diferente. Así tenemos:

i. ***Luminal A***, el cual es de curso más benigno e idealmente puede ser tratado solo con cirugía y hormonoterapia;

ii. ***Luminal B***, el cual es un poco más agresivo, y que requiere después de la cirugía del uso de quimioterapia adyuvante;

iii. ***HER2***, el cual puede ser puro, o con expresión positiva de receptores hormonales (Triple positivo). Este tumor se caracteriza por un pronóstico algo adverso, pero posee una terapéutica biológica única y dirigida (Trastuzumab / Pertuzumab / TDM-1) la cual está aprobada su prescripción en adyuvancia y en el contexto metastásico. Cuando se asocia con expresión hormonal positiva se debe añadir al tratamiento hormonoterapia;

iv. ***Triple Negativo***, el cual tiene el peor pronóstico, y responde a quimioterapia e inmunoterapia.

5.2 ETIOLOGÍA:

La gran mayoría de casos de cáncer de mama en la actualidad son desconocidos, de manera esporádica. No se conoce un agente causal directo, sin embargo, se han planteado factores de riesgo que se mencionarán en el punto 5,5.

Aproximadamente del 85-90% de carcinomas invasivos son ductales en su origen con sus variantes mucinoso, adenoide quístico y carcinoma tubular con historia natural favorable.

5.3 FISIOPATOLOGÍA:

Los cánceres invasivos surgen a través de una serie de alteraciones moleculares a nivel celular que dan como resultado células epiteliales de mama con características inmortales y crecimiento incontrolado.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en la actualidad, y es el cáncer más común en el sexo femenino (20-30% de todas las neoplasias) y el más letal. La edad de máxima incidencia está alrededor de los 50 años, aunque hoy en día se diagnostica alrededor de 6% de casos en mujeres menores de 35 años.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de las Américas. Cada año se producen en la Región más de 462.000 casos nuevos y casi 100,000 muertes por cáncer de mama. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. De manera similar, entre las mujeres de Estados Unidos y Canadá, el 24% de los nuevos casos y el 14% de las muertes por cáncer son por cáncer de mama. Se

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

espera que para el 2030 se produzca un aumento del cáncer de mama en las Américas, con unos 572,000 casos nuevos y unas 130,000 muertes. El aumento de nuevos casos y muertes en América Latina y el Caribe será casi el doble que en los Estados Unidos y Canadá.

En el Perú, ocupa el segundo lugar en incidencia y es la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

- **Género Femenino:** Aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- **Edad:** el riesgo aumenta al aumentar la edad. La mayoría de casos ocurre en mujeres mayores de 60 años.
- **Raza:** más frecuente en mujeres de raza blanca
- **Alcohol:** su consumo excesivo aumenta el riesgo.
- **Sobrepeso:** La sobreexpresión del tejido adiposo de la mama con leptinina aumenta la proliferación de células y cáncer.
- **Menarquia precoz:** Aparición temprana de la primera regla, mayor tiempo de exposición estrogénica.
- **Menopausia tardía:** Mayor tiempo de exposición estrogénica.
- **Historia familiar:** aumenta el riesgo si un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) ha padecido la enfermedad. Si la enfermedad apareció en familiares más lejanos, el riesgo es menor.
- **Antecedentes personales:** una mujer que ha tenido cáncer de mama, tiene más riesgo de padecer otro cáncer en la mama contralateral.
- **Enfermedades previas de la mama:** algunas enfermedades de la mama como la hiperplasia atípica o el carcinoma lobulillar in situ pueden aumentar el riesgo.
- **Primer embarazo tardío:** Embarazo reduce exposición estrogénica.
- **Nuliparidad:** Tiempo de gestación con mínima exposición estrogénica.
- **Terapia hormonal sustitutiva prolongada:** Durante el tratamiento hormonal sustitutivo existe un mayor riesgo de carcinoma de mama, si bien depende

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DEPARTAMENTO DE MEDICINA

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Oficina de Gestión de la Calidad

de los tipos de preparados, y vuelve al riesgo habitual una vez que cesa el tratamiento.

5.5.1 Medio Ambiente

El medio ambiente per sé no tiene repercusión en la génesis de esta neoplasia, pues no se han demostrado relación alguna.

5.5.2 Estilos de Vida

Cada vez hay más estudios que vinculan algunos hábitos no saludables con cáncer de mama. Se ha demostrado la relación con el sobrepeso/obesidad tanto en el origen de la neoplasia como en la evolución tórpida en aquellas pacientes que padecen cáncer de mama y tienen peso fuera de rango, a pesar de estar en tratamiento. Otro factor de riesgo asociado al estilo de vida es el tabaquismo y el alcohol.

5.5.3 Factores Hereditarios

Se considera que el porcentaje de pacientes con cáncer de mama de origen hereditario fluctúa entre 5 a 15% de todos los casos. Generalmente los casos se hallan dentro del "Síndrome de Cáncer de Mama y ovario Hereditarios", el cual se vincula con los genes BRCA 1 y 2. Menos del 1% de la población general tiene mutación en estos genes, lo cual les da un 80% de posibilidades de hacer una neoplasia de mama u ovario, a lo largo de su vida. Solo un 10-15% de mujeres con cáncer de mama confirmado presentan mutación de algún gen BRCA, especial grupo de riesgo son las pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo.

Los factores que pueden sugerir este síndrome a nivel familiar, pueden ser:

- 1 o más mujeres con diagnóstico de cáncer de mama u ovario a una edad menor de 45 años
- 1 o más mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años con historia familiar de cáncer de próstata, melanoma, o cáncer de páncreas.
- Presencia de cáncer de mama u ovario en múltiples generaciones en un mismo lado familiar.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

- Paciente con diagnóstico de un segundo cáncer de mama en la misma mama o en la contralateral, o ha padecido un cáncer de mama y de ovario a la vez.
- Tener un familiar varón con cáncer de mama
- Tener historia de cáncer de mama, ovario y/o páncreas en el mismo grupo familiar.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

a. Cambios cutáneos: edema, eritema, piel de naranja y/o inflamación

b. Cambios en la morfología de la mama: aparición de nódulos, retracciones.

c. Cambios en el pezón: retracción, aplanamiento, inversión del mismo, eritema, secreciones.

d. Nódulos únicos, solidos, irregulares, fijos a piel y generalmente No dolorosos.

6.1.2. Interacción Cronológica

Cada caso tiene un tiempo de aparición diferente. Se considera que el tiempo aproximado para pasar de un carcinoma in situ a infiltrante es de alrededor 2 años. La aparición también dependerá de la agresividad del subtipo histológico, mientras más agresivos sean (HER-2, Triple Negativo) aparecerán más tempranamente.

6.1.3. Gráficos, diagramas, fotográficas (Ver anexo)

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

No existen criterios patognomónicos, sin embargo, nosotros sugerimos el siguiente proceso diagnóstico:

a. *Historia clinica:* Datos ginecológicos (uso de MAC, número de hijos, LME, estado menopaúsico, antecedentes familiares, Uso de terapia de remplazo hormonal)

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

b. *Examen físico completo.*

c. *Laboratorio:* hemograma, función hepática y renal, Fosfatasa alcalina, Calcio, MT (CEA, CA15.3); estradiol, FSH

d. *Imágenes:* Mamografía bilateral +/- ecografía mamaria bilateral y axilar.

e. *Anatomia Patologica:* Obtención de biopsia dirigida (core) por BAG o estereotaxia. Si adenopatías palpables PAAF axilar. Si axila negativa clínica e imagenológicamente, valorar biopsia selectiva de ganglio centinela.

f. *Estudio Inmunohistoquímico de la muestra*: status de Receptores hormonales (RE, RP, HER2, ki67%).

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico diferencial principal de nódulos mamarios es la enfermedad fibroquistica, es por dicho motivo que de haber sospecha neoplásica, la realización de una biopsia es mandatoria.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica (AP)

El cáncer de mama tiene estos principales subtipos histológicos:

- Carcinomas NO invasivos:
  - Carcinoma ductal in situ (CDIS)
  - Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)
- Carcinomas invasivos:
  - Carcinoma ductal infiltrante (CDI) 75% de todos los carcinomas invasivos.
  - Carcinoma lobulillar infiltrante (5-10%)
  - Carcinoma medular (5-7% del total)
  - Carcinomas mucinosos y tubulares (en conjunto suman 5%)

6.3.1.1 FENOTIPOS MOLECULARES

Desde el año 2000, se planteó una subclasificación molecular del cáncer de mama con implicancias terapéuticas y pronosticas. Se consideran de forma práctica 4 subtipos:

a) Luminal A:

a. Se define como aquel cáncer de mama que expresa RH positivos (RE y/o RP), HER2 negativo, ki67 bajo (<14%)

b. Otro modo de definirlo es con RP alto (> 20%)

c. Presentan mejor pronóstico en términos de SG y SLP

d. Mejor respuesta a Hormonoterapia que a quimioterapia.

b) Luminal B:

a. Se define como aquel cáncer de mama que expresa RH positivos (RE y/o RP), HER2 negativo, ki67 alto (>14%)

b. Requieren tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia.

c) HER2

a. Se define como aquel cáncer de mama que expresa HER2 de forma positiva (3+). Si el resultado es de 2+ se debe confrontar con un estudio de amplificación de FISH. FISH: HER2/CEP17 ≥ 2.0

b. Se beneficia de una terapia biológica dirigida: Trastuzumab / Pertuzumab / TDM-1 / Lapatinib.

c. Puede presentar RH negativos y/o positivos.

d. En el caso de RH positivos, se convierte en una entidad particular llamada TRIPLE POSITIVO que se beneficia de tratamiento dirigido con Trastuzumab, hormonoterapia y Quimioterapia. Presenta un pronóstico algo menos favorable que aquel tumor HER2 positivo con RH negativos.

d) Triple negativo:

a. Se define como aquel Cáncer de mama que no expresa RH ni HER2.

b. Tiene un pronóstico poco favorable, aunque suele responder inicialmente muy bien a quimioterapia.

c. El tratamiento se basa en Quimioterapia.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

6.3.1.2 Datos en informe anatomopatológico de Cáncer de Mama

Un informe de patología de cáncer de mama, debe consignar al menos los siguientes parámetros:

- Tipo histológico
- Presencia o no de componente in situ, o componente comedo.
- Diámetro tumoral.
- Grado histológico (Scarff-Bloom-Richardson: SBR y mSBR)
- Infiltración linfovascular
- Afectación ganglionar en número y rotura capsular u componente microM1.
- Inmunohistoquìmica (IHQ):
    1. RH (RE y RP) expresados bajo la técnica Allred y/o H-Score
        1. Se consideran positivos si el porcentaje es >1%, sin embargo de forma práctica y en protocolos de ensayos clínicos el punto de corte es 10%.
        2. Existen estudios que postulan que a menor presencia de positividad a RH (<10% y más cercano al 1%) el pronóstico no es tan favorable (comportamiento algo similar a Triple negativo, si es que no expresa de forma conjunta HER2).
    2. HER2 status:
        1. HER2 -/+: negativo
        2. HER2 ++: indeterminado, complementar con FISH, si es SISH/FISH amplificado se cataloga como un HER positivo, si no es amplificado, es un resultado negativo.
        3. HER2 +++: positivo.
    3. Ki67%, donde debe colocarse el porcentaje.

6.3.1.3. pTNM, estadio patológico (ver anexo)

6.3.2. De Imágenes

- Mamografía: considerada como la prueba estándar de oro para la detección temprana del cáncer de mama. Puede dar falsos positivos o negativos en mamas densas.

- Ecografía mamaria: Pacientes con tejido mamario denso. Muestra el tamaño y posición del tumor y sus características líquidas o sólidas.

- Biopsia con guía ecográfica o esterotáxica: Mejor técnica

En pacientes con estadio localmente avanzado tributarias de tratamiento quimioterápico neoadyuvante, se debe de realizar previamente:

- Tomografía tórax-abdominal-pélvica (TEM T-AP) con contraste, en su defecto Rx tórax con ecografía de abdomen completo.
- Gammagrafía ósea completa
- Tomografía de encéfalo (si clínica neurológica sugestiva, HER2+ o Triple negativo). De ser un resultado no concluyente se solicitará RMN de encéfalo.
- Se podría valorar emplear una Resonancia magnética de mama en ciertos casos (como aquellas con uso de protesis mamarias).

6.3.3. De Exámenes Especializados Complementarios

- Tipificación de subtipo molecular por medio de Inmunohistoquímico.
    - Determinación de:
        - Receptores estrogénicos (RE)
        - Receptores de progesterona (RP)
        - Ki67
        - HER2
- A modo de estadiaje especialmente en pacientes con estadio localmente avanzado tributarias de tratamiento con quimioterapia(QT) neoadyuvante- se debe de realizar previamente:

HOSPITAL CAYETANO Oficina de Gestión de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

V°B°

6.3.1.2 Datos en informe anatomopatológico de Cáncer de Mama

Un informe de patología de cáncer de mama, debe consignar al menos los siguientes parámetros:

- Tipo histológico
- Presencia o no de componente in situ, o componente comedo.
- Diámetro tumoral.
- Grado histológico (Scarff-Bloom-Richardson: SBR y mSBR)
- Infiltración linfovascular
- Afectación ganglionar en número y rotura capsular u componente microM1.
- Inmunohistoquìmica (IHQ):
    1. RH (RE y RP) expresados bajo la técnica Allred y/o H-Score
        1. Se consideran positivos si el porcentaje es >1%, sin embargo de forma práctica y en protocolos de ensayos clínicos el punto de corte es 10%.
        2. Existen estudios que postulan que a menor presencia de positividad a RH (<10% y más cercano al 1%) el pronóstico no es tan favorable (comportamiento algo similar a Triple negativo, si es que no expresa de forma conjunta HER2).
    2. HER2 status:
        1. HER2 -/+: negativo
        2. HER2 ++: indeterminado, complementar con FISH, si es SISH/FISH amplificado se cataloga como un HER positivo, si no es amplificado, es un resultado negativo.
        3. HER2 +++: positivo.
    3. Ki67%, donde debe colocarse el porcentaje.

6.3.1.3. pTNM, estadio patológico (ver anexo)

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DEPARTAMENTO DE MEDICINA

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Oficina de Gestion de la Calidad

- TEM T-AP con contraste, en su defecto Rx tórax con ecografía de abdomen completo.
- Gammagrafía ósea
- TEM de encéfalo (si clínica neurológica sugestiva). De ser un resultado no concluyente se solicitará RMN de encéfalo.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. **Medidas Generales y Preventivas**

- Mamografía cada 2 años reducen la mortalidad en el grupo de mujeres entre los 50-69 años. El beneficio en mujeres de 40 a 49 años es limitado.
- Se suele usar ecografía de mama en pacientes de 40-49 años ya que no hay consenso.
- Si antecedentes familiares de cáncer de mama con o sin mutación de BRCA se puede realizar RMN mama anual + mamografía que puede tener resultados más favorables que con mamografía sola (reduce hasta un 70% del diagnóstico de cáncer de mama ECII o mayor). Se recomienda RMN de mamas anual concomitante o alternándo c/6 meses con mamografía comenzando 10 años antes que el caso más joven en la familia. No hay consenso con mamografía.

6.4.2. **Terapéutica**

6.4.2.1 CARCINOMA IN SITU:

- Confirmación de CDIS (pTis, N0 M0) por AP, con determinación de RH, consejería genética si paciente tiene riesgo.
  - Si el resultado es de HER2 +++ constatar que no sea del componente invasivo de estar presente.
- Aplicación de score pronóstico de Van Nuys (South Carolina University, 2003) para ver opción terapéutica. Variables que consideran tamaño tumoral, grosor de los bordes, grado nuclear más necrosis. (anexo 1).
- Tratamiento de disminución de riesgo: Uso de tamoxifeno 20mg/d, por 5 años.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

6.4.2.2 CANCER INVASIVO

6.4.2.2.1 CANCER DE MAMA EN ESTADIO INICIAL (EC: I)

Considerar la intervencion quirurgica de inicio

CIRUGIA PRIMARIA

La cirugía en cáncer de mama es una decisión que debe ser individualizada de acuerdo con las características clínicas y antecedentes de cada paciente, así como al tipo de tumor, grado, pruebas de inmunohistoquímica, estadio clínico en el que llega y deseo de cada paciente.

La cirugía en el cáncer de mama permite el control local de la enfermedad y el estadiaje, abarcando dos componentes: la cirugía propia de la mama y el manejo de axila.

CIRUGIA DE CONSERVACIÓN: No existe un tamaño que contraindique de manera categórica la conservación mamaria, que depende de la relación entre el tamaño tumoral y el tamaño mamario.

Los objetivos de la cirugía conservadora son:

- Exéresis del tumor con márgenes libres: Minimiza el riesgo de una eventual recidiva local.

- Resultado cosmético óptimo.

Para asegurar márgenes libres a criterio del cirujano, cuando sospeche que la tumoración esta próxima a los bordes, podrá solicitar un estudio anátomopatológico intraoperatorio (congelación de bordes).

Cirugía oncoplástica:

- Debe realizarse cuando se realiza una exéresis de más de 20-25 % del volumen mamario.

- Depende de la localización del tumor.

- Los tumores localizados en cuadrantes internos e inferiores son los que pueden presentar resultados cosméticos

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

desfavorables, por lo que se recomienda cirugía oncoplástica.

- En casos de abordaje laterales considerar reposicionar complejo areola pezón.

- Si la reducción es de gran volumen se debe considerar la simetrización contralateral.

MASTECTOMÍA: Se debe considerar mastectomía en los siguientes casos:

- Tumores con extenso componente intraductal.
- Relación mama/tumor desfavorable.
- Imposibilidad de obtener márgenes libres.
- Multicentricidad.
- Mutaciones genéticas que aumenten el riesgo de cáncer.
- Cuando se trate de pacientes varones.
- En estadios metastasicos, se puede realizar para evitar complicaciones locales como sangrado, infección, etc

Al indicar una mastectomía, se debe ofrecer a la paciente la posibilidad de una reconstrucción inmediata (excepto en varones), teniendo en cuenta la indicación de tratamientos posteriores y siempre que no exista una contraindicación para la misma. En caso de que la reconstrucción inmediata no fuese posible, en función de la evolución de la paciente y la corrección o consideración de eventuales factores que puedan influir en su resultado (administración de radioterapia previa, cese de hábito tabáquico, edad y características cardiovasculares) podría considerarse la reconstrucción diferida.

CIRUGIA DE LA AXILA

La afectación axilar, N, sigue siendo uno de los factores pronóstico más importantes en el cáncer de mama, por tanto está indicado realizar una estadificación axilar en todos los casos de cáncer infiltrante.

RADIOTERAPIA DE LAS CADENAS GANGLIONARES

Después de una linfadenectomía axilar la RDT de la axila (niveles I y II axilares) debe ser obviada excepto en los casos de enfermedad residual. La RDT de la axila puede estar indicada si existe afectación extensa de la grasa

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° BIC

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

periganglionar, no se ha realizado vaciamiento axilar o es incompleto (< 10 ganglios). De acuerdo con el estudio Amaros, en pacientes mayores de 50 años, T1, T2 y axila clínicamente negativa, la RDT de la axila puede ser una alternativa terapéutica a considerar a la linfadenectomía axilar.

La radioterapia de las cadenas ganglionares (nivel III y supraclavicular) está indicada cuando existen ≥ 4 ganglios axilares afectos, cuando no se ha realizado vaciamiento axilar o es insuficiente. En caso de 1 a 3 ganglios, algunos autores y las guías internacionales la recomiendan siempre. Otros autores la recomiendan cuando coexisten con otros factores de riesgo, como edad inferior a 50 años, más de 20 % de ganglios afectos, GIII e invasión vascular.

La irradiación de la cadena mamaria interna está indicada cuando existe afectación de la misma confirmada y deberá considerarse seriamente en las pacientes con afectación ganglionar axilar y tumores centrales.

6.4.2.2.2 CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO (IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC)

Considerar terapia sistémica neoadyuvante

OBJETIVO DE LA NEOADYUVANCIA

1. Aumentar la tasa de respuesta patológica completa (pCR), al "limpiar" la mama y axila de células tumorales previo a la cirugía, lo que repercutirá en el paciente, mejorando la SLE y SG, teniendo un mayor impacto en los subtipos moleculares HER2 puro y Triple Negativo.

2. Tratar de realizar una cirugía menos agresiva. Tumores que en un inicio son inoperables, luego de la neoadyuvancia, pueden volverse operables.

3. En caso de cáncer de mama con cN1/N2 de inicio, si tras la neoadyuvancia presentan negativización tanto clínica y ecográfica (cyN0) puede realizarse durante la intervención quirúrgica ganglio centinela (GC), utilizando azul de metileno como opción, y si el GC es negativo, se puede evitar la linfadenectomía. Se recomienda estudiar el ganglio en su totalidad.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

4. Valoración de la respuesta tumoral in vivo. Además de determinar posibles resistencias al tratamiento, con opción de cambio de terapia.

5. Inicio de terapia sistémica sin demoras, lo que va disminuir la diseminación hematógena.

6. Proporciona información pronostica, al evaluar la respuesta al tratamiento

INCONVENIENTES EN NEOADYUVANCIA

1. Puede producirse progresión tumoral durante el tratamiento de la neoadyuvancia, lo que indicaría resistencia al tratamiento. El caso sería llevado a junta multidisciplinaria, con opción a manejo quirúrgico de rescate.

INDICACIONES

Para ello, se toma en cuenta las características de la enfermedad (Tamaño tumoral, compromiso ganglionar) y el subtipo molecular, indicándose a:

- Pacientes con Cáncer de mama subtipo Luminal A se iniciará Neoadyuvancia a partir de cT3 y/o cN2
- Pacientes con Cáncer de mama subtipo Luminal B a partir de cT3 y/o cN1, otros casos serán llevados a discusión en Junta Multidisciplinaria en caso sea necesario.
- Pacientes con Cáncer de mama subtipo Her2 puro ó Triple negativo se iniciará Neoadyuvancia a partir de cT2 y/o cN1

TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE

Teniendo en cuenta las características del tumor y a la población a tratar, se dispondrá de la siguiente manera:

1. Mujeres premenopáusicas con tumores ER y PR positivos, pero expresión baja, con marcadores de proliferación más elevados (como el grado histológico y la tinción Ki67), específicamente si con un estadio cTNM alto, todavía se debe tratar con quimioterapia, basado en antraciclinas y alquilante.

Sugerimos el esquema AC-T:

V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

- Doxorrubicina, 60 mg/m² EV Día 1
- Ciclofosfamida, 600 mg/m² EV Día 1
  cada 3 semanas por 4 ciclos, al finalizar continuar con
- Paclitaxel 80 mg/m² EV D1, semanal, durante 12 semanas.

Luego de la intervencion quirurgica, continuar con Hormoterapia (Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE) como el tamoxifeno 20mg 1 tab/día) y supresión ovarica (quirurgico o un agonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) como Leuprolida 7.5mg, Goserelin 3.6mg ó Triptorelina 3.75mg)

2. Las mujeres posmenopáusicas, con tumores HR positivos expresión alta (en la evaluación cuantitativa de ER y PR) con marcadores de baja proliferación (bajo grado, bajo Ki67) deben tratarse con terapia endocrina, principalmente a base de un inhibidor de aromatasa. De tener mucha carga tumoral, se utilizará quimioterapia basado en antraciclinas y alquilante.

Sugerimos el esquema AC-T:

- Doxorrubicina, 60 mg/m² EV Día 1
- Ciclofosfamida, 600 mg/m² EV Día 1
  cada 3 semanas por 4 ciclos, al finalizar continuar con
- Paclitaxel 80 mg/m² EV D1, semanal, durante 12 semanas.

Luego de la intervencion quirurgica, continuar con Hormoterapia (Inhibidores de la aromatasa como Anastrozol 1mg, Exemestano 25mg ó Letrozol 2.5mg)

3. Mujeres con tumores HER2 positivos, deben tratarse con bloqueo dual anti HER2 + quimioterapia

Sugerimos Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel / Carboplatino.

- Docetaxel: 75 mg/m2 EV día 1, cada 21 dias por 6 ciclos
- Carboplatino: 6 AUC* EV dia 1, cada 21 dias por 6 ciclos
- Pertuzumab: 840 mg EV día 1 seguido de 420 mg EV, cada 21 días por 6 ciclos y

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

- Trastuzumab: 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg EV, cada 21 días por 6 ciclos

Luego de la intervencion quirurgica, completar Trastuzumab hasta 1 año (ó 18 ciclos)

Paciente deberá tener control de la función cardiaca, con monitoreo de la fracción de eyección (FEVI) cada 4 semanas.

De no presentar respuesta patologica completa (pCR) en la pieza operatoria, se continuara tratamiento con Ado-Trastuzumab emtansine (T-DM1) 3.6mg/kg cada 21 dias por 14 ciclos

En pacientes que sobreexpresen receptores hormonales, iniciar hormonoterapia adyuvante al acabar la quimioterapia.

4. Las mujeres con tumores triple negativos deben ser tratadas con quimioterapia basados en antraciclinas, taxanos y sales de platino.

Sugerimos el esquema AC-T/CBP:

- Doxorrubicina, 60 mg/m² EV Día 1
- Ciclofosfamida, 600 mg/m² EV Día 1
  cada 3 semanas, por 4 ciclos, al finalizar continuar con
- Paclitaxel 80 mg/m² EV Día 1
- Carboplatino 2AUC Día 1
- Semanal, por 12 ciclos.

En pacientes, que luego de la intervención quirúrgica, no lleguen a presentar respuesta patologica completa (pCR), se sugiere continuar adyuvancia con Capecitabina 2500mg/m2/día, Día 1 al 14, cada 3 semanas, por 6-8 ciclos.

6.4.2.2.3 **CANCER DE MAMA AVANZADO (CMA) (EC: IV) / Recidiva**

1. Recidiva local: Valorar cirugía
2. Recidiva locoregional: ganglios afectados, valorar cirugía de las adenopatías y luego completar con RT.
3. Enfermedad SISTEMICA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

a. **M1 oseas:** añadir Bifosfonatos (Pamidornato o Zolendronato) a QT

b. **RH positivos (LUMINAL):**

i. Naive de HormonoTerapia:

- Premenopausica: Ablación ovárica o supresión farmacológica + HT o moduladores selectivos de RE.
- Postmenopausica: HT basada en Inhibidor de aromatasa (IA) o derivados de la misma familia, como:

a. Anastrozol 1mg diarios hasta progresión o toxicidad no aceptable.

b. Letrozol 2.5 mg diarios hasta progresión o toxicidad no aceptable.

c. Exemestano 25 mg diarios hasta progresión o toxicidad no aceptable.

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo sin enfermedad visceral y no expuesta a terapia endocrina, se recomienda un Antagonistas del receptor de estrógeno (ARE) como Fulvestrant 250 mg/vial, adminitrado 500mg cada 2 semanas el 1° mes y luego 500mg mensual a partir del 2° mes en adelante

Tambien se recomiendo un Inhibidor de aromatasa como Letrozol 2.5 mg diario + Inhibidor de CDK4/6 como Palbociclib 125 mg 21 tabletas por ciclo de 28 días ó Ribociclib 200 mg 21 tabletas por ciclo de 28 días.

ii. HormonoTerapia previa antes de 1 año del evento:

1. Premenopausica: Ablación ovárica o supresión farmacológica + HT
2. Postmenopausica

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 negativo expuestas a terapia endocrina, se recomienda Fulvestrant 250 mg/vial adminitrado 500mg cada

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

V°B°

2 semanas el 1° mes y luego 500mg mensual a partir del 2° mes en adelante + Inhibidor CDK4/6 como Palbociclib 125 mg 21 tabletas por ciclo de 28 días ó Ribociclib 200 mg 21 tabletas por ciclo de 28 días.

4. Crisis visceral (Disfunción orgánica severa manifestada por signos o síntomas, estudios de laboratorio y rápida progresión de enfermedad, implica importante compromiso visceral): iniciar QT

iii. Refractariedad a HormonoTerapia
- QT

c. HER2 PURO: Debe iniciarse con anti HER2 combinado con citotóxicos

1ª Línea: Trastuzumab + Pertuzumab + QT (idealmente taxano)
Pertuzumab 840mg EV día 1 el primer ciclo, seguido de 420mg EV del ciclo 2 en adelante
Trastuzumab 8mg/kg EV día 1 el primer ciclo, seguido por 6mg/kg EV del ciclo 2 en adelante
Docetaxel 75mg/m2 EV día 1

2ª Línea: Trastuzumab con otro agente quimioterápico diferente al previo.

3ª línea: TDM-1 (Si progresión a Trastuzumab)
Ado-Trastuzumab (TDM-1) 3.6 mg/Kg EV día 1 cada 21 dias

4ª línea: Lapatinib + QT
Capecitabina 1000mg/m2 VO dos veces al día. Días 1 al 14.
Lapatinib 1250 mg VO diario días 1–21.

5ª línea: Trastuzumab + Lapatinib
Trastuzumab 8mg/kg EV día 1 el primer ciclo, seguido por 6mg/kg/cada 3 semanas EV del ciclo 2 en adelante.
Lapatinib 1000 mg VO diario dias 1–21.

a. Valorar en cualquier línea inclusión en ensayo clínico.

V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Oficina de Gestion de la Calidad V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

b. Si presenta RH positivos (Triple positivo): **Paciente sin tratamiento previo anti HER2:**

1ª línea: Quimioterapia + anti HER2 (Tratuzumab + pertuzumab)

Mantenimiento Terapia endocrina + anti HER2 (Debe ser hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable)

d. TRIPLE NEGATIVO

i. Empleo de Líneas QT metastásicas.

ii. Pacientes que ya recibieron previamente antraciclinas con o sin taxanos en neo(adyuvancia) se puede administrar carboplatino independiente del BRCA.

iii. Valorar inclusión en ensayo clínico.

ESQUEMAS TERAPEUTICOS:

a. HORMONOTERAPIA O TERAPIA ENDOCRINA

i. PREMENOPAUSICAS:

1. Tamoxifeno 20mg/día (Inhibidor de RE)
2. Generalmente se le asocia supresión ovárica con análogos LHRH (leuprorelina, triptorelina, goserelina) por 2-3 años.
3. Si no tributaria de Tamoxifeno por comorbilidades, se puede dar IA esterilización (análogos de GnRH o SOB)
4. Si se vuelve postmenopáusica dentro de los 5 años de tratamiento se puede hacer un Switch con IA.

ii. POSTMENOPAUSICAS:

1. INHIBIDORES DE AROMATASA (IA)
   a. Anastrozol 1mg/d
   b. Letrozol 2.5m/d
   c. Exemestano 25mg/d

b. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

i. Dosis densa AC + Pacli

Adriamicina 60mg/m2 + Ciclofosfamida 600mg/m2 cada 14d x 4c, seguido de paclitaxel 175mg/m2 c/14d por 4c.

ii. Dosis AC + Pacli

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Oficina de Gestión de la Calidad V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

Adriamicina 60mg/m2 + Ciclofosfamida 600mg/m2 cada 21d x 4c, seguido de paclitaxel 80mg/m2 c/semana por 12c.

iii. TC

Docetaxel 75mg/m2 + Ciclofosfamida 600mg/m2, q21d por 4c (+ soporte de GM-CSF)

iv. ACx4 – DOCEx4

Adriamicina 60mg/m2 + Ciclofosfamida 600mg/m2 cada 14d x 4c, seguido de docetaxel 100mg/m2 q21d por 4c.

v. ACx4 seguido de Paclitaxel semanal

Adriamicina 60mg/m2 + Ciclofosfamida 600mg/m2 cada 14d x 4c, seguido de paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 semanas.

vi. AC – DOCE + TRASTUZUMAB (HER2 +)

Adriamicina 60mg/m2 + Ciclofosfamida 600mg/m2 cada 14d x 4c, seguido de:

a. Docetaxel 100mg/m2 q21d por 4c, con
b. TRASTUZUMAB EV
i. 4mg/kg la primera dosis (sem 1)
ii. 2m/kg semanalmente por 11 semanas
iii. 6mg/kg c/21d hasta completar 12m de tto *

- *También se puede usar como dosis de inicio 6mg/kg y luego de 21d la dosis de 4mg/kg c/3sem hasta el año.*
- *Luego de culminar la adyuvancia con la quimioterapia y el trastuzumab EV por aproximadamente 6 meses, se debe mantener el trastuzumab.*

vii. AC seguido de Pacli + Trastuzumab (HER2)

Adriamicina 60mg/m2 + Ciclofosfamida 600mg/m2 cada 14d x 4c, seguido de paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 semanas, y conjuntamente.

- *Trastuzumab 8mg/kg como dosis inicial y luego seguir con 6mg/kg hasta completar 1 año.*
- Otra alternativa para el mantenimiento con Trastuzumab es el empleo del mismo pero en presentación SC, 1amp 600mg cada 21d en 3-5min

viii. PACLI + Trastuzumab (HER2+)

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

Paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 semanas, con Trastuzumab EV 4mg/kg como dosis inicial, y luego 6mg/kg q21d hasta completar el año, o si fuese Trastuzumab SC, 1 amp de 600mg cada 21d por 12meses.

ix. CARBO+GEM

CBDP AUC2 + Gemcitabina 1000mg/m2, ambos d1-8/21d

C. OTROS TRATAMIENTOS DE SOPORTE (si metastasis ósea):

i. Zolendronato (4mg):

1.ampolla EV c/3-4 semanas.

- Vigilar función renal - Idealmente asociarlo con Calcio y vitamina D

ii. Denosumab (120 mg)

1 ampolla SC cada 4 semanas.
(Idealmente asociarlo con Calcio y vitamina D)

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES CON EL TRATAMIENTO

- Dependientes del tipo de tratamiento instaurado:

- Quimioterapia: principalmente alopecia, neutropenia febril, astenia, neuropatías, toxicidad gastrointestinal: emesis, diarreas.
- Terapia biológica: astenia, dolor en zona de inyección, neuropatía
- Hormonoterapia: astenia, artralgias, alopecia leve, trombosis, .
- Cirugía: infección de herida operatoria, dehiscencia, linfedema.
- Radioterapia: Radiodermitits, dolor.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

6.4.4. SIGNOS DE ALARMA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

- Paciente sin quimioterapia: Fiebre, signos de mastitis, ictericia, déficit neurológico, cefalea, dolor.

- Paciente con tratamiento oncológico activo: fiebre, o cualquier otro síntoma asociado al tratamiento o a una posible progresión de enfermedad.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

6.4.5. CRITERIOS DE ALTA

En todos los estadios, pero sobretodo en los iniciales, luego de una terapia curativa (cirugía +/- terapia adyuvante) se sugiere realizar seguimiento por 5 años como mínimo, el cual debe incluir:

- Seguimiento conjunto entre Oncoginecología y oncología médica.
- Examen físico c/4-6m por 5 años, con analítica sanguínea (función renal, hepática, fosfatasa alcalina, hemograma y MT: CEA-Ca15.3), luego anualmente.
- Mamografía anual
- Pacientes con Terapia hormonal, examen ginecológico anual
- Valorar TEM TAP 2 veces al año los 3 primeros años y luego anual.

6.4.6. PRONÓSTICO

Actualmente, gracias a la mejora en las técnicas para el diagnóstico precoz y screening el pronóstico de vida aumenta cada día más; así también se obtienen mayores opciones terapeúticas (hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia biológica y de mantenimiento). En algunos lugares puede llegar casi al 77% de supervivencia a los 5 años.

6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones del cáncer de mama, pueden ser divididas de acuerdo a:

A) La propia patología:

Principalmente en los pacientes que progresan al tratamiento, o recidivan, dependiendo del lugar afectado, principalmente:

1. Metástasis cerebrales: Clínica neurológica debida a hipertensión endocraneana.
2. Metástasis pulmonares / Linfangitis carcinomatosa: Disnea, Insuficiencia respiratoria severa, tromboembolismo pulmonar.
3. Metástasis hepáticas: clínica de insuficiencia hepática.
4. Metástasis óseas: dolor articular, riesgo de compresión medular si afectación en columna cérvico-dorsal, fracturas patológicas.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

5. Compromiso local: Nódulos dérmicos, nueva tumoración en zona quirúrgica de cirugía.

B) Secundarias al tratamiento:

1. De acuerdo al tratamiento recibido, siendo las complicaciones más comunes las producidas luego de quimioterapia, muchas veces la mayoría de estas cursan de forma leve. Entre otras:

   a. Toxicidad hematológica: pancitopenia, neutropenia febril.

   b. Alopecia

   c. Neuropatías periféricas.

   d. Emesis

   e. Diarreas

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

6.6.1 Referencia:

- Se realizará una referencia temporal para realización de algunos exámenes auxiliares comprendidos en lo referente al estadiaje oncológico, como por ejemplo Tomografías (TEMs), Gammagrafías óseas, Resonancia magnética, o algún otro examen necesario en este tipo de pacientes como por ejemplo ecografía doppler o algunas pruebas de urodinamia.

- Se realizará una referencia temporal (sólo de las muestras de patología) en caso que exista alguna duda con el diagnóstico anatomo-patológico de nuestro centro, o se requiera de algún estudio complementario en esta área, como por ejemplo inmunohistoquímica.

Se referirá a un centro especializado en radioterapia a aquellos pacientes que requieran su tratamiento exclusivo, concurrente o secuencial.

Pacientes que presenten progresión tumoral a pesar de múltiples líneas de tratamiento podrán ser referidos, si conservan buen estado funcional, a un establecimiento de mayor complejidad para valorar su inclusión en protocolos de investigación (estudios clínicos aleatorizados fases 1, 2, 3).

Pacientes jóvenes (<40 años) con diagnóstico de cáncer de mama, especialmente del subtipo triple negativo, deberían ser derivadas a una UNIDAD DE CONSEJO

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

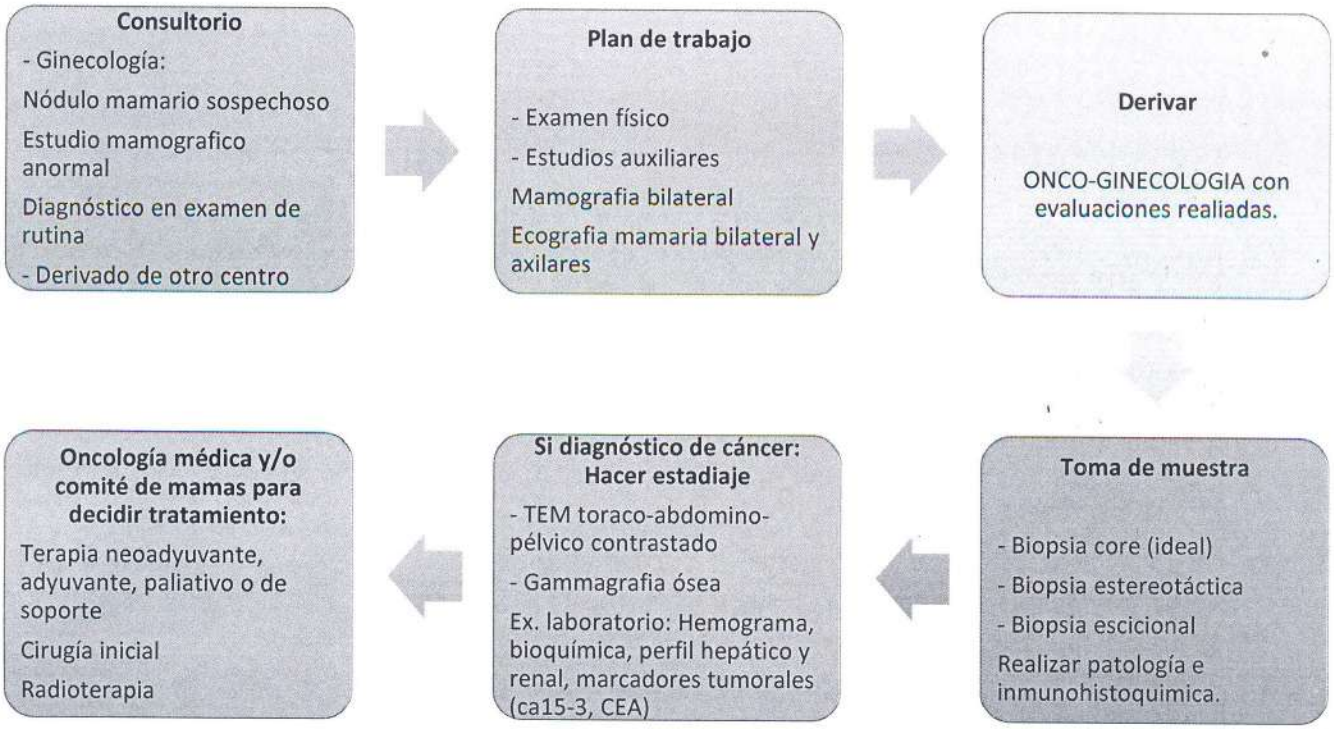
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

GENETICO de un centro de mayor complejidad, debido al riesgo de tener un síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios.

6.6.2 Contrareferencia:

Los pacientes deben de ser contrareferidos de los centros para continuar con el manejo de los pacientes a los cuales se les ha instaurado el plan terapéutico, el criterio básico de contrareferencia es haber concluido la intervención motivo de referencia.

6.7 FLUXOGRAMA



VII. ANEXOS

"Clasificación molecular del Cáncer de mama"

	RE (1%)	RP	Ki-67	Her-2
Luminal A-like	Positivo	≥ 20%	< 14%	Negativo

Luminal B-like Her2 negativo	Positivo	< 20%	≥ 14%	Negativo
Luminal B-like Her2 positivo	Positivo	Indiferente	Indiferente (alto)	Positivo
Her-2 puro	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Positivo
Triple negativo	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Negativo

Clasificación TNM de Cáncer de Mama (AJCC - 8th Edition)

Definición del tumor primario (T)

TX: tumor primario no puede ser evaluado
Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ (carcinoma lobular in situ fue excluido, ahora caracterizado como una enfermedad benigna).
T1: T < 20 mm en la mayor dimensión.
T1mi (microinvasión): T < 1 mm.
T1a: > 1 y < 5 mm (redondear para 2 mm los tumores con tamaño entre 1 y 1.9 mm).
T1b: > 5 y < 10 mm.
T1c: > 10 y < 20 mm.
T2: > 20 y < 50 mm.
T3: > 50 mm.
T4: cualquier tamaño, con extensión directa a la pared torácica y/o piel o cáncer inflamatorio. Invasión de la dermis aisladamente no califica como T4.
T4a: extensión a la pared torácica. Invasión o adherencia al músculo pectoral en la ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no califica como T4.
T4b: ulceración y/o nódulos satélites y/o edema (incluyendo peau d orange) de la piel que no cumple el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c: ambos T4a y T4b están presentes.
T4d: carcinoma inflamatorio.

Definición clínica de los ganglios linfáticos regionales (cN)

cNX: ganglios linfáticos (GLs) regionales no pueden evaluarse (p. ej., previamente removidos).
cN1: metástasis para GLs axilares ipsilaterales móviles niveles I y II:
cN2: metástasis para GLs ipsilaterales niveles I y II que son clínicamente fijos o coalescentes o metástasis para GLs de la mamaria interna en la ausencia de metástasis axilar.

cN2a: metástasis para GLs ipsilaterales niveles I y II que son clínicamente fijos o coalescentes

cN2b: metástasis para GLs de la mamaria interna en la ausencia de metástasis axilar

cN3: metástasis para GLs de la cadena infraclavicular ipsilateral (nivel III), con o sin comprometimiento de la cadena axilar (nivel I o II) o metástasis clínicamente aparente en la cadena mamaria interna ipsilateral.

cN3a: metástasis para GLs de la cadena infraclavicular ipsilateral (nivel III), con o sin comprometimiento de la cadena axilar (nivel I o II).

cN3b: metástasis clínicamente aparente en la cadena mamaria interna ipsilateral, en la presencia de metástasis clínicamente positiva en la región axilar.

cN3c: metástasis en la cadena supraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar o mamaria interna.

Definición patológica de los ganglios linfáticos regionales (cN)

pNX: GL regional no puede ser evaluado (p. ej., removido anteriormente o no enviado para la patología).
pN0: ausencia de metástasis ganglionar o presencia de células aisladas solamente (ITC, isolated tumor cells).
pN0(i+): ITC solamente con conglomerado de células no mayores que 0.2 mm en GL regional.
pN1: micrometástasis o metástasis en 1 a 3 GLs axilares y/o GL de la mamaria interna clínicamente negativo con micro o macrometástasis por GL centinela.

pN1mi: micrometástasis (aproximadamente 200 cells, mayor que 0.2 mm pero ninguna mayor que 2 mm).

pN1a: metástasis en 1 a 3 GLs axilares, con por lo menos una metástasis mayor que 2 mm.

pN1b: metástasis en GL centinela de la mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITC.

pN1c: pN1a y pN1b combinados.

pN2: metástasis en 4 a 9 GLs axilares o GL de la mamaria interna ipsilateral positivo por imagen, en la ausencia de comprometimiento ganglionar axilar.

pN2a: metástasis en 4 a 9 GLs axilares (con por lo menos un depósito tumoral mayor que 2 mm).

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Oficina de Gestion de la Calidad

V°B° HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DEPARTAMENTO DE MEDICINA

pN2b: metástasis en GL de la mamaria interna clínicamente detectado con o sin confirmación microscópica, con GLs axilares patológicamente negativos.

pN3: metástasis en 10 o más GLs axilares O infraclavicular (nivel III) O GL de la mamaria interna positivo por imagen en la presencia de 1 o más GLs del nivel I o II O en más de 3 GLs axilares y micro o macrometástasis en GL centinela ipsilateral, clínicamente negativo.

pN3a: metástasis en 10 o más GLs axilares (con por lo menos un depósito mayor que 2 mm) o metástasis en GL infraclavicular (nivel III).

pN3b: pN1a o pN2a en la presencia de cN2b (GL de la mamaria interna por imagen). pN3c: metástasis en GL supraclavicular ipsilateral.

Definición de metástasis a distancia (M)

M0: ausencia de metástasis por criterio clínico o radiológico de metástasis a distancia.

cM1(i+): ausencia de metástasis por criterio clínico o radiológico en la presencia de células tumorales o depósitos tumorales no mayor que 0.2 mm detectada microscópicamente o por técnicas moleculares en la sangre, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en una paciente con o sin síntomas o señales de metástasis.

M1: metástasis a distancia detectadas por criterio clínico o radiológico (cM) y/o criterio histológico con depósito mayor que 0.2 mm (pM).

AGRUPACION SEGUN ESTADIOS CLINICO

T	N	M	EC
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestión

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0	IIIB IIIB IIIB
qqT	N3	M0	IIIC
qqT	qqN	M1	IV

ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA

TNM	GRADO	HER2	ER	PR	ESTADIO
Tis N0 M0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1*N0M0 T0N1miM0 T1*N1miM0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	
T0N1M0 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	
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
T2N1***M0 T3N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Oficina de Gestión de la Calidad V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
T4N0M0 T4N1*M0 T4N2M0 AnyT N3M0**	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IIIC
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
Cualquier T Cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp. 4–96.

*T1 incluye T1mi.

**N1 no incluye N1mi. Para la estadificación pronóstica, los cánceres T1, N1mi, M0 y T0, N1mi, M0 se agrupan con los cánceres T1, N0, M0 que tengan el mismo estado del factor pronóstico.

***N1 incluye N1mi. Para la estadificación pronóstica, los cánceres T2, T3 y T4, y los cánceres N1mi se agrupan con los cánceres T2, N1; T3, N1; y T4, N1, respectivamente.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

Clasificación de la Respuesta Patológica

RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (RESIDUAL CANCER BURDEN, Symmans et al)	
RCB-0 (pCR)	ausencia de tumor mamario y ganglionar
RCB-I (pPR)	respuesta parcial
RCB-II (pPR)	respuesta parcial
RCB-III (pNR)	quimio resistencia

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. William J, Benjamin O, Jame Abraham, Rebecca Aft, et al. NCCN clinical practice guidelines in Oncology Breast Cancer. version 1.2019- March 14, 2019.
2. F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Annals of Oncology 29: 1634–1657, 2018. Published online 19 July 2018
3. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015
4. GLOBOCAN 2018 (IARC), available from http://gco.iarc.fr/; The World Bank Group Indicators; available from https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD
5. Sd Sandra M. Swain, M.D., José Baselga, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Jungsil Ro, et al Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: CLEOPATRA. February 19, 2015
6. Gunter von Minckwitz, Marion Procter, Evandro de Azambuja, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. published on June 5, 2017, and last updated on October 1, 2018, at NEJM.org.
7. Cardoso F. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii11–vii19, 2012
8. Aliaga R, Samamé JC. Atlas y guía breve de Cáncer de Mama - Edición 2014. Laboratorio Gynopharm (Perú) – Junio 2014.
9. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. Breast 2017; 34: 122–130.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

10. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. Breast Cancer Res Treat 2018; 167(2): 579–590.
11. Holzel D, Eckel R, Bauerfeind I et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. J Cancer Res Clin Oncol 2017; 143(9): 1701–1712.
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 2017; 28(10): 2340–2366.
13. Noguchi S, Kim HJ, Jesena A. Et al. Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer 2016; 23(5): 771–779.
14. MasudaN, Iwata H,Rai Y et al. Monthly versus 3-monthly goserelinacetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;126(2):443–451.
15. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open 2017; 1(6): e000142.
16. Cardoso F, Cataliotti L, Costa A et al. European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units. Eur J Cancer 2017; 72: 244–250
17. 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(10063): 2997–3005.
18. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(1): 25–35.
19. Finn R, Martin M, Rugo H et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(20): 1925–1936.
20. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375 (18): 1738–1748.
21. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclibþletrozole in hormone receptor-positive (HRþ), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2017; 35(15 Suppl): 1038
22. Tripathy D, Sohn J, Im SA et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad

23. premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Cancer Res 2018; 78(4 Suppl): Abstract GS2-05.
24. Di Leo A, Toi M, Campone M et al. 236O_PR. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for patients with HRþ/HER2- advanced breast cancer. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 5): mdx440.008.
25. Goetz MP, Toi M, Klise A et al. MONARCH 3: a randomized phase III study of anastrozole or letrozole plus abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in first-line treatment of women with HRþ, HER2-locoregionally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2015; 33(15 Suppl): TPS624.
26. Rugo HS, Die´ras V, Gelmon KA et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. Ann Oncol 2018; 29(4): 888–894.
27. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris H et al. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HRþ), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclibþletrozole: results from MONALEESA-2. J Clin Oncol 2017; 35(15 Suppl): 1020.
28. Harbeck N, Iyer S, Bhattacharyya H et al. Impact of disease progression status on time to deterioration of patient reported health related quality of life in first-line ERþ, HER2–advanced/metastatic breast cancer patients in the PALOMA-2 study. Breast 2017; 36: S43; Abstr OR6
29. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptorpositive, HER-2 negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomized controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17(4): 425–439.
30. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HRþ/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 2017; 35(25): 2875–2884.
31. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol 2016; 27(6): 1047–1054.
32. Verma S, Bartlett CH, Schnell P et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). Oncologist 2016; 21(10): 1165–1175.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Oficina de Gestion de la Calidad V°B°

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B°

33. 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 HRþ/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2017; 23(17): 5218–5224.
34. Rugo H, Nanda S, Koustenis A. Abstract P6-11-12: subgroup analysis by prior treatment and disease burden in MONARCH 1: a phase 2 study of monotherapy abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, in patients with HRþ/ HER2- metastatic breast cancer (MBC) following chemotherapy. Cancer Res 2017; 77(4 Suppl): P6-11-12
35. Royce M, Bachelot T, Villanueva C et al. Everolimus plus endocrine therapy in the first- and second-line setting for postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (BOLERO-4): an open-label, single-arm, phase 2 trial. JAMA Oncol 2018; [Epub ahead of print].
36. Pritchard KI, Burris HA III, Ito Y et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Clin Breast Cancer 2013; 13(6): 421–432.
37. Gradishar WJ, Hegg R, Im SA et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs TþAI vs LþAI in postmenopausal women (PMW) with HER2þ, HRþmetastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. J Clin Oncol 2017; 35(15 Suppl): 1004.
38. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3853-3858.

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA V°B° Oficina de Gestion de la Calidad