



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 650-2013-J/INEN



REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 31 de DICIEMBRE del 2013



VISTOS: El Informe N° 148-2013-DNCC-DICON/INEN, de fecha 27 de diciembre del 2013, suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 147-2013-DIMED/INEN, emitido por el Director General de la Dirección de Medicina.



CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud, hoy Organismo Público Ejecutor;



Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;



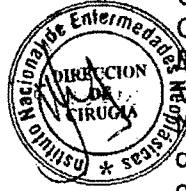
Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el literal g) del Artículo 6° que es función general del INEN, el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;



Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF, precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico; de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;



Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, la Dirección de Medicina, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA, MIELOMA MÚLTIPLE, MESOTELIOMA MALIGNO, TIMOMA, CARCINOMA TIMICO, PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS, NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA, TROBOBLASTICA GESTACIONAL, CANCER



DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS, CANCER DE ESOFAGO, CANCER HEPATOCELULAR, CANCER DE ENDOMETRIO 1.2, CANCER DE OVARIO, CANCER GASTRICO, CANCER DE MAMA, CANCER DE COLON, CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO, CANCER DE CUELLO UTERINO, NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL, CANCER DE PROSTATA, NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA, CANCER TESTICULAR, LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS), emitidas por el Departamento de Oncología Médica del INEN, las mismas que cuentan con los vistos buenos de las áreas competentes, correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;



Con el visto bueno de la Sub Jefatura, Secretaría General, Dirección de Control del Cáncer, Dirección de Medicina, Dirección de Cirugía, Dirección de Radioterapia, Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, Departamento de Oncología Médica, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9° concordante con en el literal g) del Artículo 6° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA;

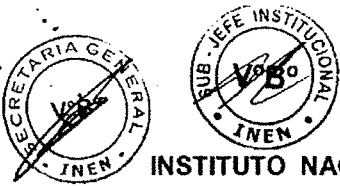


SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica:



1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA.
2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.
3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA.
4. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MIELOMA MÚLTIPLE.
5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MESOTELIOMA MALIGNO.
6. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TIMOMA, CARCINOMA TIMICO.
7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS.
8. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA.
9. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TROBOBLASTICA GESTACIONAL.
10. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS.
11. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ESOFAGO.
12. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER HEPATOCELULAR.
13. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ENDOMETRIO 1.2.
14. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE OVARIO.
15. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER GASTRICO.
16. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE MAMA.
17. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE COLON.
18. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO.
19. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE CUELLO UTERINO.
20. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL.
21. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PROSTATA.
22. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA.
23. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER TESTICULAR.
24. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS).



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 650-2013-J/INEN



ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, conforme a su Ley de creación.



ARTÍCULO TERCERO: Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, la difusión de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Portal Web Institucional, www.inen.sld.pe.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE



Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Tatiana Vidaurre Rojas
M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE MAMA



Lima- Perú
2013



Jefa Institucional

M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Subjefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Medicina

Dr. Henry Gómez Moreno
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C. Carlos Santos Ortiz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



Autores:
Departamento de Oncología Médica



Revisión y Validación:
Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE MAMA

I. NOMBRE Y CÓDIGO

3.1. NOMBRE CÁNCER DE MAMA

3.2. CODIGO CIE-10 C 50.9

II. DEFINICIÓN

4.1. DEFINICIÓN

Constituye una entidad neoplásica que se origina en el tejido mamario, frecuentemente a nivel de los conductos y los lóbulos mamarios, denominándose carcinoma ductal y lobulillar respectivamente.^(a)

4.2. ETIOLOGÍA

Se conocen numerosos factores que son parcialmente responsables de la aparición del cáncer, pero en la mama no ha sido posible encontrar uno claramente dominante. Sin embargo, se establecen factores genéticos, ambientales, etc.

El factor o la combinación de factores que actúan como desencadenante primario del cáncer no ha sido todavía establecido de manera definitiva. Pero sí sabemos que, sean cuales sean, están íntimamente relacionados con alteraciones en el DNA celular. Se invocan las mutaciones genéticas espontáneas o inducidas por diferentes agentes así como el fallo en el mecanismo reparador del DNA dañado y el fracaso del sistema inmunocompetente en reconocer y eliminar las células CÁNCERosas.^(a)

4.3. FISIOPATOLOGÍA

Para el desarrollo de células neoplásicas deben de existir al menos dos eventos ("Double hit") falla de genes supresores y oncogenes, estando uno disminuido y otro aumentado.

Sumado a la falla de los genes controladores del ciclo celular, existen mutaciones intrínsecas celulares siendo las principales vías de señalización mutadas la vía de MAPK (RAS/MEK/ERK) y la vía del PI3K/AKT.

4.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

En el último reporte de Globo can (2008), mostro 4300 casos en dicho año, con una incidencia de 18.9%, solo siendo superada por cáncer de cérvix. La mortalidad por esta patología ocupaba el tercer lugar superada por cáncer de estómago y cérvix.^(b)

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.1. MEDIO AMBIENTE.

Factores como el consumo de alcohol, obesidad, exposición exógena de estrógenos, son algunas de los factores para el desarrollo de esta entidad.

5.2. ESTILOS DE VIDA^(c)

- **Edad y género:** El riesgo de padecer cáncer de mama incrementa en las mujeres mayores de 40 años.
- **Exposición endógena a estrógenos:**
 - Menarquía precoz.
 - Menopausia tardía.



- **Nuliparidad:** Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- **Primer embarazo tardío:** por definición se trata de las mujeres que tuvieron hijos después de los 30 años, tuvieron 2-5 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama.

MODIFICABLES:

- Consumo de alcohol: el consumo de alcohol puede incrementar el riesgo de cáncer de mama.
- Radiación: Existe un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer de mama en las personas que recibieron radioterapia a nivel torácico previamente.
- Obesidad: El tejido periférico subcutáneo, constituye una fuente de estrógeno, que incrementaría el riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- Dieta: de estilo occidental, rica en grasas y pobre en frutas y verduras.
- Exposición exógena a estrógenos: La terapia de reemplazo hormonal, generalmente en mujeres post-menopáusicas, constituye un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.

3.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENÉTICO).^(a)

- **Antecedentes familiares de cáncer de mama:** Se estima que alrededor del 20 a 30% de las mujeres con cáncer de mama tienen antecedentes familiares de la enfermedad.
- **Genético:** Las mutaciones BRCA1 y BRCA2 se relacionan frecuentemente con el desarrollo de cáncer de mama.

IV. CUADRO CLÍNICO**4.1. SIGNOS Y SINTOMAS^(d)**

Enfermedad temprana: Al inicio el cáncer de mama suele ser asintomático y presentarse como un nódulo mamario indoloro como primera manifestación descubierta por exploración física o mamografía de control.

Enfermedad localmente avanzada: puede presentarse como tumor de crecimiento progresivo a nivel mamario y/o axilar, de consistencia dura, superficie irregular, aumento del volumen de la mama, engrosamiento difuso mal definido, piel de naranja, cambios inflamatorios, retracción cutánea y /o del pezón, así mismo puede existir telorrea que puede ser hemática, unilateral y espontánea.

4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

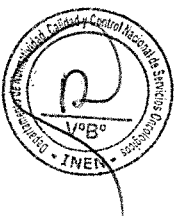
Pueden presentarse asociado al cuadro clínico por cáncer de mama, se puede presentar síndromes para neoplásicos que van desde alteraciones dérmicas como dermatomiositis, alteraciones bioquímicas como hipercalcemia, alteraciones reumatológicas, etc.

V. DIAGNÓSTICO**5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO^(e)**

Se basa en el examen clínico, en combinación con imágenes y confirmado por la evaluación anatómo patológica.

El examen clínico incluye la palpación bimanual de las mamas y de los ganglios linfáticos regionales. Las imágenes incluyen la mamografía y ecografía bilateral. La RM no se recomienda de rutina, pero puede ser considerada en casos de cáncer de mama asociado con mutaciones del BRCA, implantes, cánceres lobulares, o cuando los hallazgos de imágenes son no concluyentes como en el caso de ganglios linfáticos positivos con tumor primario oculto en la mama.

La biopsia permite la confirmación patológica de las lesiones sospechosas. La biopsia core obtenida manualmente o bajo guía ecográfica, es la más utilizada;



sino es posible, por lo menos una aspiración por aguja fina compatible con carcinoma.

Para el diagnóstico se debe tener:

- Lesión medible con algún método radiológico
- Estudio anatomopatológico positivo para carcinoma de mama infiltrante.

7.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL^(d)

Mastitis, absceso mamario, fibroadenoma.

VI. EXÁMENES AUXILIARES

8.1. PATOLOGÍA CLÍNICA.

El reporte patológico de la pieza quirúrgica debe incluir:

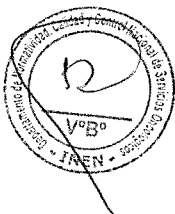
8.1.1. Parámetros macroscópicos:

- Tamaño del tumor en sus tres dimensiones.
- Tipo de bordes: Infiltrantes y no-infiltrantes (deben ser teñidos).
- Distancia del tumor con los bordes, piel y el lecho quirúrgico.

8.1.2. Parámetros microscópicos:

A.- Tipo Histológico según clasificación OMS/WHO.^(f)

- Carcinoma micro invasivo: (Hallazgo de carcinoma ductal in situ con ruptura de la membrana basal y un foco microscópico de infiltración < 1mm).
- Carcinoma ductal invasivo, no especificado de otra manera:
 - Carcinoma tipo mixoide.
 - Carcinoma pleomórfico.
 - Carcinoma con células gigantes osteoclasticas.
 - Carcinoma con características de coriocarcinoma.
- Carcinoma lobular invasivo.
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma cribiforme invasivo.
- Carcinoma Medular.
- Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina.
 - Carcinoma mucinoso.
 - Cistadenocarcinoma y carcinoma de células columnares mucinosas.
- Tumores neuroendocrinos.
 - Carcinoma neuroendocrino sólido.
 - Tumor carcinoide atípico.
 - Carcinoma de células pequeñas.
 - Carcinoma neuroendocrino de células largas.
- Carcinoma papilar invasivo.
- Carcinoma papilar micro invasivo.
- Carcinoma apocrino.
- Carcinoma metaplásico.
 - Carcinoma metaplásico epitelial puro.
 - Carcinoma de células escamosas.
 - Carcinoma adenoescamoso.
 - Carcinoma mucoepidermoide.
 - Carcinoma metaplásico mesenquimal/epitelial Mixto.
- Carcinoma rico en lípidos.
- Carcinoma secretor.
- Carcinoma oncocítico.
- Carcinoma adenoide quístico.
- Carcinoma de células acinicas.



- Carcinoma de células claras rico en glucógeno.
- Carcinoma sebáceo.
- Carcinoma inflamatorio.

B.- Grado Histológico Combinado (ELSTON & ELLIS).⁽⁹⁾

Este sistema determina el grado tumoral evaluando características morfológicas (formación de túbulos, pleomorfismos nucleares e índice mitótico), asignando valores de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica. Se clasifican los siguientes grados:

Grado X: no se puede evaluar

Grado 1: grado histológico combinado bajo (favorable):3-5 puntos

Grado 2: grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable): 6-7 puntos.

Grado 3: grado histológico combinado alto (desfavorable):8-9 puntos.

C.- Tamaño tumoral del componente infiltrante (en caso de in-situ reportar como área afectada)

D.- Permeación vascular y linfática.

E.- Invasión peri neural tumoral

F.- Fibrosis y necrosis: expresada en porcentaje, sobre todo en pacientes que recibieron radio y quimioterapia.

G.-Infiltración a piel, músculo, piel o pezón y márgenes quirúrgicos.

H.- Disección axilar.

- Especificar el total de ganglios disecados.
- Número de ganglios con metástasis.
- Tamaño de los ganglios disecados.
- Tamaño de la metástasis ganglionar: micro metástasis
- (0.2 a 2mm), y células aisladas (<0.2mm:)
- Reportar presencia o ausencia de infiltración por células
- neoplásicas en los tejidos blandos peri-ganglionares.

I.-Respuesta Patológica:

Se debe evaluar el tipo de respuesta en las pacientes que recibieron terapia preoperatoria, constituye un factor subrogado para el tratamiento neo adyuvante. Existen diversos sistemas de evaluación de la respuesta patológica tanto nivel tumoral como ganglionar como son:

- La clasificación de Miller y Payne.^(h)

TUMOR

- **Grado I:** no se observa disminución de la densidad celular del tumor en comparación con la biopsia previa al tratamiento
- **Grado II:** disminución discreta de la densidad celular del componente infiltrante del tumor, inferior al 30% de la masa tumoral.
- **Grado III:** disminución significativa del componente infiltrante del tumor entre un 30% y un 90% de la masa tumoral.
- **Grado IV:** marcada disminución del componente infiltrante del tumor, detectándose únicamente pequeños grupos celulares o células dispersas.
- **Grado V:** ausencia de células tumorales invasivas en una zona previamente invadida por el tumor.

AXILA

- Tipo A: ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.
- Tipo B: ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a la quimioterapia.



- Tipo C: ganglios linfáticos positivos, con evidencia de respuesta parcial a la quimioterapia.
- Tipo D: ganglios linfáticos, sin tumor residual, con cambios atribuibles a la quimioterapia.
- El sistema RCB (Residual cancer burden) del MD. Anderson Cancer Center⁽¹⁸⁾
 - RCB 0: Respuesta patológica completa.
 - RCB I: Mínima enfermedad residual.
 - RCB II: Moderada enfermedad residual.
 - RCB III: Extensa enfermedad residual.

8.1.3.. Marcadores por Inmunohistoquímica: La expresión de receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2, son factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama.

- Receptores de estrógenos positivos (RE): Expresión en más 1% de células neoplásicas independientemente de la intensidad.
- Receptores de progesterona positivos (RP): Expresión en más 1% de células neoplásicas independientemente de la intensidad.
- Sobreexpresión de HER 2(Cerb B2).(i)
 - Positivo (3+): Tinción de membrana intensa y uniforme en >30% de células neoplásicas.
 - Dudoso (2+): Tinción de membrana completa, débil en >10% de células neoplásicas. Se recomienda FISH.
 - Normal (0-1+): No se identifica tinción o es la tinción es débil e incompleta.

AMPLIFICACIÓN DE HER2: Permite identificar la amplificación del gen HER2, siendo la más utilizada la hibridación in situ fluorescente (FISH).

Se debe realizar FISH en los casos que resulten dudosos (positivo 2+) por inmunohistoquímica. Y considerándose positivo: >6 copias por núcleo o cociente FISH > 2.2.

Los casos con marcadores como CK 5/6, P63, S100 y contar con RH (+) o Her 2 sobre expresado serán considerados como TIPO BASALOIDE.

8.1.4. Clasificación molecular: La diversidad fenotípica y genotípica del cáncer de mama y el uso de micro arreglos de DNA ha permitido descubrir perfiles de expresión génica como:

6.1.4.1.-Luminal A: Presenta niveles elevados de RE (+), RP (>20%), HER 2 normal, ki 67 bajo *, Score de recurrencia bajo de acuerdo a plataformas genéticas.

6.1.4.2.-Luminal B: Puede presentar niveles bajos de RE (+), RP (<20%), Ki-67 alto, Score de recurrencia alto de acuerdo a plataformas genéticas.

a. Con sobre expresión del HER 2.

b. Sin sobre expresión del HER 2.

6.1.4.3.-HER 2: Presentan amplificación de HER-2, grado histológico 3, pobre pronóstico, baja o nula expresión de RH.

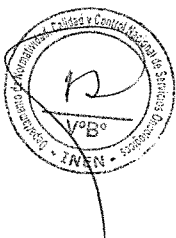
6.1.4.4- Cáncer de mama Basaloide: triple negativo (RE-/RP-/HER 2-), cito queratinas (CK5/6, CK 14, ck16), grado histológico 3.

*ki 67 bajo sugerido por Saint Gallen 2013: <14%, Ki 67 alto sugerido por Saint Gallen >20%

8.2. IMÁGENES:

Exámenes Radiológicos:

Mamografía bilateral y en caso de ser necesario ecografía mamaria bilateral.



Rayos X de tórax, ecografía de abdomen y pelvis y en forma opcional los estudios tomográficos para evaluar signos y síntomas específicos.

Gammaografía ósea: Se recomienda principalmente en caso de sospecha clínica y/o en enfermedad localmente avanzada.

TAC cerebral: se recomienda en caso de sospecha clínica.

La RMN de mama: se puede considerar en algunos casos que representan problemas diagnósticos, como: mujeres jóvenes con alta densidad del tejido mamario, compromiso ganglionar axilar con tumor primario oculto, multifocalidad, lesiones aparentemente benignas en mujeres con antecedente de cáncer de mama familiar, entre otros.

8.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

PLATAFORMAS GENÉTICAS: El uso de la tecnología de micro arreglos ha permitido desarrollar plataformas genéticas, que identifican grupos de genes con objetivo pronóstico y predictivo como Oncotype Dx® y MammaPrint®.

Permiten cuantificar el riesgo de recurrencia y predecir respuesta a hormonoterapia o quimioterapia en pacientes con cáncer de mama temprano

- Oncotype Dx®.- se realiza a partir de tejido parafinado, analiza 21 genes usando PCR-TR. Permite evaluar el beneficio o no de la quimioterapia adyuvante pacientes con estadio temprano, RE+, CerbB2 negativo y sin compromiso ganglionar.

Los resultados clasifican a los pacientes en bajo riesgo (RS<18), riesgo intermedio (18-30) o alto riesgo (≥31).

- MammaPrint®.- Requiere tejido en fresco/parafina usa tecnología microarray para analizar el perfil de expresión de 70 genes críticos en la proliferación, invasión, metástasis, integral estromal y angiogénesis. Se realiza en pacientes seleccionadas con estadio temprano, ganglios negativos e independientemente de los receptores hormonales.

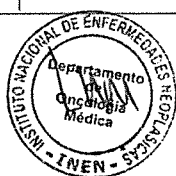
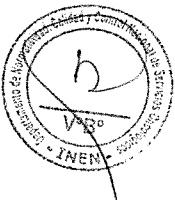
VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

9.1. ESTADIAJE

Cuadro 1. Tumor primario (T)^{a,b}

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤20 mm en su mayor dimensión.



T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide >1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide >5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide >10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide >20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). ^c
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

CDIS = carcinoma ductal in situ; CLIS = carcinoma lobular in situ.

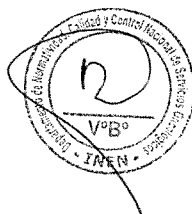
^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC CANCER Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^bLa clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.

^cLa invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)^a

Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.
	O
	Metástasis en ganglios mamaros ipsilaterales internos detectados



Clínico	
	clínicamente ^b en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2 a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2 b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente ^b en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infra clavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) ^b con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3 a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3 b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3 c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC CÁNCER Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^b Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentellografía), o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo (f), por ejemplo cN3a (f). La biopsia por escisión de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, ante la ausencia de asignación pT, se clasifica como N clínico, por ejemplo, cN1. La información correspondiente a la confirmación de estatus ganglionar se designará con factores específicos al sitio tales como clínicos, aspiración con aguja fina, biopsia central o biopsia de ganglio linfático centinela. La clasificación patológica (pN) se usa para la escisión o biopsia de ganglio linfático centinela solo en conjunción con una asignación patológica T.

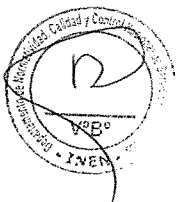
Cuadro 3. (pN) Patológico^{a,b}

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.



Nota: los ITC se definen como pequeños grumos de células ≤ 0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de < 200 células en una sección histológica cruzada única. Las ITC se pueden localizar mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.

pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micro metastasis.
	○
	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica ^c
pN1mi	Micrometástasis ($>0,2$ mm o >200 células pero ninguna $>2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $>2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micro metástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica. ^c
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micro metástasis o macro metástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente ^d en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente ^d en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos infra claviculares (grado III axilar).
	○



	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente ^c en presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micro metástasis o macro metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica. ^c
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm).
	O
	Metástasis a los ganglios infra claviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectados clínicamente ^d en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo.
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micro metástasis o macro metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica. ^c
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

Postratamiento ypN

–Pos tratamiento yp "N" se deberían evaluar como métodos clínicos (pre tratamiento) "N" arriba. El modificador "sn" solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.

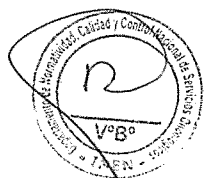
–Se usará la clasificación X (ypNX) si no se llevó a cabo el pos tratamiento yp SN o DGA.

–N las categorías son las mismas que se usan para la pN.

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa.

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC CÁNCER Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^bLa clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin esta. La clasificación que se fundamenta solo en la biopsia de ganglio linfático centinela sin una disección de ganglio linfático axilar subsiguiente, se designa como (sn) para "ganglio centinela", por ejemplo pN0 (sn).



^c"Sin detección clínica". Se define como no localizable mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentelografía) o no localizable mediante exámenes clínicos.

^d"Detectado clínicamente" se define como localizable mediante estudios de imaginología (que excluye la linfocentelografía) o mediante examen clínico, y tener características altamente sospechosas de una neoplasia o una presunta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico.

Cuadro 4. Metástasis a distancia (M)^a

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC CÁNCER Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

Cuadro 5. Estadio anatómico/grupos pronósticos^{a,b}

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^d	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 ^d	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^c	M0
	T1 ^d	N1 ^c	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^d	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0



Estadio	T	N	M
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

9.2. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de mama incluye el manejo de la enfermedad local con cirugía, la radioterapia o ambos, y el tratamiento de la enfermedad sistémica con quimioterapia cito tóxica, tratamiento hormonal, tratamiento biológico o una combinación de todos ellos. La elección se hace en función de diferentes factores como son los aspectos clínicos y patológicos del tumor primario, afectación ganglionar axilar, expresión de receptores hormonales, situación HER2, presencia de metástasis, co-morbilidad, edad y menopausia

9.3. CARCINOMA DE MAMA NO INVASIVO

9.3.1. CARCINOMA DE MAMA NO INVASIVO (EC 0):

9.3.2. CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (LCIS)

Se recomienda observación luego de la cirugía. En algunos casos especiales que tienen factores de alto riesgo para cáncer de mama, como mutaciones BCRA 1-2 ó historia familiar de cáncer de mama se puede considerar quimio-prevención con Tamoxifeno o mastectomía profiláctica bilateral.

9.3.3. -CARCINOMA DUCTAL IN SITU (DCIS)(9)

En caso de cirugía con mastectomía radical se recomienda la observación y en caso de cirugía conservadora de recomienda radioterapia local. En los tumores con receptores hormonales positivos, se recomienda Tamoxifeno adyuvante por 5 años con el objetivo de disminuir las recurrencias locales y el riesgo de cáncer de mama contralateral y de carcinoma invasivo (nivel de evidencia II).

9.4. CARCINOMA DE MAMA INVASIVO TEMPRANO

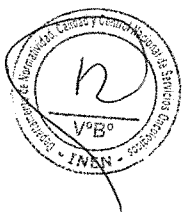
9.4.1. CARCINOMA DE MAMA INVASIVO OPERABLE: (EC I –IIA):

Tratamiento Sistémico Adyuvante: Corresponde a la administración de quimioterapia, terapia biológica y/o terapia hormonal después de la cirugía primaria, con el objetivo de eliminar la posible existencia de enfermedad residual microscópica y disminuir el riesgo de recidiva local o diseminación a distancia. Debe iniciarse de 2-6 semanas después de la cirugía. Hay disminución de la eficacia cuando se administra más de 12 semanas después. (j)

9.5. CRITERIOS DE TRATAMIENTO:

Los factores pronósticos más importantes para decidir el tratamiento adyuvante en los tumores operables son:

- Compromiso ganglionar.
- Tamaño tumoral.
- Grado histológico o Ki 67.
- Estado de los receptores hormonales.



- Sobreexpresión de HER2.

En base a estas características se plantean opciones terapéuticas, que principalmente se enfocan en tratamiento solamente hormonal, quimioterapia y/o terapia biológica:

9.6. PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL. La terapia hormonal adyuvante debe ser usada en todas las pacientes con tumores que expresan Receptores hormonales positivos (RE y/o RP) $\geq 1\%$ (Saint Gallen 2013). El uso de quimioterapia se individualizará de acuerdo al riesgo del paciente.

9.6.1. PACIENTES CA. MAMA LUMINAL A. (tratamiento hormonal): Para recomendar un tratamiento solamente hormonal se deben cumplir todos los siguientes criterios:

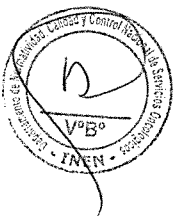
- RE (+), RP (>20%)
- Ganglios linfáticos: ausentes.
- Ki 67 bajo.
- Oncotype con bajo score de recurrencia/ Plataforma genómica con escore de bajo riesgo

9.6.2. PACIENTES CA. MAMA LUMINAL B SIN SOBRE EXPRESION DEL HER 2 (químio-endocrino terapia). Se recomienda el uso de quimioterapia seguida de terapia hormonal en pacientes que cumplan por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Tumor: >5 cm.
- Bajos niveles de receptores hormonales.
- Grado histológico 3.
- Ki 67: alto.
- Ganglios comprometidos: ≥ 4 .
- Presencia de invasión vascular peri tumoral extensa.

9.6.3. PACIENTES CA. DE MAMA LUMINAL B CON SOBRE EXPRESION HER 2. Se recomienda tratamiento con Quimioterapia asociado con Trastuzumab por un año, además de hormonoterapia. Saint Gallen 2013.^(K)

Subtipos	Tipo de Terapia	Notas
Luminal A-like	Terapia endocrina sola	Quimioterapia debe de administrarse en pacientes seleccionados. Indicaciones relativas aceptadas por el Panel son: I. Score de recurrencia alto II. Grado 3 III. Compromiso de 4 o más ganglios Existe duda de considerar la edad menor de 35 años como indicación de quimioterapia.
Luminal B-like (HER 2 Negativo)	Terapia endocrina +/- quimioterapia	Inclusión y tipo de Quimioterapia va depender del nivel de RH, factores de riesgo y estado funcional del paciente.
Luminal B (HER2)	Quimioterapia + Trastuzumab + terapia	No hay información sobre la omisión



positivo)	endocrina		de quimioterapia en este grupo.
HER 2 positivo (no luminales)	Quimioterapia Trastuzumab	+	Uso de terapia anti-Her2 está definido en tumores T1b o mayores o axila positiva.
Triple negativo	Quimioterapia		

9.7. TERAPIA HORMONAL RECOMENDADA:

9.7.1. MUJERES PRE-MENOPÁUSICAS:

Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años, o supresión/ablación ovárica (quirúrgica o agonistas LHRH) en caso de no tolerar hormonoterapia.⁽³⁾⁽⁶⁾
(Nivel de evidencia I)

En las pacientes que se vuelven post-menopaúsicas durante los 5 años de tratamiento, el switch a Letrozole es beneficioso.(I)

El valor de la adición de supresión hormonal (por agnositas de GnRH o ablación quirúrgica) no está bien definido, particularmente en las pacientes tratadas con quimioterapia, quienes frecuentemente desarrollan falla ovárica como consecuencia del tratamiento citotóxico⁽²⁴⁾

9.7.2. MUJERES POST-MENOPÁUSICAS:

Por definición menopausia debe de incluir al menos uno de los siguientes:

- Ooferectomía previa.
- Edad mayores 60 años.
- Edad menor de 60 años y amenorrea mayor de 1 año en la ausencia de QT, HT o

supresión ovárica, con niveles de estradiol y FSH en rangos de menopausia.

- Si consume Tamoxifeno y edad menor de 60 años, los niveles de FSH y estradiol en rangos de menopausia

1.-Inhibidores de aromatasa:

Anastrozole: 1 mg vía oral de forma diaria durante 5 años.⁽²⁶⁾

Letrozole: 2.5 mg vía oral de forma diaria durante 5 años.⁽²⁷⁾

(Nivel de evidencia I)

2.-Tratamiento secuencial con IA luego de 2-3 años de Tamoxifeno: Ha mostrado diferencia significativa en la sobrevida libre de enfermedad y reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral. Se recomienda Exemestane 25 mg vía oral o Anastrozole 1 mg vía oral.^{(12) (14)}

(Nivel de evidencia I)

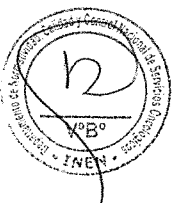
3.-Tamoxifeno: 20 mg /día por 5 años. En mujeres con contra indicaciones ó intolerantes a los inhibidores de aromatasa.

(Nivel de evidencia I)

4.-Terapia extendida con IA luego de 5 años de Tamoxifeno: Ha mostrado menores tasas de recurrencia y mejor sobrevida global. Se podría recomendar Letrozole por 5 años adicionales en las pacientes con cáncer de mama con compromiso axilar positivo.⁽¹⁵⁾

La duración de la terapia con IA aún está en estudio.

(Nivel de evidencia II)



9.8. PACIENTES CON SOBREEXPRESION DE HER 2: Tumores que expresen HER2 (IHK >30%, o FISH >2.2).

- Tumor 5mm o Micro invasivo:
No se recomienda tratamiento adyuvante.
(Nivel de evidencia I)
- Tumor mayor de 5mm
Uso de quimioterapia, uso de terapia anti HER 2 (Trastuzumab).
(Nivel de evidencia I)
- Ganglios positivos (una o más metástasis > 2 mm. en uno o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales):
Se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante asociada a terapia anti HER2.(Nivel de evidencia I)
- En tumores con receptores hormonales positivos: Se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante, terapia hormonal y terapia anti HER2+.
(Nivel de evidencia I)

9.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE ANTI HER 2:
AC seguido de Paclitaxel SECUENCIAL+Trastuzumab.

Adriamicina	60 mg/m2	EV	D1.
Ciclofosfamida	600 mg/m2	EV	D1.

Repetir cada 2 semanas con Factor estimulador de colonias ó cada 3 semanas por 4 Ciclos.

Paclitaxel	80 mg/m2	EV	D 1
-------------------	----------	----	-----

Repetir cada semana por 12 cursos.

Trastuzumab.	4 mg/Kg	EV	D1 dosis de carga (día previo a Paclitaxel) luego: Semanal por 1 año. Luego semanal por año
	2 mg/Kg	EV	

Como alternativa, Trastuzumab 6mg/kg EV cada 3 semanas, después de completar el Paclitaxel y hasta completar un año de tratamiento.

Monitoreo cardiaco a los 3,6 y 9 meses.

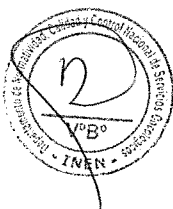
TCH +TRASTUZUMAB:

Docetaxel	75 mg/m2	EV	D 1
Carboplatino	6 AUC	EV	D 1
Trastuzumab	8 mg/kg	EV	D 1 dosis de carga, luego: Cada 3 semanas.
	6 mg/kg	EV	

Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO (RE-, RP- Y HER 2-) Y NORMAL LIKE:

- Tumor ≤ 5mm o Micro invasivo:



No se recomienda tratamiento adyuvante.
(Nivel de evidencia I)

- Tumor mayor de 5 mm:
Se recomienda quimioterapia.
(Nivel de evidencia I)
- Ganglio positivo (una o más metástasis > 2mm a uno o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales):
Se recomienda quimioterapia adyuvante.
(Nivel de evidencia I)

9.10. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA:

AC:

Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D1.
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	EV	D1.

Repetir cada 3 semanas x 4 ciclos.

AC seguido de Paclitaxel SECUENCIAL

Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D1.
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	EV	D1.

Repetir cada 2 semanas con Factor estimulador de colonias o cada 3 semanas por 4 cursos.

Paclitaxel	175 mg/m ²	EV	D 1
-------------------	-----------------------	----	-----

Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.

Paclitaxel	80 mg/m ²	EV	D 1
-------------------	----------------------	----	-----

Repetir cada semana por 12 cursos. (Semanas).

AC Seguido de Docetaxel: AC-T

Adriamicina	60 mg/m ²	EV	D 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	EV	D 1

Repetir cada 3 semanas por 4 ciclos.

Docetaxel	100 mg/m ²	EV	D 1
------------------	-----------------------	----	-----

Repetir cada 3 semanas por 4 ciclos.

CMF⁽¹⁾

Ciclofosfamida	100 mg/m ²	VO	D 1-14
Metotrexate	40 mg/m ²	EV	D 1, 8.
5-fluorouracilo	600 mg/m ²	EV	D 1, 8.

Repetir cada 4 semanas por 6 ciclos.

FAC:

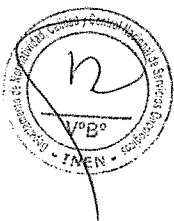
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	EV	D 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	EV	D 1
Fluorouracilo	500 mg/m ²	EV	D 1, 8

Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos..

FEC:

5 FU	500-600 mg/m ²	EV	D 1.
Epirrubicina	50 ó 100 mg/m ²	EV	D 1.
Ciclofosfamida.	500-600 mg/m ²	EV	D 1.

Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos.



9.11. Radioterapia Post-operatoria

Radioterapia adyuvante en cirugía de conservación.⁽⁷⁾

- Toda cirugía de conservación de la mama tiene indicación de RT en toda la mama. Reduce el riesgo de recurrencia local en 2/3 y tiene un efecto beneficioso en la supervivencia^(m).
- Irradiación supraclavicular:
 - Tumor de mama > 5cm (T3N0M0).
 - Ganglios axilares comprometidos (≥4 ganglios o más del 50% de compromiso).
- Irradiación axilar (con disección axilar > 12 ganglios):
 - Con extensión extra capsular macroscópica.
 - Con extensión extra capsular microscópica, la decisión de irradiación será individualizada.

Radioterapia adyuvante post-mastectomía.⁽⁸⁾

- Irradiación de la parrilla costal: todos los casos.
- Irradiación supraclavicular: todos los casos.

(Nivel de evidencia I)

9.12. Radioterapia Post-operatoria

Radioterapia adyuvante en cirugía de conservación.⁽⁷⁾

- Toda cirugía de conservación de la mama tiene indicación de RT en toda la mama. Reduce el riesgo de recurrencia local en 2/3 y tiene un efecto beneficioso en la supervivencia (m).
- Irradiación supraclavicular:
 - Tumor de mama > 5cm (T3N0M0).
 - Ganglios axilares comprometidos (≥4 ganglios o más del 50% de compromiso).
- Irradiación axilar (con disección axilar > 12 ganglios):
 - Con extensión extra capsular macroscópica.
 - Con extensión extra capsular microscópica, la decisión de irradiación será individualizada.

9.13. Radioterapia adyuvante post-mastectomía.⁽⁸⁾

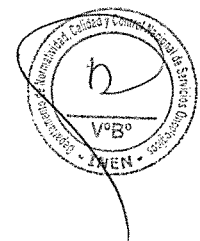
- Irradiación de la parrilla costal: todos los casos.
 - Irradiación supraclavicular: todos los casos.
- (Nivel de evidencia I)



9.14. CARCINOMA DE MAMA INVASIVO LOCALMENTE AVANZADO

CARCINOMA DE MAMA INVASIVO NO OPERABLE (EC IIB – IIIA- IIIB –IIIC):

- 9.14.1. Tratamiento Sistémico Neo adyuvante: **Corresponde a la administración de quimioterapia, terapia biológica y/o terapia hormonal preoperatoria como una opción adecuada**



en tumores en estadios IIB, IIIA, IIIB y IIIC, con el objetivo de convertir un n operable y/o facilitar las condiciones clínicas para realizar una cirugía conservadora de la mama.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: Ha incrementado el número de respuestas patológicas completas, siendo este último un factor importante de buen pronóstico.⁽⁵⁾

I.- NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL A/B

I.- NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL A/B

A.- QUIMIOTERAPIA:

REGÍMENES RECOMENDADOS:

- AC x 4 ciclos + Paclitaxel 175mg/m² x 4 ciclos (ambos dosis densa) + Factor estimulante de colonias, seguido de cirugía.⁽¹⁶⁾ (Nivel de evidencia I)
- AC x 4 ciclos + Paclitaxel semanal x 12 cursos, seguido de cirugía. (Nivel de evidencia I)
- TC (Docetaxel + Ciclofosfamida) x 4 cursos, con uso de G-CSF.⁽ⁿ⁾
- TAC (Docetaxel, Adriamicina, Ciclofosfamida) x 6 cursos, seguido de cirugía.^(o) (Nivel de evidencia II)

B.- HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE:

Puede ser considerado en pacientes con tumores que expresen receptores hormonales positivos y en quienes no sea recomendable el tratamiento con quimioterapia por presentar morbilidad, condiciones limitantes o negación a QT. En estos casos, se podrá iniciar hormonoterapia y en caso de una respuesta objetiva, se decidirá la mejor opción terapéutica de acuerdo a las condiciones clínicas de la paciente.

II.- Neoadyuvancia en cáncer de mama con sobre expresión del HER 2:

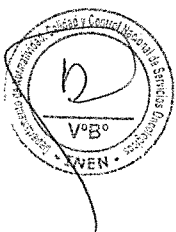
En las pacientes que expresan HER 2, la incorporación de terapia anti HER 2 a los regímenes quimioterapia neo adyuvante, ha reportado incremento de las respuestas patológicas completas.

Actualmente se considera como terapia estándar a los regímenes en base a Trastuzumab.

REGÍMEN RECOMENDADO:

- Paclitaxel x 12 + Trastuzumab semanal luego cirugía, FEC/FAC (Fluorouracilo + Epirubicina/Adriamicina + Ciclofosfamida) x 4 + Trastuzumab hasta completar el año.^(p) (Nivel de evidencia I)
- TCH (Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab) x 6 luego cirugía luego completar Trastuzumab por un año. (Nivel de evidencia II).
- AC x 4 + Paclitaxel x 12 (en caso de no acceso de Trastuzumab).

III.- Neoadyuvancia en Cáncer de mama triple negativo



Paclitaxel seguido de FAC:

Paclitaxel	80 mg/m ²	EV	D 1
------------	----------------------	----	-----

Repetir cada semana por 12 cursos

FAC:

Ciclofosfamida	600 mg/m ²	EV	D 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	EV	D 1
Fluorouracilo	600 mg/m ²	EV	D 1

Repetir cada 3 semanas por 4 cursos

DOCETAXEL CARBOPLATINO:

Docetaxel	75 mg/m ²	EV	D 1
Carboplatino	5 AUC	EV	D 1

Repetir cada 3 semanas por 6 cursos, usar G-CSF.

9.14.2. Tratamiento Quirúrgico: Luego de recibir el tratamiento sistémico neoadyuvante deberá tener evaluación para el manejo quirúrgico correspondiente

9.14.3. - Tratamiento post quirúrgico:

TRATAMIENTO HORMONAL: Si el tumor expresa receptores hormonales positivos se recomienda tratamiento adyuvante con hormonoterapia.
(Nivel de evidencia I)

QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA: Completar el régimen de quimioterapia previamente planificado si no ha sido completado en el pre operatorio.
(Nivel de evidencia I)

TERAPIA ANTI HER: Las pacientes con tumores que expresen HER 2, deberán completar hasta un año de tratamiento anti HER (Trastuzumab).
(Nivel de evidencia I)

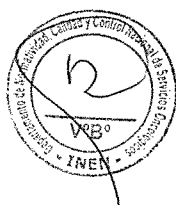
RADIOTERAPIA LOCAL: Todos los pacientes luego de la cirugía deben recibir Radioterapia complementaria para control local.
(Nivel de evidencia I)

OBSERVACIONES:

En caso de progresión de enfermedad o no respuesta a la neoadyuvancia considerar el uso de radioterapia para lograr control local de enfermedad y/o cambio del esquema de quimioterapia según el caso en particular.

9.15. CARCINOMA DE MAMA INVASIVO METASTÁSICO
9.15.1. CARCINOMA MAMARIO AVANZADO/METASTÁSICO
9.15.2. TRATAMIENTO⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽³⁷⁾

- La recurrencia loco regional aislada debe ser manejada como un nuevo primario con intento curativo. Si tuvo cirugía de conservación se recomienda la mastectomía.
- El tratamiento sistémico es paliativo con los siguientes objetivos:



- Mejorar la calidad de vida.
 - Buscar mayor sobrevida.
 - Mejorar el tiempo libre de progresión de enfermedad.
- c. La radioterapia es parte del manejo integral paliativo estas incluyen: metástasis ósea dolorosas o con alto riesgo de fractura, metástasis cerebrales o metástasis a partes blandas dolorosas.
- d. Los Bifosfonatos son usados para el manejo de hipercalcemia y metástasis óseas evidentes. No hay consenso con respecto a la duración de su uso.
- e. En la medida de lo posible obtener información histopatológica, particularmente en lesiones metastásicas únicas y realizar marcadores biológicos.⁽³⁷⁾
- f. Las opciones de tratamiento sistémico son la hormonoterapia, quimioterapia y agentes biológicos; la decisión de uno u otro se basará en los factores descritos en la tabla1.⁽³⁷⁾

Tabla 1. Factores a considerar en la evaluación del riesgo y decisión de tratamiento de cáncer de mama metastásico.

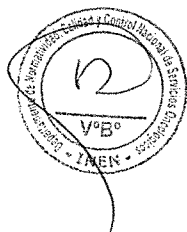
Factores relacionados a la enfermedad	Factores relacionados a los pacientes
Intervalo libre de enfermedad	Preferencias del paciente
Terapia previa y respuesta	Edad biológica
Factores biológicos: receptores hormonales, HER2, Ki67%	Estado menopáusico
Carga tumoral (número y sitio de metástasis)	Co-morbilidades y estado funcional
Necesidad de control rápido de la enfermedad	Estado socioeconómico y factores psicológicos
	Disponibilidad de terapias en el país.

9.15.3. - Cáncer de Mama tipo Luminal

- La terapia endocrina es la preferida, pacientes con receptores hormonales positivos pueden recibir hormonoterapia, incluso como estrategia inicial de tratamiento a excepción de tener una enfermedad agresiva o crisis visceral o si hay duda de la respuesta endocrina del tumor.
- La elección del tipo de agente debe ser individualizado, de acuerdo al perfil de seguridad, comorbilidades y biología del tumor.
- El valor del mantenimiento con hormonoterapia después de quimioterapia no ha sido confirmado por estudios controles, pero su continuación es razonable.
- No se recomienda usar concomitantemente terapia hormonal con quimioterapia.
- Si se recomienda Terapia Anti-HER2 más Hormonoterapia: Anastrozol+ Herceptin; cuando este indicado.

a. Mujeres Pre menopáusicas:

1. Si no ha recibido antes Tamoxifeno adyuvante o si se ha descontinuado el tratamiento con Tamoxifeno con periodo libre de progresión por más de 12 meses, se puede usar Tamoxifeno con ablación ovárica (Análogos LHRH o Cirugía).
2. El uso de Inhibidores de la Aromatasa en paciente pre menopáusicas debe ser en pacientes con ablación ovárica, sea este quirúrgica o química.
3. Supresión ovárica sola en casos de no tolerancia a hormonoterapia y contraindicación de tratamiento con quimioterapia.



b. Mujeres Postmenopáusicas:

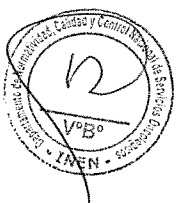
1. Los Inhibidores de Aromatasa están indicados: si no ha recibido antes o si ha discontinuado por más de 12 meses; al haber mostrado resultados superiores a Tamoxifeno en términos de tasa de respuesta, tiempo a la progresión y para Letrozole en cuanto a sobrevida global a los 2 años.
2. Se debe tener precaución con la pérdida ósea acelerada.
3. Tamoxifeno permanece como una aceptable primera línea de tratamiento.
4. La segunda línea de tratamiento puede incluir Tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa (si no recibieron previamente), Fulvestrant⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾, acetato de Megestrol y Estrógeno(DES).
 - Actualmente está indicado el uso de inhibidores m TOR: Everolimus asociado a Exemestane; el beneficio ha sido descrito en un estudio de investigación fase III, en pacientes con enfermedad metastásica y hormono resistencia.⁽⁹⁾
*Se define hormono resistencia a los cambios fenotípicos generados en la expresión del receptor de Estrógeno producto del tratamiento quimioterapia u hormonoterapia. Las pacientes que han recibido tratamiento con inhibidores de Aromatasa durante 1-2 años y presentan progresión de enfermedad, se tornan resistentes al tratamiento debiendo iniciar otra línea de tratamiento.
 - Los Luminales con criterio de Hormono resistencia, Crisis visceral, Períodos cortos libre de enfermedad; deben ser manejados con Quimioterapia:

Tabla 2. Terapia endocrina disponible para CÁNCER de mama metastásico⁽³⁷⁾

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos	Tamoxifeno, toremifeno	20mg/d 60mg/d	VO VO
Antagonista del receptor de estrógeno	Fulvestrant	250-500mg	IM
Análogos de la hormona liberadora luteinizante	Goserelina Leuprorelina Triptorelina	3.6mg/4sem 3.75mg/4sem 3.75mg/4sem	SC SC o IM SC o IM
Inhibidores de aromatasas de tercera generación			
No esteroideo	Anastrozole Letrozole	1mg/d 2.5mg/d	VO VO
Esteroides	Exemestane	25mg/d	VO
Progestinas	Acetato de medroxiprogesterona Acetato de megestrol	400-1200 mg/d 160mg/d	VO VO
Andrógenos			
Esteroides anabólicos	Nandrolona decanoa	25mg/2-3sem	IM
Estrógenos	Dietilestilbestrol *	1-3mg	VO

*Se indicará profilaxis con antiagregante plaquetario en aquellos pacientes que reciban DES.

Pacientes con resistencia a la terapia hormonal pueden beneficiarse con quimioterapia o ensayos clínicos. La quimioterapia puede ser usada antes si el paciente presenta crisis visceral.



- Luminal B con HER2: Se discutirá con HER2.

9.15.4. - Pacientes con cáncer de mama triple negativo

- Son candidatos a recibir quimioterapia.
- La selección de la quimioterapia debe ser hecha en base a las características del paciente y del tumor, velocidad de la progresión de enfermedad, comorbilidades, terapia adyuvante previa, preferencia del paciente, entre otras.
- La duración del tratamiento para pacientes con enfermedad estable no está determinada.
- El único estándar es el uso de taxanos como primera línea después de la progresión con antraciclinos.
- No hay un estándar para la quimioterapia de segunda línea, entre las diferentes quimioterapias usadas tenemos: Capecitabine, Vinorelbine, 5-fluoruracilo, Gemcitabina, Ixabepilona y otras (Sales de Platino para pacientes con mutación del gen BRCA1 y BRCA2).
- Terapias más allá de terceras líneas deben ofrecerse principalmente a pacientes con buen estado físico y que hayan obtenido algún tipo de respuesta a esquemas anteriores, incluyendo estabilización de enfermedad.

9.15.5. - Pacientes con cáncer de mama HER2 sobre expresado⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

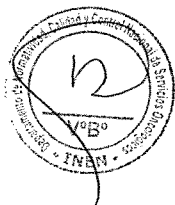
- Pacientes deben ser tratados con Trastuzumab y con quimioterapia.
- Trastuzumab debe ser ofrecido tempranamente a todos los pacientes con cáncer de mama metastásico.
- El monitoreo cardiaco debe ser realizado antes y durante la terapia con Trastuzumab.
- Un estudio fase III, mostró que Trastuzumab después de la primera progresión de enfermedad, asociado a un diferente régimen de quimioterapia es superior a la discontinuación del mismo.
- Lapatinib ha demostrado un aumento significativo en el tiempo hasta la progresión en combinación con Capecitabine en pacientes con progresión después de Trastuzumab.
- La adición de agentes anti-HER2 (Trastuzumab y Lapatinib) permite a la terapia endocrina la prolongación de la supervivencia libre de progresión y puede ser una opción viable en pacientes con RE/RP y HER2-positivos, en caso este indicada.
- Otros agentes anti-HER2 o pan anti-HER-, como Pertuzumab y T-DM1, son actualmente objeto de investigación.

Otros agentes biológicos

- Trastuzumab asociado a Anastrozole en mujeres postmenopáusicas cáncer de mama metastásico con expresión hormonal y sobre expresión del Her2 que han recibido tratamiento adyuvante con Tamoxifeno; demostró una sobrevida libre de progresión de 4.8 meses con respecto aquellas pacientes que sólo tomaron Anastrozole.
*Estudio TAnDEM fase III.
- Trastuzumab más Letrozol en primera línea de tratamiento para mujeres postmenopáusicas con RH positivos y Her2 positivo con Cáncer de Mama Metástasico; demostró una PFS de 14.1 meses.
* Estudio eLEcTRA trial fase III.

EVALUACIÓN DE RESPUESTA

- La evaluación de la respuesta se recomienda de forma rutinaria después de 3 meses de tratamiento endocrino y después de tres ciclos de quimioterapia mediante



evaluación clínica, evaluación de síntomas subjetivos, pruebas de sangre y repetición de los exámenes radiológicos inicialmente anormales con mediciones comparativas.

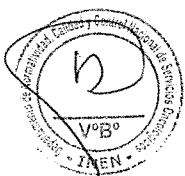
- Sin embargo, el intervalo entre las evaluaciones deben ser adaptados a las necesidades clínicas del paciente y la agresividad de la enfermedad.
- En el caso de sospecha clínica de enfermedad progresiva se debe realizar pruebas adecuadas (imágenes y laboratorio) independiente de los exámenes regulares, si es necesario.
- Los marcadores tumorales (CA 15-3) pueden ser útiles en el seguimiento de la respuesta, sobre todo en el caso de la enfermedad no fácil de medir, pero no debe utilizarse como el único factor determinante para la decisión de tratamiento.
- El papel de la PET/PET-CT en la evaluación de la respuesta está bajo investigación
- El mantenimiento de una buena calidad de vida es primordial y puede lograrse con una disminución rápida de los síntomas y de los efectos secundarios del tratamiento.

Tabla 4. Agentes/regímenes de quimioterapias y terapia biológica disponibles en la institución para CÁNCER de mama metastásico.

Regímenes que contienen antraciclínicos				
Adriamicina o epirrubicina monoterapia (semanal o cada 3 semanas)				
Adriamicina	20mg/m2	EV	Día 1	Semanal
Adriamicina	60-75mg/m2	EV	Día 1	Cada 3ss
Epirrubicina	20mg/m2	EV	Día 1	Semanal
Epirrubicina	60-90mg/m2	EV	Día 1	Cada 3ss
Adriamicina o epirrubicina/ciclofosfamida:				
AC	60 mg/m2	EV	Día 1	Cada 3
Adriamicina:	600 mg/m2	EV	Día 1	
Ciclofosfamida:				
EC				
Epirrubicina:	75-90 mg/m2	EV	Día 1	Cada 3
Ciclofosfamida:	600 mg/m2	EV	Día 1	
Monodroga:				
Adriamicina liposomal	40-50 mg/m2	EV	Día 1	Cada 4
5-FU/adriamicina/ciclofosfamida				
5-FU:	500 mg/m2	EV	Día 1	Cada 3
Adriamicina:	50 mg/m2	EV	Día 1	
Ciclofosfamida:	500 mg/m2	EV	Día 1	
5-FU/epirrubicina/ciclofosfamida				
5-FU:	500-600 mg/m2	EV	Día 1	Cada 3
Epirrubicina:	(50)-100 mg/m2	EV	Día 1	
Ciclofosfamida:	500-600 mg/m2	EV	Día 1	

Regímenes con taxanos

Paclitaxel semanal monoterapia	80-90mg/m2	EV	Día 1	Semanal
Docetaxel monoterapia o				



cada 3 ss - Docetaxel - Docetaxel	35-40 mg/m2 75-100 mg/m2	EV EV	Día 1 Día 1	Semanal Cada 3ss
Adriamicina/taxano .Adriamicina-paclitaxel Adriamicina: Paclitaxel:	50-60 mg/m2 150-175 mg/m2	EV EV	Día 1 Día 1	Cada 3ss
.Adriamicina-docetaxel Adriamicina: Docetaxel:	50 mg/m2 75 mg/m2	EV EV	Día 1 Día 1	Cada 3ss

Epirubicina/taxano (paclitaxel o docetaxel)

Docetaxel/capecitabina ⁽³³⁾ - Docetaxel: Capecitabina	75 mg/m2 1250mg/m2 c/12h	EV VO	Día 1 Día1-14	Cada 3ss
Paclitaxel/gemcitabina Paclitaxel: Gemcitabina:	175 mg/m2 1200 mg/m2	EV EV	Día 1 Día1 y 8	Cada 3ss
Paclitaxel/carboplatino Paclitaxel carboplatino	175mg/m2 6 AUC	EV EV	Día 1 Día 1	Cada 3ss

Regímenes sin antraciclínicos

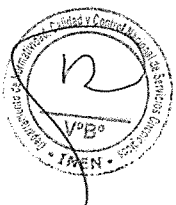
Ciclofosfamida/metotrexate/5 FU				
Ciclofosfamida: Metotrexate: 5-FU:	600 mg/m2 40 mg/m2 600 mg/m2	EV EV EV	Día1 Día1y 8 Día1y 8	Cada 4 ss

Combinaciones basadas en platino

(*)Gemcitabina-cisplatino Gemcitabina Cisplatino	1000-1200mg/m2 60mg/m2	EV EV	Día1 y 8 Día 1	Cada 3
(*) Paclitaxel/cisplatino Paclitaxel Cisplatino	135mg/m2 75mg/m2	EV EV	EV EV	Cada 3
(*) Carboplatino- Gemcitabina Carboplatino Gemcitabina	5 AUC 1000mg/m2	EV EV	Día 1 Día1 y 8	Cada 3
(*) Cisplatino – Etopósido Cisplatino Etopósido	100mg/m2 100mg/m2	EV EV	Día 1 Día 1-3	Cada 3
(*) Cisplatino - 5 FU Cisplatino 5 FU	100mg/m2 1000mg/m2	EV EV Infusio n 24h	Día 1 Día 1-5	Cada 3

Combinaciones no basadas en platino

Capecitabina:	1250mg/m2 c/12h	VO	Dia1-14	Cada 3 ss
---------------	-----------------	----	---------	-----------



Combinaciones no basadas en platino

Capecitabina:	1250mg/m ² c/12h	VO	Día1-14	Cada 3 ss
Vinorelbine:	25-30 mg/m ²	EV	Día 1	Semanas
Gemcitabina:	1200 mg/m ²	EV	Día 1,8 y 15	Cada 4
(*) Capecitabina + vinorelbina				
Capecitabina	1000-1250mg/m ² c/12h	VO	Día1-14	Cada 3
Vinorelbina	25mg/m ²	EV	Día1 y 8	
Ciclofosfamida oral con metotrexate	50mg 2.5mg C/12h	VO VO	Diario Día1y 2	Continuo Cada sem
- Ciclofosfamida				
Metotrexate				
MMV Parte A				
Mitomicina	10mg/m ²	EV	Día 1	Cada 6ss
Metotrexate	60mg/m ²	EV	Día 1	Cada 3
Vinblastina	6mg/m ²	EV	Día 1	
MMV Parte B				
Metotrexate	60mg/m ²	EV	Día 1	Cada 3
Vinblastina	6mg/m ²	EV	Día 1	
5 FU -				
Navelbine:	500mg/m ²	EV	Día1,2y 3	Cada 3ss
5 FU	30mg/m ²	EV	Día 1,2 y3	
Leucovorina	30mg/m ²	EV	Día 1 y 8	
Navelbine				

Nuevos agentes

Ixabepilona	40mg/m ²	EV	Día 1	Cada 3ss
Capecitabina	2000mg/m ²	VO	Día 1-14	

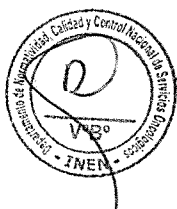
Agentes biológicos

Trastuzumab	4mg/kg (carga) 2mg/kg (mantenimiento)	EV EV	Día 1 Día 8	Semanas
-------------	--	----------	----------------	---------

(*) Estudios fase II
TRATAMIENTO DE SOPORTE PARA METASTASIS OSEA:
Bifosfonatos

Pamidronato-Calcio+Vit.D ⁽³⁸⁾	90mg 1200-1500mg y 400-800IU	ev vo	Cada 4 sema Todos los días.
--	------------------------------------	----------	--------------------------------

*Corrección de dosis de acuerdo a función renal.
Categoría 1.



Ac.Zolendrónico Calcio + Vit.D (39)	4mg 1200- 1500mg y 400-800IU	ev vo	Cada 4 sema Todos los días.
---	---------------------------------------	----------	--------------------------------

*Corrección de dosis de acuerdo a función renal.
Categoría 1.

Anticuerpo Monoclonal

Denosumab ⁽⁴⁰⁾	120mg	sc	Cada 4 sema
---------------------------	-------	----	-------------

Categoría 1.

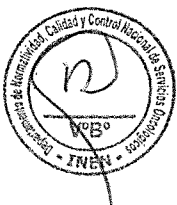
VIII. COMPLICACIONES

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

9.1. REFERENCIA

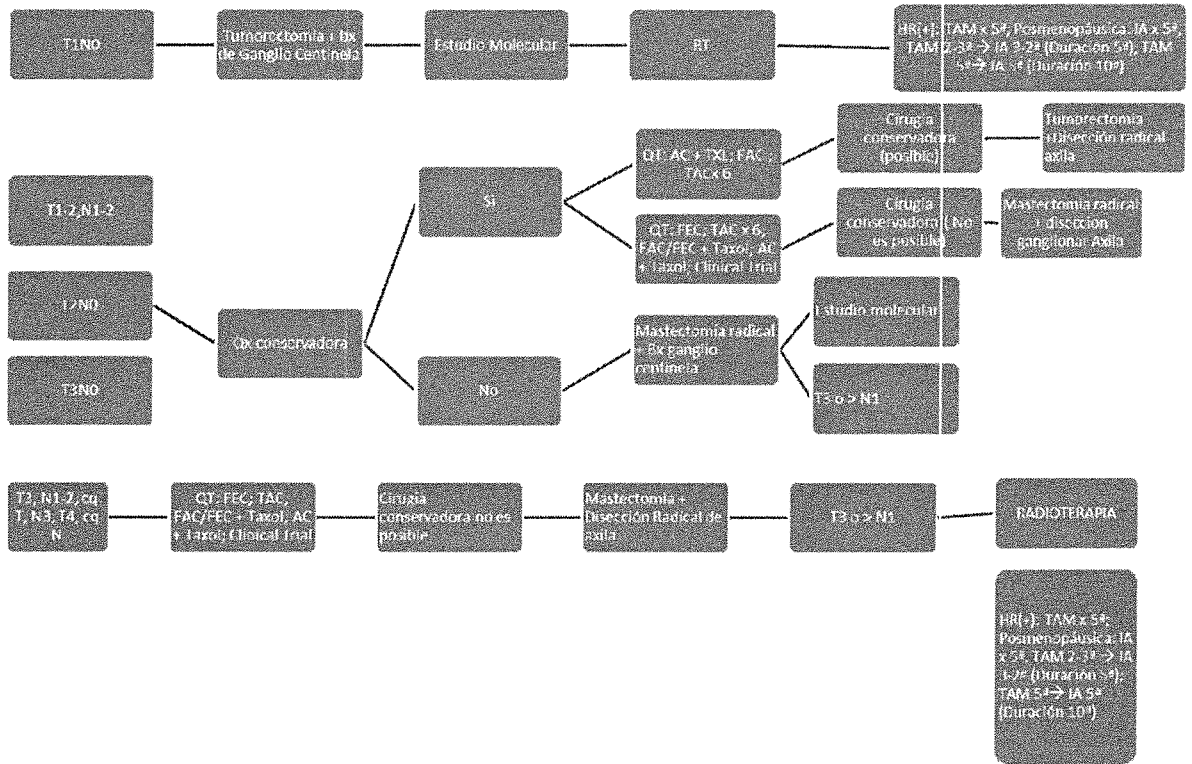
La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018- MINSa / DGSP-V.01 : " norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud".

Los pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino deben ser referidos a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino

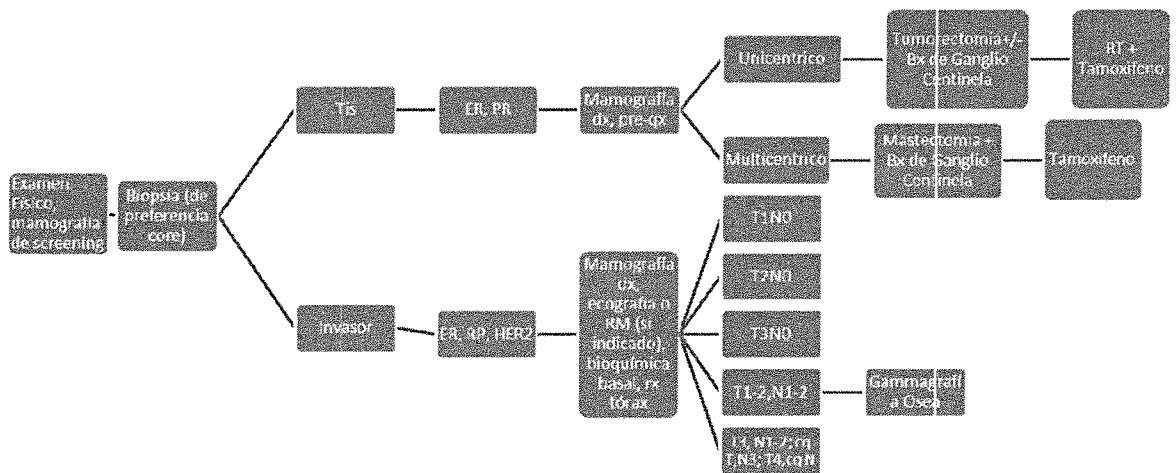


X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO

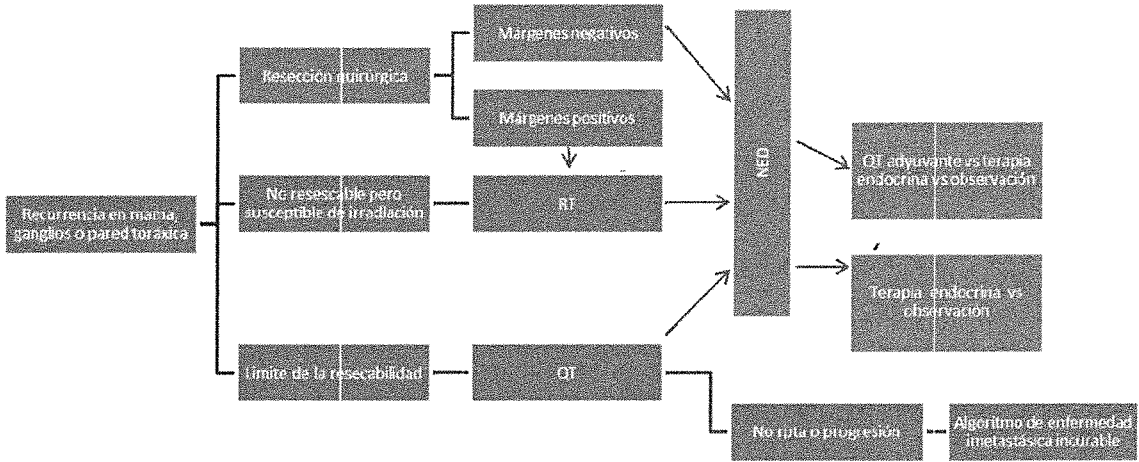
CÁNCER DE MAMA OPERABLE



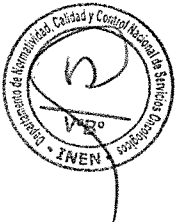
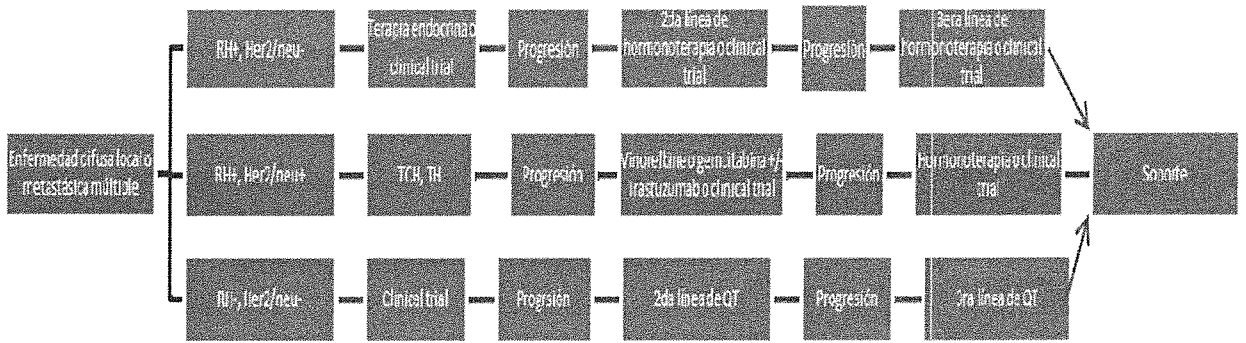
CÁNCER DE MAMA: EC 0-IIB, ALGUNOS EC III A



ENFERMEDAD RECURRENTE Y METASTASICA POTENCIALMENTE CURABLE

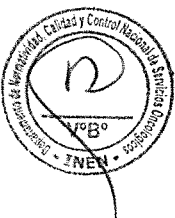


ENFERMEDAD RECURRENTE Y METASTASICA INCURABLE



XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://seer.CÁNCER.gov/statfacts/>
2. <http://globocan.iarc.fr/>
3. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast CÁNCER: can risk be modified? *Oncologist* 2003; 8: 326–334.
4. Maxine Papadakis, Stephen J. McPhee, Michael W. Rabow. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2013.* LANGE.
5. E. Senkus, S. Kyriakides. Primary Breast CÁNCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
6. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumours, 4th edition. IARC WHO Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2012.
7. Elstod Ellis. Assesement of histological grade. *The Breast* 1998. Vol 13 pp 356-384.
8. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breasts CÁNCER to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast*. 2003 Oct;12(5):320-7.
9. Hammond ME. ASCO-CAP Guidelines for breast predictive factor testing: an Update. *Appl IHC MOI Morph* 2011; 19:499-500
10. Lohrisch. Impact on survival time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early stage breast CÁNCER. *JCO* 2006; 24: 4888-4894.
11. Goldrisc A, Winer EP, Coates AS. Personalizing the treatment of women with early breast CÁNCER 2013. *Annals of oncology* 2013; 24: 2206-2223.
12. Goss PE. A randomized clinical trial of Letrozol in post-menopausal women after 5 years of Tamoxifen for early breast CÁNCER. *NEJM* 2003; 349: 1793-1802.
13. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast* 2009; 18(Suppl 3): S84–S86. Early Breast CÁNCER Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast CÁNCER death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.
14. Jones S, Holmes F.vDocetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7 year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *JCO* 2009; 27:1117-1183.
15. Martin, Plenkowski T. Adjuvant docetaxel for node positive breast CÁNCER. *NEJM* 2005; 352:22.
16. Budzar. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast CÁNCER. *JCO* 2005:3676-3685.
17. Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast CÁNCER. *Future Oncol.* 2012 Jun;8(6):651-7.
18. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast CÁNCER: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
19. Early Breast CÁNCER Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast CÁNCER: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-942.
20. Early Breast CÁNCER Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast CÁNCER: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
21. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al Meeting highlights: International Consensus Panel on the Primary Treatment of Early Breast CÁNCER. Ninth International Conference on Primary Therapy of Early Breast CÁNCER. *J Clin Oncol* 2003; 17: 3357-3365.



22. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast CÁNCER. J Clin Oncol 1998; 16: 2672-2685.
23. Early Breast CÁNCER Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast CÁNCER: overview of the randomised trials. Lancet 1996; 348: 1189-1196.
24. Early Breast CÁNCER Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast CÁNCER: an overview of the randomised trials. Lancet 2000; 355: 1757-1770.
25. Recht A, Edge SB, Solin L.J et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19: 1539-1569.
26. Fisher B, Digman J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast CÁNCER: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:1993-2000.
27. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD 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 CÁNCER. J. Clin Oncol 2003; 21:976-983.
28. Raimund Jakesz, Hubert Hausmaninger, Ernst Kubista et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast CÁNCER-Austrin Breast and Colorectal CÁNCER Study Group Trial 5. J Clin Oncol. 2002; 20: 4621-4627.
29. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast CÁNCER: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359: 2131-2139.
30. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, et al. (eds); In AJCC (American Joint Committee on CÁNCER) CÁNCER Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition. New York: Springer-Verlag 2002.
31. 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 CÁNCER. N Engl J Med 2004; 350: 1081-1092.
32. 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 CÁNCER. N Engl J Med 2003; 349: 1793-1802.
33. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of docetaxel versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast CÁNCER: first report of Intergroup Trial C9741/CÁNCER and Leukemia Group B Trial 9741, J Clin Oncol 2003;21: 1431-1439.
34. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al. ASCO technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast CÁNCER: Status report 2004. J Clin Oncol 2005; 23: 619-629.
35. W. Fraser Symmans et al. Measurement of Residual Breast CÁNCER Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. J Clin Oncol 25:4414-4422.
36. Rosen PP, Groshen S. Saigo PE et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1 N1 M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989; 7: 1239-1251.
37. Stockler M. Wilcken NRC, Ghersi D, Simes RJ. Systemic review of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast CÁNCER. CÁNCER Treat Rev 2000; 26: 151-168.
38. Fossati R. Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast CÁNCER, A systematic review of published randomized trials involving 31 510 women. J. Clin Oncol 1998; 16: 3439-3460.



39. Body J-J Bisphosphonates in breast CÁNCER and other solid tumors. In Rubens R, Mundy GR (eds): CÁNCER and the skeleton. London: Mrtin Dunitz Ltd. 2000; 231-243.
40. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast CÁNCER with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast CÁNCER Study Group J Clin Oncol 1998; 16: 2038-2044.
41. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al. Combined Hormone Agents Trialist' Group and the European Organizaton for Research and Treatment of CÁNCER: Combined tamoxifen and luteinizing hormonereleasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast CÁNCER: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19: 343-353.
42. Bonnetterre J, Thu"rlimann B, Robertson JF et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast CÁNCER in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18: 3748-3757.
43. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to Tamoxifen as firstline therapy for advanced breast CÁNCER in postmenopausal women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. J. Clin Oncol 2000; 18: 3758-3767.
44. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast CÁNCER results of phase III study of the International Letrozole Breast CÁNCER Group. J Clin Oncol 2001; 19: 2596-2606.
45. Osborne CK, Pippen J, Jones SE et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women withn advanced breast CÁNCER progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J. Clin Oncol 2002; 20: 3386-3395.
46. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant, formerly ICI, 182, 780 is a effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast CÁNCER progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002; 20: 3396-3403.
47. Seidman AD. Sequential single-agent chemotherapy for metastatic breast CÁNCER therapeutic nihilism or realism? J. Clin Oncol 2003; 21: 577-579.
48. Coates A, GebSKI V, Bishop JF et al, Improving the quality of life durin chemotherapy for advanced breast CÁNCER. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. N Engl J Med 1987;317: 1490-1945.
49. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast CÁNCER in complete remission following induction treatment. J Clin Oncol 1998; 16: 1669-1676.
50. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast CÁNCER: phase III trial results. J Clin Oncol 2002; 20: 2812-2823.
51. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et I. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbien in women with HER2-overexpressing metastatic breast CÁNCER. J Clin Oncol 2001; 19: 2722-2730.
52. Slamon GJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastasic breast CÁNCER that over expresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783-779.
53. Stadmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ et al. Conventional – dose chemotherapy compared with-dose chemmotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell trasplantation for metastatic breast CÁNCER. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group N Engl J Med 2000; 342:1069-1076.
54. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast CÁNCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v15–v19, 2010



55. 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. CÁNCER. 2000 Mar 1; 88(5):1082-90.
56. 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. CÁNCER. 2003 Oct 15; 98(8):1735-44.
57. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast CÁNCER: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec 10; 28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101. Epub 2010

Instrucciones adicionales:

Utilice esta sección para obtener direcciones, comentarios o instrucciones adicionales.

