Revista Colombiana de
Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Enero / 2023

1
Suplemento

Volumen 27

Actualizaciones en el tratamiento del cáncer de mama - 2

Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Imagen de portada

Especialistas Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos y Unidad de Oncología Clínica (2021).
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

Cover image

Specialists Functional Unit of Breast and Soft Tissues and Unit of Clinical Oncology (2021).
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

Enero / 2023

COMITÉ EDITORIAL

Editores asociados

María Mercedes Bravo
Grupo Biología del Cáncer Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Ricardo Brugés
Facultad de Medicina, Posgrado Oncología, Universidad el Bosque. Colombia. Servicio de Oncología, Hospital San Ignacio. Colombia

Enrique Cadena-Piñeros
Dpto Cirugía, Unidad de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Carlos Andrés Carvajal
Unidad Funcional Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Luis Carvajal
UC Davis Genome Center and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, Davis. U.S.A.

M. Constanza Camargo
Earl Stadtman Investigator, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, U.S.A.

Carlos Alfonso Duarte
Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada. Colombia

Carmen García-Macías
Servicio de Patología Molecular Comparada, Centro de Investigación del Cáncer- IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC. España

Herney Andrés García
Sección Urología, Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad del Valle, Colombia

Juan Esteban García
División de Hematología y Oncología, Mayo Clinic Arizona, Scot tsdale, Estados Unidos

Carlos Arturo Hernández
Instituto Nacional de Salud, Colombia

Mónica Molano
Medical Scientist. The Royal Women's Hospital. Australia

Raúl Murillo
Director Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio. Colombia

Marion Piñeros
Cancer Surveillance Section, International Agency for Research on Cancer. France

Sandra Milena Quijano
Grupo de Inmunobiología y Biología Celular. Departamento de Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Colombia

Ricardo Sánchez
Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia.

Luis Felipe Torres
Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Jean Paul Vernot
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Stefano Vinaccia Alpi
Grupo de Investigación Calidad de vida y Bienestar psicológico en contextos clínicos de la salud y ambientes psicosociales, Universidad Santo Tomas. Colombia.

Jovanny Zabaleta
Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University Health Sciences Center, Louisiana Cancer Research Center. U.S.A.

Editora jefe

Carolina Wiesner Ceballos
Editora jefe
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia

Editoras asistentes

Julie Milena Galvis Jiménez
Editora asistente
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca/CSIC
España

Martha Patricia Rojas Hurtado
Editora asistente
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia

Secretaria del Comité Editorial

María Esperanza Garzón Rodríguez
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia

Corrección de estilo

Bernardo Rengifo
Colombia

Diseño y diagramación

Luz Ángela Aguilar Ortigoza
Diseñadora Visual
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia

ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

Enero / 2023

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4905 - Página web: www.cancer.gov.co - correo electrónico: revista@cancer.gov.co

Tarifa postal reducida No 2009-392

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Estatutaria 1581 de 2012 y el Decreto Reglamentario 1377 de 2013, por los cuales se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales en Colombia.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 No. 9-85
Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4905

Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:

Clarivate Analytics
SJR Scimago Journal & Country Rank
latindex
SciELO
bvs biblioteca virtual em saúde
LILACS Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

Enero / 2023

· SUMARIO ·

Editorial

5 **Actualizaciones en el tratamiento del cáncer de mama - 2**
Sandra E. Diaz-Casas, Fernando Contreras-Mejía

Artículos de revisión

6 **Estudios de extensión para la estadificación del cáncer de mama infiltrante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia**
Ana Pedroza-Durán, Daniel González-Hurtado, María Quintero-Ortiz, Luis Guzmán-AbiSaabd, Ximena Briceño-Morales, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Ricardo Brugés-Maya, Fernando Contreras-Mejía, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Mariño-Lozano, Eduardo Rojas, Carlos Duarte-Torres, Sandra E. Diaz-Casas

16 **Indicaciones para el uso de pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo no metastásico en los escenarios neoadyuvante y adyuvante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia**
María Quintero-Ortiz, Diego Felipe Ballén, Ximena Briceño-Morales, Ricardo Brugés-Maya, Fernando Contreras-Mejía, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Luis Guzmán-Abisaab, Eduardo Rojas, Iván Mariño-Lozano, Javier Ángel-Aristizábal, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Carlos Duarte-Torres, Sandra E. Díaz-Casas

26 **Criterios para la identificación de síndromes de cáncer de mama hereditarios. Revisión de la literatura y recomendaciones para el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia**
María Carolina Sanabria-Salas, Ana Pedroza-Durán, Ana Lucía Rivera, Daniel Gonzalez-Hurtado, Daniela Cuadrado, María Andrea Quintero-Ortiz, Raúl Suarez-Rodríguez, Ana Milena Gómez, María Carolina Manotas, Ricardo Brugés-Maya, Luis Hernán Guzmán-Abisaab, Ximena Briceño-Morales, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Fernando Mariño-Lozano, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas

42 **Tratamiento sistémico para el cáncer de mama HER2 positivo avanzado. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia**
Juanita Martínez-Villacrés, Ángela M. Luna-Meza, Diego F. Ballén, Raúl Suarez-Rodríguez, Anderson Saenz-Ladino, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Carlos Lehmann-Mosquera, Javier Ángel-Aristizábal, Ricardo Brugés-Maya, Luis Guzman-AbiSaab, Ximena Briceño-Morales, Eduardo Rojas, Mauricio García-Mora, Iván Mariño-Lozano, Sandra E. Diaz-Casas

52 **Seguimiento de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia**
Ximena Briceño-Morales, Andrea Zuluaga-Liberato, Clara Briceño-Morales, Luis Guzmán-AbiSaabd, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Ricardo Brugés-Maya, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Fernando Mariño-Lozano, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas,Sandra E. Diaz-Casas

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

Enero / 2023

CONTENTS

Editorial

Updates in the treatment of breast cancer - 2 5
Sandra E. Diaz-Casas, Fernando Contreras-Mejía

Artículos de revisión

Extension studies for the staging of infiltrating breast cancer. Review of evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia
Ana Pedroza-Durán, Daniel González-Hurtado, María Quintero-Ortiz, Luis Guzmán-AbiSaabd, Ximena Briceño-Morales, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Ricardo Brugés-Maya, Fernando Contreras-Mejía, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Mariño-Lozano, Eduardo Rojas, Carlos Duarte-Torres, Sandra E. Diaz-Casas 6

Indications for the use of pertuzumab in non-metastatic HER2-positive breast cancer in the neoadjuvant and adjuvant. Review of the literature and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia
María Quintero-Ortiz, Diego Felipe Ballén, Ximena Briceño-Morales, Ricardo Brugés-Maya, Fernando Contreras-Mejía, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Luis Guzmán-Abisaab, Eduardo Rojas, Iván Mariño-Lozano, Javier Ángel-Aristizábal, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Carlos Duarte-Torres, Sandra E. Díaz-Casas 16

Criteria for the identification of hereditary breast cancer syndromes. Review of the literature and recommendations for the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia
María Carolina Sanabria-Salas, Ana Pedroza-Durán, Ana Lucía Rivera, Daniel Gonzalez-Hurtado, Daniela Cuadrado, María Andrea Quintero-Ortiz, Raúl Suarez-Rodríguez, Ana Milena Gómez, María Carolina Manotas, Ricardo Brugés-Maya, Luis Hernán Guzmán-Abisaab, Ximena Briceño-Morales, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Fernando Mariño-Lozano, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas 26

Systemic treatment for advanced HER2 positive breast cancer. Review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia
Juanita Martínez-Villacrés, Ángela M. Luna-Meza, Diego F. Ballén, Raúl Suarez-Rodríguez, Anderson Saenz-Ladino, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Fernando Contreras-Mejía, Carlos Lehmann-Mosquera, Javier Ángel-Aristizábal, Ricardo Brugés-Maya, Luis Guzman-AbiSaab, Ximena Briceño-Morales, Eduardo Rojas, Mauricio García-Mora, Iván Mariño-Lozano, Sandra E. Diaz-Casas 42

Follow-up of the patient with breast cancer history. Review of the evidence and approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia
Ximena Briceño-Morales, Andrea Zuluaga-Liberato, Clara Briceño-Morales, Luis Guzmán-AbiSaabd, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo, Ricardo Brugés-Maya, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Ángel-Aristizábal, Iván Fernando Mariño-Lozano, Carlos Alfonso Duarte-Torres, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas,Sandra E. Diaz-Casas 52

Revista Colombiana de Cancerología

Enero / 2023

Rev Colomb Cancerol. 2023;27(Supl.1):5

EDITORIAL

Actualizaciones en el tratamiento del cáncer de mama - 2

Updates in the treatment of breast cancer - 2

https://doi.org/10.35509/01239015.902

En el año 2021, la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, junto con la Unidad de Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, D.C., Colombia, publicamos un suplemento sobre actualizaciones de manejo en tres temas quirúrgicos y tres temas clínicos de cáncer de mama y melanoma, con gran acogida por los colegas cirujanos de mama y oncólogos clínicos de todo el país.

A mediados de 2021, planeamos realizar un segundo suplemento de actualizaciones seleccionando cinco temas clínicos, que impactan las conductas terapéuticas en los pacientes con cáncer de mama.

Siguiendo la misma metodología utilizada para las anteriores actualizaciones, se realizó la revisión y presentación de la evidencia científica relevante en cada uno de los temas, con actualización de la misma a mayo 2022; dicha revisión fue realizada por dos especialistas en entrenamiento de cada uno de los dos servicios, previa supervisión por alguno de los profesores, junto con el análisis de la experiencia de la Unidad Funcional (información de nuestras publicaciones y de la base de datos de cáncer de mama) y la experiencia del grupo de genética del INC. Este proceso fue seguido por la discusión al interior de los grupos involucrados y, finalmente, se establecieron los cambios de conducta en el abordaje terapéutico de cada uno de los temas evaluados.

Los cinco manuscritos incluyen: introducción, definición de conceptos clave, justificación, revisión de la evidencia científica y por último, la conducta clínica adoptada después de la discusión conjunta entre las unidades funcionales involucradas en cada tema, basada en los resultados de los ensayos clínicos y la disponibilidad de recursos de nuestro sistema de salud.

Los temas sujetos de análisis y actualización para este suplemento fueron:

1. Estudios de extensión para la estadificación del cáncer de mama infiltrante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el INC.

2. Indicaciones para el uso de pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo no metastásico, en los escenarios neoadyuvante y adyuvante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el INC.

3. Criterios para la identificación de síndromes de cáncer de mama hereditarios. Revisión de la literatura y recomendaciones para el INC.

4. Tratamiento sistémico para el cáncer de mama HER2 positivo avanzado. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el INC.

5. Seguimiento de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el INC.

Sandra E. Diaz-Casas
Coordinadora Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Fernando Contreras-Mejía
Coordinador Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Revista Colombiana de Cancerología

Enero / 2023 Rev Colomb Cancerol. 2023;27(Supl.1):6-15

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estudios de extensión para la estadificación del cáncer de mama infiltrante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Extension studies for the staging of infiltrating breast cancer. Review of evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Ana Pedroza-Durán[1], Daniel González-Hurtado[2], María Quintero-Ortiz[1], Luis Guzmán-AbiSaabd[3], Ximena Briceño-Morales[1], Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo[4], Ricardo Brugés-Maya[4], Fernando Contreras-Mejía[4], Carlos Lehmann-Mosquera[3], Mauricio García-Mora[3], Javier Ángel-Aristizábal[3], Iván Mariño-Lozano[3], Eduardo Rojas[4], Carlos Duarte-Torres[3], Sandra E. Diaz-Casas[3]

[1] *Especialista en entrenamiento en Mastología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[2] *Especialista en entrenamiento Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[3] *Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[4] *Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

Autor para correspondencia: Sandra E. Díaz-Casas *Correo electrónico:* sdiaz@cancer.gov.co

Fecha de sometimiento: 04/03/2022
Fecha de aceptación: 22/05/2022
Disponible en internet: 1/02/2023

https://doi.org/10.35509/01239015.867

Abstract

The staging of breast cancer has the objective to determine the extent of the disease, define treatment and prognosis. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) has assigned the stage using the size of the tumor (T), the presence of lymph node involvement (N), and the presence or absence of distant metastases (M). With the advent of molecular biology, prognostic information with histological grade, hormone receptor status, and HER2 receptor is integrated with anatomic staging. In the National Institute of Cancerology (INC) the incorporation of TNM brought with it an increase in stage in 14.47% of cases and a decrease in 40.3%; this result was attributed in part to the higher percentage of locally advanced tumors within the institution. By biological subtype, luminal tumors have a higher risk of bone metastases, triple negative tumors to the lung and central nervous system; and HER2 tumors to CNS, liver and lung. Taking this distant involvement into account, the commonly used staging methods are bone scan (BS), chest radiography (CXR), liver ultrasound (UH) and/or computed tomography (CT) scans. In the case of identifying suspicious findings in these tests or if the patient's clinical condition suggests it, additional studies such as CT or magnetic resonance imaging (MRI) are performed. Changes in the clinical staging and biology of breast cancer motivated the Breast and Clinical Oncology Functional Unit of the National Cancer Institute to review the available scientific evidence to recommend the relevance of extension studies.

Keywords: Breast neoplasm, baseline staging imaging, neoplasm metastasis, TNM staging system

Resumen

La estadificación del cáncer de mama tiene como objetivo determinar la extensión de la enfermedad, definir el tratamiento y el pronóstico de la misma. La American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha asignado el estadio utilizando el tamaño del tumor (T), la presencia de compromiso ganglionar (N), y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). Con el advenimiento de la biología molecular, se integra a la estadificación anatómica la información pronóstica con el grado histológico, el estado de los receptores hormonales y el resultado del receptor de HER2. En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), la incorporación del TNM pronóstico trajo consigo un aumento de estadio en el 14,47% de los

casos y una disminución en el 40,3%; este resultado se atribuyó en parte al mayor porcentaje de tumores localmente avanzados dentro de la institución. Por subtipo biológico, los tumores luminales presentan mayor riesgo de metástasis óseas, los tumores triple negativo a pulmón y sistema nervioso central; y los tumores HER2 a SNC, hígado y pulmón. Teniendo en cuenta este compromiso a distancia, los métodos de estadificación comúnmente utilizados son gammagrafía ósea (GO), radiografía de tórax (RxT), ecografía hepática (UH) y/o tomografía computarizada (TC). En el caso de identificar hallazgos sospechosos en estos exámenes o si el cuadro clínico del paciente lo sugiere, se realizan estudios adicionales como TC o resonancia magnética nuclear (RMN). Los cambios en la estadificación clínica y la biología del cáncer de mama motivaron a las Unidades de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología a revisar la evidencia científica disponible para recomendar la pertinencia de los estudios de extensión.

Palabras clave: cáncer de mama, estudios de extensión, metástasis, sistema de estadificación TNM.

Introducción

El cáncer de mama presenta la mayor incidencia en las mujeres alrededor del mundo. Según datos de Globocan, para el 2020 se reportaron 2,3 millones de casos nuevos, siendo a su vez la quinta causa de mortalidad con 13,6 muertes por cada 100 mil mujeres.

En Colombia, la incidencia está calculada en 48,3 por 100 mil y una tasa de mortalidad en ascenso (ASR 13,1/100 000) (1).

Los objetivos de la estadificación del cáncer son determinar la extensión de la enfermedad, definir el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Históricamente, la American Joint Committee on Cáncer (AJCC), sistema de estadificación para el cáncer de mama, ha asignado el estadio según el tamaño del tumor (T), la presencia de compromiso ganglionar (N), y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). El conocimiento de la biología tumoral ha introducido cambios en el manual de estadificación (octava edición), incorporando la información pronóstica del grado histológico, el estado de los receptores de estrógenos (RE) y progestágenos (RP) y el estado del receptor HER2 (2). La validación del TNM, incluyendo estos factores pronósticos, mostró que los estadios se modificaron con un ascenso en la estadificación de 29,5% y un descenso en la misma de 28,1% al compararlo con el estadio anatómico. Los tumores triple negativos son los que más ascensos presentaron en la estadificación pronóstica, con disminución en términos de supervivencia a corto plazo en comparación con las pacientes con enfermedad no triple negativa (3). En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), la incorporación del TNM pronóstico trajo consigo un aumento de estadio en el 14,5% de los casos y una disminución en el 40,3%; este resultado se atribuyó en parte al mayor porcentaje de tumores localmente avanzados dentro de la institución (4). En el INC, el 31% de las pacientes ingresan en estadio temprano, 48,2% en estadios localmente avanzados y 16,9% en estadio metastásico. Cuando se analiza la enfermedad metastásica de la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del INC, se encuentra que el 90,8% de las pacientes presentan tumores T4, y el 97,7% compromiso ganglionar (N1-3). Por subtipo biológico, los tumores luminales presentan mayor riesgo de metástasis óseas (71,4% en los tumores luminal B y 66,6% en los tumores luminal A), los tumores triples negativo a pulmón y sistema nervioso central (SNC); y los tumores HER2 a SNC, hígado y pulmón (5).

Teniendo en cuenta este compromiso a distancia, los métodos de estadificación comúnmente utilizados son gammagrafía ósea (GO), radiografía de tórax (RxT) y ecografía hepática (UH). En caso de hallazgos poco claros, se realizan estudios adicionales como tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RMN) (5). En pacientes con tumores pequeños y sin compromiso ganglionar, dada la baja probabilidad de enfermedad a distancia, no se ha documentado beneficio en la realización de estas pruebas; de hecho, además del recurso innecesario, los resultados de falsos positivos que requieren de confirmaciones adicionales retrasan los tratamientos, generan ansiedad en las pacientes y aumentan los costos (6).

Los cambios en la estadificación clínica y la biología del cáncer de mama motivaron a las Unidades de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica, del Instituto Nacional de Cancerología, a revisar la evidencia científica disponible para recomendar la pertinencia de los estudios de extensión.

Objetivos

- Establecer cuáles estudios de extensión se deben solicitar de acuerdo con la estadificación clínica de la AJCC 8 edición (Tabla 1).
- Revisar la evidencia disponible sobre la realización de pruebas diagnósticas para la estadificación en cáncer de mama.

Tabla 1. Estadificación pronóstica AJCC octava edición

TNM	Grado histológico	Estado de HER2	Estado del RE	Estado del RP	Estadio pronóstico
TisN0M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1N0M0, T0N1miM0 T1N1miM0	1	Positivo	Positivo	Positivo o negativo	IA
			Negativo	Positivo o negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo o negativo	IA
			Negativo	Positivo o Negativo	IA
	2	Positivo	Positivo	Positivo o Negativo	IA
			Negativo	Positivo o Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo o Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
	3	Positivo	Positivo	Positivo o Negativo	IA
			Negativo	Positivo o Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo o Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo o Negativo	IIA

TNM	Grado histológico	Estado de HER2	Estado del RE	Estado del RP	Estadio pronóstico
T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo o Negativo	IIA
T2N1M0 T3N0M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIB
	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IB
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIB
	3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
T0N2M0 T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIA
	2	Positiv	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIC

TNM	Grado histológico	Estado de HER2	Estado del RE	Estado del RP	Estadio pronóstico
T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 TcualquierN3M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIB
	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
	3	Positivo	Positivo	Positivo o Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
			Negativo	Positivo o Negativo	IIIC
T(cualquier) N(cualquier)M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

Justificación

- El cáncer de mama presenta la mayor incidencia y mortalidad en mujeres en Colombia.
- La evaluación del compromiso metastásico en cáncer de mama afecta de manera importante el pronóstico y las decisiones terapéuticas para estas pacientes.
- La toma de paraclínicos innecesarios tiene impacto en los costos del sistema de salud en un país con recursos limitados.

Conceptos clave

- Estudios de extensión: Es un conjunto de pruebas que nos permitirá determinar el grado de diseminación de un tumor.

Metodología

En dos bases de datos bibliográficas como fuentes de ensayos clínicos: PUBMED/MEDLINE y EMBASE, se realizó la búsqueda de la literatura disponible a agosto de 2021. Se utilizó una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree y DeCS, incluidos los términos explotados) y términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento). Las palabras claves fueron: Breast neoplasm, baseline staging imaging; distant metastases; breast cancer, TNM staging system con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se asignaron filtros a la búsqueda, seleccionando estudios de cohorte prospectiva y retrospectiva, casos y controles, de corte transversal, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas, publicados en los últimos 30 años. Utilizando los términos MeSH descritos se creó un primer algoritmo, con el uso de los siguientes filtros: Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Comparative study, Observational Study.

Se identificaron 31 estudios, 3 autores (AMPD, DGH, MAQ) revisaron de forma independiente todos

los títulos y resúmenes para incluir los estudios más relevantes y extraer así los datos. Después de remover los duplicados y eliminar otros artículos por desarrollar temáticas diferentes al tema de interés, se seleccionaron 24 estudios que contenían los ejes temáticos de la revisión. Posteriormente, se socializó la revisión de la evidencia en una presentación a cargo del especialista en entrenamiento asignado (AMPD), previa supervisión por uno de los docentes del Servicio (SEDC). Se realizó una discusión al interior de las Unidades de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica, estableciendo un flujograma de los paraclínicos a solicitar de acuerdo con la estadificación clínica del cáncer de mama.

Resumen de la evidencia

Establecido el diagnóstico de cáncer de mama, es muy importante evaluar el grado de compromiso a distancia de la enfermedad y de esta manera determinar el plan de tratamiento y el pronóstico de cada paciente; sin embargo, se debe determinar la pertinencia de los estudios de extensión de acuerdo al estadio clínico para solicitar únicamente los paraclínicos que permitan alcanzar una mayor sensibilidad sin aumentar el porcentaje de falsos positivos.

De los 24 artículos incluidos en la revisión, 7 artículos incluyeron en su estudio la realización de GO, RxT y UH, 8 artículos mencionan el uso de tomografía contrastada de tórax, abdomen y pelvis dentro de los estudios de estadificación y por último, 7 artículos mencionan el uso de PET/CT para estadificar pacientes con cáncer de mama.

Ravioli y colaboradores (Staging of breast cancer: New recommended standard procedure) (6) incluyeron en un estudio retrospectivo 1218 casos de cáncer de mama en diferentes estadios clínicos, realizando GO, RxT y UH, pruebas de función hepática y antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 15.3. Evaluaron la eficacia de las pruebas, agrupando los casos de acuerdo al tamaño tumoral y el compromiso ganglionar reportados en el informe de patología, el grado histológico, el estado de los receptores hormonales, edad y estado menopáusico. Los datos se registraron en el momento del diagnóstico y los pacientes fueron monitoreados durante al menos 6 meses; los casos con un resultado sospechoso se confirmaron mediante otras pruebas (tomografías o resonancias). La sospecha de lesiones metastásicas al inicio de la enfermedad, pero no confirmada con otras pruebas, se consideró como falso positivo. La confirmación mediante biopsia de la enfermedad metastásica fue realizada sólo en algunos casos de compromiso oligometastásico. Se identificaron 3,8% casos con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, la gammagrafía ósea estaba disponible para 1193 pacientes, la radiografía de tórax y ultrasonido hepático en 1206 pacientes con detección de metástasis en 37 (3,1%), 8 (0,7%) y 10 (0,8%) pacientes respectivamente. Los resultados arrojaron un aumento progresivo de la positividad a distancia a medida que aumenta el estadio clínico, lo que enfatiza la importancia del número de ganglios linfáticos comprometidos y el tamaño del tumor. Se informó una prevalencia general de metástasis para 2 grupos de riesgo. El primero con una tasa de detección de metástasis de 1,46% cuando los resultados de GO, UH y RxT se analizaron juntos en pacientes con características de bajo riesgo (pT1-T3 con menos de 3 ganglios comprometidos) y el segundo grupo de alto riesgo (pT4 o más de 3 ganglios positivos) con una tasa de detección del 10,68%. No se encontraron diferencias cuando los pacientes se subdividieron de acuerdo con la clasificación histológica y el estado del receptor (p=0,12 y p=0,77) respectivamente. Los autores recomendaron el uso de GO, UH, RxT únicamente en pacientes con un alto riesgo de metástasis determinado por el tamaño tumoral y el compromiso nodal (6).

Otro estudio italiano (Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: Further evidence of their limited indications), con 516 casos disponibles para revisión, realizó GO y UH en 412 pacientes y RxT en 428. En casos sospechosos se realizó la confirmación con otras pruebas de imágenes independientes (tomografía computarizada y resonancia magnética) para identificar los verdaderos positivos. El 60% de los pacientes fueron operados en el hospital central de investigación, 20% se excluyeron por presentar signos clínicos de enfermedad a distancia. Para los estadios I-II, en ninguna paciente se detectaron metástasis pulmonares ni hepáticas y en el 5,5% se identificó compromiso óseo mediante GO. La tasa de detección de metástasis en pacientes en estadio III por GO fue 14% (7/50), en UH 5,6% (3/56) y 7,2% (4/55) en RxT. Las variables preoperatorias, como grado tumoral, estado hormonal de receptores y

el valor de CA 15.3 no se asociaron con predicción de compromiso a distancia; sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela dado el limitado tamaño de la muestra.

Estos hallazgos indican limitar las pruebas de estadificación especialmente a pacientes con mayor riesgo de metástasis, como aquellas con enfermedad estadio III (7).

Una revisión sistemática publicada por Myers y colaboradores *(Baseline staging tests in primary breast cancer: A practice guideline)* informó 9 estudios de GO realizados entre 1985-1990, con 5407 mujeres participantes, encontrando que la gammagrafía ósea detectó metástasis en solo el 0,5% de mujeres en etapa I, 2,4 % en etapa II y 8,3% en etapa III. En 4 estudios, para un total de 1625 mujeres, la evaluación de compromiso hepático mediante ultrasonido mostró una menor prevalencia que la observada en los estudios de GO, 0% para la etapa I, 0,4% para la II ($IC_{95\%}$ 0-0,8), 2% para la etapa III ($IC_{95\%}$ 0,4-3,6) y finalmente, entre 3884 pacientes de 2 estudios publicados en 1988 y 1991, la radiografía de tórax detecto metástasis pulmonares en la etapa I (0,1%, $IC_{95\%}$ 0-0,3), etapa II (0,2%, $IC_{95\%}$ 0-0,4) y para el estadio III (1,7%, $IC_{95\%}$ 0,8-2,6), concluyendo que en mujeres con tumores en estadio III, la GO, la UH y la RxT están recomendadas, pero no así en los estadios I y II (8).

El hemograma y la química sanguínea se solicitan para definir la condición basal hematológica, hepática y renal previamente al empleo de agentes quimioterapéuticos; su uso como predictor de enfermedad metastásica en mujeres asintomáticas en estadio temprano no se ha demostrado. Una revisión retrospectiva (*Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost?)* en un solo centro, que incluyó 919 pacientes en estadio I, 463 en estadio II y 170 en estadio III, reportó valores predictivos (VP) bajos del 6,5% para el hemograma y 8,0% para las pruebas de función hepática; de estas últimas, la fosfatasa alcalina alcanzó un VP del 12,4%, valores inferiores a la RxT (17,1%), por lo que NCCN no recomienda el uso de estos paraclínicos en pacientes asintomáticas (9,10).

Una revisión retrospectiva de Joel M. Brothers y colaboradores *(Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence)*, incluyó 340 pacientes con cáncer de mama en estadio II o III diagnosticadas durante 2008-2009. En 169 de 340 pacientes (49,7%) se realizaron estudios de extensión (TAC de tórax, TAC de abdomen y pelvis, GO e incluso a una minoría PET/CT); de los pacientes que se sometieron a estudios de estadificación, 26 (15,4%) tenían un reporte imagenológico como sospechoso de metástasis, 120 (71%) hallazgos indeterminados. De estos hallazgos indeterminados, los más comunes fueron nódulos pulmonares no calcificados, lesiones hepáticas, lesiones renales, ganglios linfáticos limítrofes o aumentados de tamaño y captación ósea inespecífica. Se realizaron estudios de seguimiento en 73 (43,2%) de estos pacientes, encontrando que 19 tenían enfermedad mestastásica en el momento del diagnóstico, todos los cuales tenían hallazgos descritos como sospechosos en los estudios iniciales; además, la enfermedad metastásica estuvo presente en solo 1 (1,3%) de los pacientes con estadio II y en 18 (19,6 %) de los pacientes con estadio clínico inicial III. Del único caso en estadio II se describió un tumor multicéntrico y con compromiso nodal. En conclusión, para los autores en la evaluación de metástasis a distancia el uso de tomografía en pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III es razonable debido a la alta prevalencia de metástasis en esta población. Las imágenes como TAC arrojan un número significativo de hallazgos indeterminados que requieren imágenes adicionales (11). Resultados similares para el uso de tomografías fueron reportados por Tanaka S. y colaboradores en un estudio prospectivo (*Use of contrast-enhanced computed tomography in clinical staging of asymptomatic breast cancer patients to detect asymptomatic distant metastases)*, que incluyó 483 pacientes en un solo centro de 2006 al 2011. En 155 pacientes con estadio I no se detectaron lesiones metastásicas, mientras que en los demás estadios la presencia de metástasis a distancia se presentó en 5 de 261 pacientes en estadio II y 21 de 67 pacientes (31,3%) en estadio III (18 de ellos con metástasis pulmonares, 11 con metástasis a hígado y 13 a hueso). De todo esto se puede concluir que el uso rutinario de TAC contrastado, como tamización de compromiso a distancia, es útil en pacientes asintomáticos con enfermedad localmente avanzada (12).

Con la adquisición de nuevas tecnologías también se ha incursionado en el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) en pacientes con cáncer de mama, la cual ha mostrado sensibilidad de 89-93% y especificidad del 75-90% para evaluación

de pacientes con recaída o enfermedad metastásica como alternativa cuando los resultados de los exámenes convencionales no son contundentes; sin embargo, no se recomienda de rutina como examen de estadificación en pacientes con cáncer de mama temprano, pues aunque presenta una sensibilidad del 96% en detección de masas mayores a 1 cm, su sensibilidad es muy baja en tumores menores a 1 cm o en detección de metástasis ganglionares a nivel axilar cuando se compara con tomografía contrastada convencional (13).

Finalmente, una revisión sistemática de Arnaout y colaboradores *(Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stages I, II, and III breast cancer)* sobre el uso de estudios de extensión en pacientes con cáncer de mama asintomáticos, realizada entre los años 2000 y 2019, incluyó 32 estudios (14 estudios prospectivos, 17 retrospectivos y 1 revisión sistemática), encontrando para estadios I una prevalencia general de metástasis de 0%-8,8%, que aumenta significativamente para los estadios III con una proporción media de metástasis detectada con imágenes convencionales (tomografías, radiografías, gammagrafía) de 21% y una prevalencia de metástasis entre 8,3% y 64% con el uso de PET/CT. Se puede concluir entonces que no se recomienda el uso de imágenes metabólicas o anatómicas para pacientes con estadios I y II que estén asintomáticas, mientras en pacientes con estadio III se deben realizar imágenes anatómicas y/o metabólicas para descartar enfermedad a distancia (14).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) no recomienda el uso de PET, CT y GO para la evaluación de pacientes asintomáticos en estadios tempranos I-II por el bajo riesgo de enfermedad metastásica identificable (15). Las guías de la NCCN solo recomiendan evaluación con imágenes en pacientes con cáncer de mama estadios I y II ante la presencia de signos clínicos y síntomas; de lo contrario, solo se deben solicitar paraclínicos rutinariamente en las pacientes con estadios localmente avanzados. El PET/TC es reservado para situaciones en donde las imágenes estándar son sospechosas (10).

Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos y la Unidad de Oncología Clínica del INC (Flujograma 1)

Consideraciones:

1. Realizar en la consulta de primera vez la estadificación clínica y solicitar paraclínicos de acuerdo al flujograma establecido.

2. Evaluación clínica exhaustiva para identificar síntomas y solicitar exámenes adicionales de acuerdo a los mismos (tomografías, resonancias, etc.).

3. Si en la consulta de primera vez la biopsia del tumor tiene inmunohistoquímica completa y confiable, se realizará la estadificación anatómica y pronóstica, solicitando los estudios de extensión de acuerdo a esta última. Si, por el contrario, hay diferencia en el resultado de la inmunohistoquímica, o si la misma solo está disponible para la consulta bidisciplinaria, se realizará en ese momento la estadificación pronóstica y se solicitarán los paraclínicos adicionales. Pero la definición de la conducta terapéutica se realizará en dicha consulta.

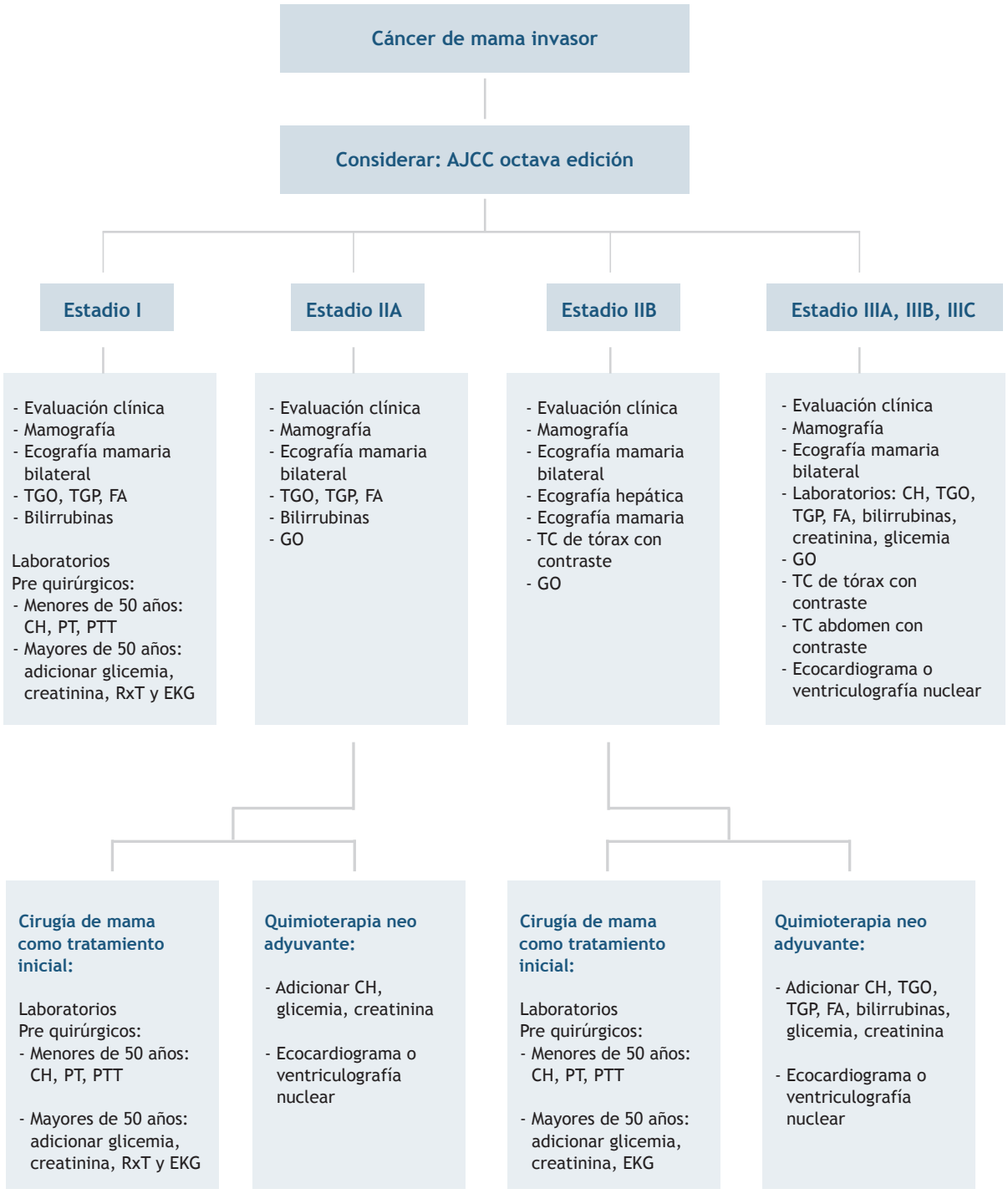
4. En estados clínicos I, IIA y IIB, realizar exámenes adicionales en relación con la conducta terapéutica adoptada en la consulta bidisciplinaria, si es que la paciente va a cirugía de entrada o a quimioterapia neoadyuvante.

5. Todos los pacientes en estadios clínicos III (A, B y C) requieren tomografías de tórax y abdomen contrastada.

6. La resonancia magnética nuclear de mamas (RMN) está indicada en pacientes con mama densa para lograr evaluar la extensión de la enfermedad, sospecha de multicentricidad no vista en paraclínicos convencionales, cáncer de mama metastásico a axila con primario oculto en mama y pacientes con cáncer de mama infiltrante cuya histología sea lobulillar.

7. Remitir a la Unidad Funcional de Ginecología a las pacientes premenopaúsicas para planificación familiar.

Flujograma 1. **Conducta adoptada en la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos y en la Unidad de Oncología Clínica del INC**



CH: Cuadro Hemático; EKG: Electrocardiograma; FA: Fosfatasa Alcalina; GO: Gammagrafía Ósea; PT: Tiempo de Protrombina; PTT: Tiempo de Tromboplastina Parcial; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; RxT: Radiografía de Tórax; TC: Tomografía Computarizada; TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética; TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica; UH: Ecografía Hepática.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. https://doi.org/10.3322/caac.21660

2. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290-303. https://doi.org/10.3322/caac.21393

3. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, Yi M, Tadros A, Hortobagyi GN, et al. Validation study of the American joint committee on cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. JAMA Oncol. 2018;4(2):203-9. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4298

4. Cervera-Bonilla S, Rodríguez-Ossa P, Vallejo-Ortega M, Osorio-Ruiz A, Mendoza-Diaz S, Orozco-Ospino M, et al. Evaluation of the AJCC eighth-edition prognostic staging system for breast cancer in a Latin American cohort. Ann Surg Oncol. 2021; 28(11):6014-21. https://doi.org/10.1245/s10434-021-09907-x

5. Díaz-Casas SE, Briceño-Morales X, Puerto-Horta LJ, Lehmann-Mosquera C, Orozco-Ospino MC, Guzmán-AbiSaab LH, et al. Factors associated with time to progression and overall survival in patients with de novo metastatic breast cancer: A Colombian cohort. The Oncologist. 2022;27(2):e142-50. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab023

6. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: New recommended standard procedure. Breast Cancer Res Treat. 2002;72(1):53-60. https://doi.org/10.1023/a:1014900600815

7. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: Further evidence of their limited indications. Ann Oncol. 2005;16(2):263-6. https://doi.org/10.1093/annonc/mdi063

8. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T, Crump RM, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: A practice guideline. Cmaj. 2001;164(10):1439-44. PMID: 11387916.

9. Louie RJ, Tonneson JE, Gowarty M, Goodney PP, Barth RJ, Rosenkranz KM. Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost? Breast Cancer Res Treat. 2015;154(1):99-103. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3593-y

10. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines (Version 5.2020): Invasive breast cancer. 2020;67. https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016

11. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RKJ, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. Breast Cancer Res Treat. 2016;155(2):395-403. https://doi.org/10.1007/s10549-016-3687-1

12. Tanaka S, Sato N, Fujioka H, Takahashi Y, Kimura K, Iwamoto M, et al. Use of contrast-enhanced computed tomography in clinical staging of asymptomatic breast cancer patients to detect asymptomatic distant metastases. Oncol Lett. 2012;3(4):772-6. https://doi.org/10.3892/ol.2012.594

13. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006;98(3):267-74. https://doi.org/10.1007/s10549-006-9159-2

14. Arnaout A, Varela NP, Allarakhia M, Grimard L, Hey A, Lau J, et al. Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stages I, II, and III breast cancer. Curr Oncol. 2020;27(2):e123-45. https://doi.org/10.3747/co.27.6147

15. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: The top five list for oncology. J Clin Oncol. 2012;30(14):1715-24. https://doi.org/10.1200/jco.2012.42.8375

Revista Colombiana de Cancerología

Enero / 2023 Rev Colomb Cancerol. 2023;27(Supl.1):16-25

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Indicaciones para el uso de pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo no metastásico en los escenarios neoadyuvante y adyuvante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Indications for the use of pertuzumab in non-metastatic HER2-positive breast cancer in the neoadjuvant and adjuvant. Review of the literature and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

María Quintero-Ortiz[1], Diego Felipe Ballén[2,5], Ximena Briceño-Morales[1], Ricardo Brugés-Maya[3], Fernando Contreras-Mejía[3], Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo[3], Luis Guzmán-Abisaab[4], Eduardo Rojas[3], Iván Mariño-Lozano[4], Javier Ángel-Aristizábal[4], Carlos Lehmann-Mosquera[4], Mauricio García-Mora[4], Carlos Duarte-Torres[4], Sandra E. Díaz-Casas[4]

[1] *Especialista en entrenamiento en Mastología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[2] *Especialista en entrenamiento Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[3] *Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[4] *Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[5] *Profesor clínico adjunt, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia*

Autor para correspondencia: Sandra E. Díaz-Casas *Correo electrónico:* sdiaz@cancer.gov.co

Fecha de sometimiento: 04/03/2022
Fecha de aceptación: 22/05/2022
Disponible en internet: 1/02/2023

https://doi.org/10.35509/01239015.869

Abstract

The addition of targeted therapy to cytotoxic chemotherapy in patients with breast cancer has significantly improved oncologic outcomes in patients with HER2-positive tumors. The use of pertuzumab during neoadjuvant management significantly increases the complete pathological response and currently allows the use of anthracycline-free regimens with similar efficacy and fewer cardiovascular effects (especially on ejection fraction). The benefit of pertuzumab in disease-free survival in the adjuvant setting for patients without prior anti-HER2 treatment is limited to those with positive nodes. The implementation of schemes with dual anti-HER2 blockade during the initial treatment of HER2-positive breast cancer significantly improves the oncological outcomes in this group of patients.

Keywords: Breast neoplasm, tyrosine kinase-type cell surface receptor HER2, chemotherapy, adjuvant, neoadjuvant therapy, trastuzumab, neoplasm, residual

Resumen

La adición de la terapia dirigida a la quimioterapia citotóxica en pacientes con cáncer de mama ha mejorado significativamente los desenlaces oncológicos en las pacientes con tumores HER2 positivo. El uso de pertuzumab durante el manejo neoadyuvante incrementa significativamente la respuesta patológica completa y en la actualidad permite emplear regímenes libres de antraciclinas con una eficacia similar y menores efectos cardiovasculares (en especial sobre la fracción de eyección). El beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva, de adicionar pertuzumab en el escenario adyuvante en las pacientes sin tratamiento anti HER2 previo, está limitado a aquellas con ganglios positivos. La implementación de esquemas con bloqueo dual anti HER2, durante el tratamiento inicial del cáncer de mama HER2 positivo, mejora significativamente el pronóstico oncológico en este grupo de pacientes.

Palabras clave: cáncer de mama, receptor HER2 de superficie celular tipo tirosina quinasa, quimioterapia adyuvante, terapia neoadyuvante, trastuzumab, neoplasia residual

Introducción

Las estadísticas consignadas en GLOBOCAN, para el año 2020, muestran que el cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia (15 509 nuevos casos, ASR 48,3/100 000) y mortalidad (4411 muertes, ASR 13,1/100 000) en las mujeres colombianas. En el INC, según datos de la Unidad Funcional de Mama, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama (53,9%) se encuentran en estadios localmente avanzados (1). El subgrupo de pacientes HER2 positivo, de acuerdo con los datos reportados en la cuenta de alto costo del año 2020, corresponden al 18,27% de ellas, lo que en números absolutos corresponde a cerca de 1050 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo potencialmente candidatas a tratamiento con bloqueo dual y con cualquier estadio clínico de la enfermedad.

Los desenlaces clínicos de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo han mejorado de manera importante desde el año 2005, cuando se introdujo el trastuzumab en el escenario adyuvante mostrando incremento en la supervivencia global de 33% (HR=0,67; $IC_{95\%}$ 0,61-0,73; P<0,0001) y en la supervivencia libre de enfermedad de 34% (HR=0,66; $IC_{95\%}$ 0,62-0,71; P<0,0001) (2–5). La adición de trastuzumab también mostró una reducción absoluta del riesgo de recurrencia a 10 años de 9% (P<0,0001), siendo esta reducción mayor en los años 0 a 1 después de la aleatorización (RR=0,53; $IC_{95\%}$ 0,46-0,61) y observándose beneficio a través de los años 2 a 4 (RR=0,73; $IC_{95\%}$ 0,62-0,85), independientemente de las características del tumor (6). En el año 2007 se estandarizó su uso en el tratamiento neoadyuvante de los pacientes HER2 positivo (7–9), logrando respuestas patológicas completas hasta en el 50% de las pacientes. A partir de ello se han desarrollado diferentes moléculas para mejorar la eficacia del bloqueo de esta vía de señalización. El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene un mecanismo de acción complementario al trastuzumab bloqueando el dominio extracelular II del receptor HER2, lo que impide su heterodimerización principalmente con HER3 disminuyendo la actividad de esta vía de señalización e induciendo también la citotoxicidad mediada por anticuerpos (10).

De acuerdo con los datos publicados de la población del Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2013 y 2017, la tasa de respuesta patológica completa para la enfermedad HER2 positiva varía de un 20% en caso de tumores con expresión de receptores hormonales (Luminal B, HER2 positivo) hasta un 40% en los HER2 enriquecidos con el uso de trastuzumab (1). Estos resultados contrastan con las publicaciones más recientes, en las que el empleo del bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab alcanza tasas de pCR (Respuesta patológica completa) superiores al 50% y 80% para estos grupos respectivamente (11).

El objetivo principal de este documento es establecer un protocolo para el uso del bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab en el escenario neoadyuvante y adyuvante, para los pacientes con enfermedad HER2 positiva, en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos

- Establecer las indicaciones del uso de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab en el manejo neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.
- Determinar el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que se benefician de la adición de pertuzumab a la terapia adyuvante con trastuzumab.

Justificación:

- La respuesta patológica completa, en el grupo de pacientes con estadios localmente avanzados con el uso de solo trastuzumab es de 29%, mientras que la combinación con pertuzumab alcanza el 45,% (6).
- En el INC, la respuesta patológica completa en tumores localmente avanzados HER2 enriquecido con el uso de trastuzumab neoadyuvante, fue 40,5% (1).
- La recaída de los pacientes con tumores HER2 positivos en el INC fue reportada en 5,5%, presentándose en el 43,2% de las pacientes sin pCR (Chevallier 3 y 4) (1).

Metodología

Se realizó la búsqueda de la literatura disponible para agosto de 2021, en dos bases de datos bibliográficas como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, DeCS, incluidos los

términos explotados) y términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento) para cáncer de mama, HER2, neoadyuvancia, adyuvancia, trastuzumab, pertuzumab, respuesta patológica completa, con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Se realizó una discusión de la evidencia disponible al interior de las Unidades Funcionales de Oncología Clínica y Mama, y finalmente se establecieron los cambios de conducta en el abordaje terapéutico para el uso de bloqueo dual con pertuzumab / trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico, en los escenarios neoadyuvante y adyuvante en el INC.

Resumen de la evidencia:

Bloqueo dual en el escenario neoadyuvante

La incorporación del bloqueo dual comienza con el estudio NeoSphere *(Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer),* un ensayo clínico multicéntrico fase 2 que incluyó 417 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano, localmente avanzado y con carcinoma inflamatorio, sin tratamiento previo, aleatorizadas (1:1:1:1) para recibir 4 ciclos de quimioterapia en los siguientes brazos: Brazo A: T (taxano) + H (trastuzumab), brazo B: T (taxano) + P (pertuzumab) + H (trastuzumab), brazo C: H (trastuzumab) + P (pertuzumab), brazo D: T (taxano) + P (pertuzumab), para evaluar la respuesta patológica completa. Cabe mencionar que este estudio no se diseñó para detectar diferencias en desenlaces de supervivencia entre los grupos (únicamente pCR); además, en la adyuvancia no se administró pertuzumab. Las pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab más docetaxel (grupo B), lograron una tasa de respuesta patológica completa significativamente mayor (45,8%; $IC_{95\%}$ 36,1-55,7) en comparación con las que solo recibieron trastuzumab más docetaxel (p=0,0141) (12). Las pacientes que lograron respuesta patológica completa (todos los grupos combinados), presentaron una supervivencia libre de enfermedad mayor en comparación con las pacientes que no la alcanzaron; 85% (76-91) en los pacientes que lograron respuesta patológica vs 76% (71-81) en las pacientes sin respuesta patológica completa (HR=0,54; $IC_{95\%}$ 0,29-1,00). No hubo nuevos problemas de seguridad a largo plazo y la tolerabilidad fue similar entre los grupos (periodos de tratamiento neoadyuvante y adyuvante combinados). Los eventos adversos de grado 3 o mayores más comunes fueron la neutropenia, neutropenia febril y leucopenia (13). El efecto en supervivencia global puede verse opacado por el empleo de antraciclinas durante la adyuvancia en los cuatro grupos y los tratamientos empleados al momento de la recaída de la enfermedad; sin embargo, teniendo en cuenta la validez de la respuesta patológica como subrogado de la supervivencia global, es un estudio positivo para demostrar el beneficio de la adición de pertuzumab en la neoadyuvancia.

Por su parte, el estudio BERENICE *(pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer)* fue un ensayo clínico multicéntrico fase 2 que incluyó 397 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadios tempranos, localmente avanzados o carcinoma inflamatorio, sin tratamiento previo y con función cardíaca conservada (FEVI>55%) y las aleatorizó a recibir neoadyuvancia con trastuzumab + pertuzumab con o sin dosis densas de antraciclina (Brazo A: ddAC (Dosis densas de antraciclina) x4→T (paclitaxel) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3; Brazo B: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) ×3→T (docetaxel) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3); evaluaron la respuesta patológica completa (pCR, ypT0/is ypN0) y la seguridad cardíaca (incidencia de falla cardíaca clase III/IV NYHA o la disminución de la fracción de eyección en 10 puntos porcentuales de la línea de base o a un valor <50%). Los resultados son descriptivos y mostraron pCR de 75% en el brazo A y 73,7% en el B. Falla cardíaca NYHA clase III/IV se presentó en 3 (1,5%) pacientes expuestas a dosis densas de antraciclinas versus ningún paciente en el brazo B; de la misma manera,

un mayor porcentaje de pacientes expuestas a dosis densas (6,5%) presentó disminución de la fracción de eyección cuando se comparó con las pacientes que recibieron el esquema habitual de antraciclinas (2%) (14).

Dado que los receptores HER2 también median la homeostasis miocárdica, el uso de medicamentos que los bloquean se ha asociado a disfunción cardíaca, por lo que se hizo necesaria la evaluación de la seguridad cardíaca; esto condujo al ensayo clínico fase 2 TRYPHAENA *(pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer),* que reclutó 225 pacientes con cáncer de mama T2-T4d, cualquier N, M0 HER2 positivo que se aleatorizaron para recibir neoadyuvancia con esquema de trastuzumab + pertuzumab con o sin adición de antraciclinas (Brazo A: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3→T (taxano) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3; Brazo B: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) ×3→T (taxano) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3 y Brazo C: TCH (taxano, carboplatino, trastuzumab) + P (pertuzumab) ×6). Durante el tratamiento neoadyuvante, la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≥10% respecto al valor basal o <50% durante todo el tratamiento, fue muy similar entre los grupos. La diarrea fue el evento adverso más común (15). Los resultados también son equiparables para los pacientes en términos de pCR, supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de seguimiento (SLE) y supervivencia global (SG). Sin embargo, cuando se analizó la SLE respecto a la respuesta patológica completa hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo que había respondido completamente a la terapia neoadyuvante p=0,27 (0,11-0,64). Es importante mencionar que este estudio no se diseñó para detectar diferencias en desenlaces de supervivencia entre los grupos (únicamente pCR); la mediana de edad de las pacientes fue 49-50 años, lo que hace pensar que no sólo las mayores de 60 años o con contraindicación para las antraciclinas se benefician de la omisión de ellas; incluyó más de un 20% de pacientes con tumores localmente avanzados en quienes se omitió el uso de antraciclinas. En la adyuvancia no se administró pertuzumab y la seguridad cardíaca no se vio afectada ni por la administración concurrente de antraciclina + anti HER2 ni por la terapia dual anti HER2 (16).

De la misma manera, el estudio TRAIN-2 (Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer) incluyó 438 mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama estadios II y III, HER2 positivo, que no habían recibido tratamiento previo y las aleatorizaron de acuerdo al tamaño tumoral, estado ganglionar, estado del receptor de estrógenos y edad para recibir neoadyuvancia con esquema de trastuzumab + pertuzumab con o sin adición de antraciclinas (Brazo A: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3→T (taxano)+ C (carboplatino) + H (trastuzumab) + P pertuzumab) ×6; Brazo B: TCH (taxano, carboplatino, trastuzumab) + P (pertuzumab) ×9). No se administró pertuzumab en la adyuvancia. El objetivo primario fue la respuesta patológica completa en la mama y la axila; sin embargo, con un diseño metodológico que permite evaluar diferencias en supervivencia. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, 141 (67%; $IC_{95\%}$ 60–73) de 212 pacientes en el grupo de antraciclinas alcanzó respuesta patológica completa y 140 (68%; $IC_{95\%}$ 61-74) de 206 en el grupo en el cual se omitió el uso de antraciclinas (p=0,95). Se documentaron eventos adversos graves en 61 (28%) de 220 pacientes en el grupo de antraciclina y en 49 (22%) de 218 en el grupo sin antraciclina. Los eventos adversos más comunes de cualquier causa fueron neutropenia grado > 3, diarrea grado > 3 y neuropatía periférica grado > 2, sin diferencias sustanciales entre los grupos. La disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática fue rara en ambos grupos (17). Un análisis secundario publicado en 2021 reportó la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global para este estudio, mostrando un total de 23 eventos de SLE (10,5%) en el grupo de antraciclinas y 21 eventos de SLE (9,6%) en el grupo sin antraciclinas (HR=0,90;

$IC_{95\%}$ 0,50-1,63). Los resultados fueron independientes del receptor hormonal y del estado ganglionar. Una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 10% o más desde el inicio a menos del 50% fue más común en los pacientes que recibieron antraciclinas que en los que no las recibieron (17 de 220 (7,7%) frente a 7 de 218 (3,2%); P=0,04). Dos pacientes tratados con antraciclinas desarrollaron leucemia aguda (11).

Adyuvancia

La introducción del bloqueo dual en la adyuvancia de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tiene dos escenarios: los pacientes que no han recibido manejo neoadyuvante y aquellos que han recibido bloqueo dual anti HER2 en la neoadyuvancia. Dentro del primer escenario, el estudio APHINITY (Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer), fase 3, aleatorizado y doble ciego, fue diseñado para evaluar el papel de la adición de pertuzumab dentro de la estrategia de bloqueo dual de HER2 junto a la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo llevados a manejo quirúrgico primario con enfermedad nodal positiva o sin enfermedad nodal pero con características de alto riesgo (T > 1 cm o T 0,5 a 1 cm con al menos una característica de alto riesgo: Grado 3, receptores hormonales negativos, edad < 35 años). El desenlace primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS). Los resultados presentados a 3 años mostraron una reducción del riesgo de IDFS con la adición de pertuzumab del 19% en el análisis por intención a tratar (HR=0,81; $IC_{95\%}$ 0,66-1,00; p=0,045). Al realizar el análisis por subgrupos, de acuerdo a las variables estratificadas, el beneficio únicamente se evidenció en el grupo de pacientes con compromiso nodal positivo (HR=0,77; $IC_{95\%}$ 0,62-0,96; p=0,02) y en las pacientes con RH positivos 0,73 ($IC_{95\%}$ 0,59-0,92) (18). En el seguimiento a 6 años, el HR para IDFS en pacientes con ganglios positivos fue 0,72 ($IC_{95\%}$ 0,59-0,87) confirmando el beneficio para este grupo específico de pacientes. Hasta el momento del seguimiento del estudio no se ha demostrado un impacto en la supervivencia global (19).

Tabla 1. Ensayos clínicos de pertuzumab + trastuzumab para tratamiento (neo) adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER positivo

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Neoadyuvancia			
NEOSPHERE	• Ca. de mama temprano (T2/3,N0/1,M0), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-,M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) • 417 mujeres que recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con antraciclina • HER2 positivo • Sin tratamiento previo • ECC fase 2, multicéntrico, abierto	4 brazos: TH THP HP TP	pCR mama A= 29,0% vs. B= 45,8% (p=0,0141) C= 16,8% vs. A= 29,0% (p=0,0198) D= 24,0% vs. B= 45,8% (p=0,003)
BERENICE	• Ca. de mama temprano (T1N1), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-, M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) • 397 mujeres • HER2 positivo • Luminales • Triple negativo • Sin tratamiento previo - ECC fase 2, multicéntrico, abierto	ddAC x 4→T (paclitaxel) + H + P × 3 vs. FEC × 3→T (docetaxel) + H + P × 3	Resultados descriptivos: • pCR 75% brazo A y 73,7% en el B. • Falla cardíaca NYHA clase III/IV: 3 (1,5%) pacientes brazo A vs 0 pacientes brazo B Disminución de la fracción de eyección 6,5% en el brazo A vs 2% brazo B. • Importante resaltar que el estudio incluyó todos los subtipos biológicos

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Neoadyuvancia			
TRYPHAENA	• Ca. de mama temprano (T2/3,N0/1,M0), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-,M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) • 225 mujeres • HER2 positivo • Sin tratamiento previo • ECC fase 2, multicéntrico, abierto	3 brazos: A= FEC + H + P ×3→ T + H + P ×3 B= FEC ×3→T + H + P ×3 C= TCH+P ×6	pCR en mama y axila: A= 61,6% B= 57,3% y C= 66,2%. SLE: A= 87% B= 88% y C= 90% SG: A= 94%, B= 94% y C= 93%
TRAIN 2	• Ca. de mama temprano (T0/3,N0/1,M0), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-,M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) • 438 mujeres • HER2 positivo • Sin tratamiento previo • ECC fase 3, multicéntrico, abierto	A= FEC + H + P ×3→T + C+ H + P ×6 B= TCH+P ×9	Mediana seguimiento de 19 meses pCR mama y axila: 67% brazo A (con antraciclinas) vs. 68% en el brazo B (p=0,95) A los 3 años: SLE 92,7% antraciclinas vs. 93,6% sin antraciclinas SG 97,7% antraciclinas vs. 98,2% sin antraciclinas
Adyuvancia			
APHINITY	• Ca. de mama N+ (Cualquier T) T1N0 > 1cm T1N0 (0,5 - 1 cm) G3, RH neg ó edad < 35 años • 4805 mujeres • HER2 positivo • ECC fase 3, multicéntrico, abierto	CT + trastuzumab/ pertuzumab (1 año) vs. CT + trastuzumab/ placebo (1 año)	A 3 años: SLE: HR=0,81; $IC_{95\%}$ 0,66-1,00 Análisis por subgrupos N+: HR=0,77; $IC_{95\%}$ 0,62-0,96 A 6 años: SLE invasiva grupo N+: HR=0,72; $IC_{95\%}$ 0,59-0,87 SG: No diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (P=0,17)

C: carboplatino; CT: Quimioterapia; dd: Dosis densas; ECC: Ensayo clínico controlado; FEC: fluorouracil + epirubicina + ciclofosfamida; H: trastuzumab; P: pertuzumab; PCR: Respuesta patológica completa, SG: Supervivencia global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; T: taxano (docetaxel)

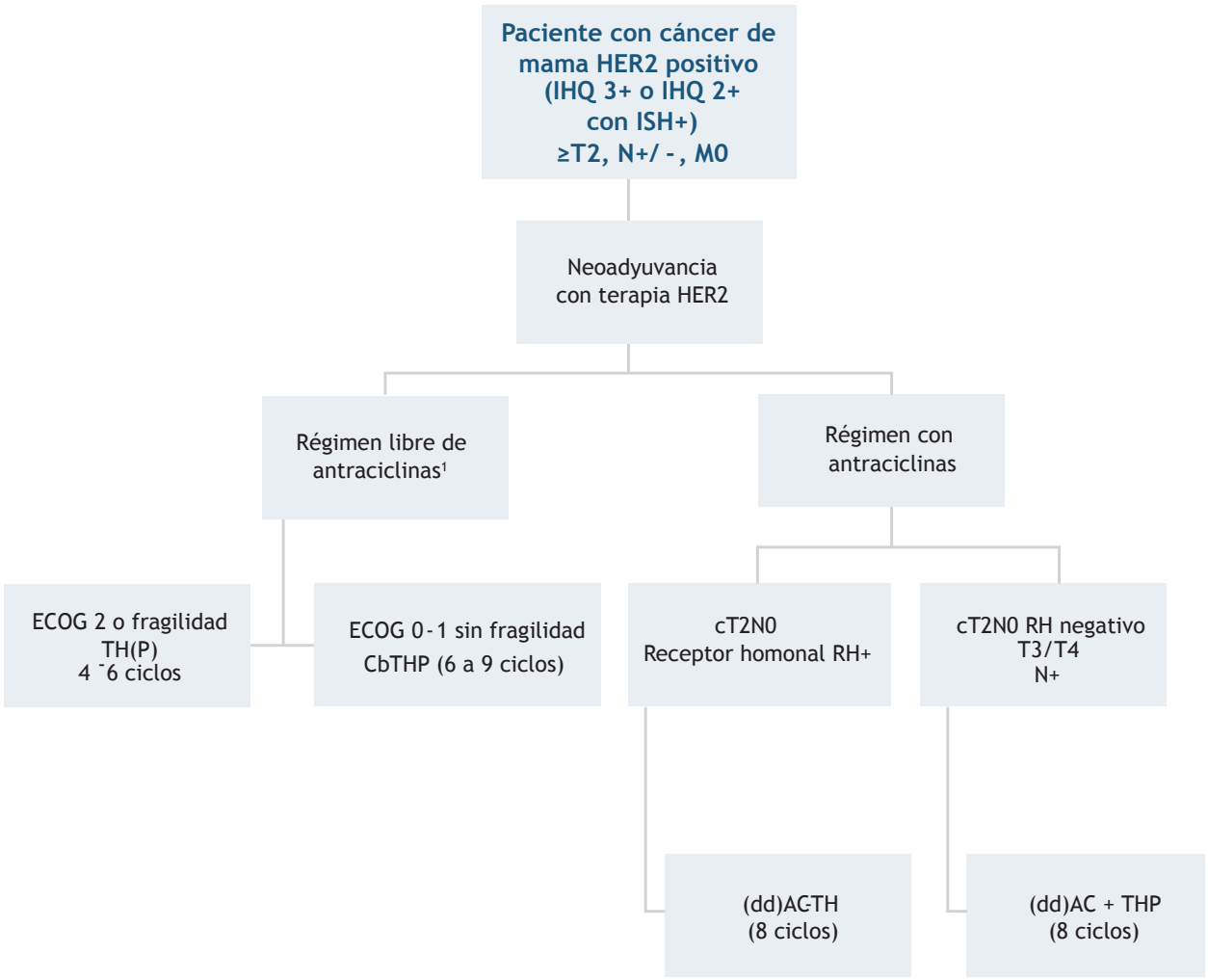
Conducta adoptada por las Unidades Funcionales de Oncología Clínica / Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología con relación al uso de pertuzumab en los escenarios neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo (Flujogramas 1 y 2)

Consideraciones especiales

Se prefiere el régimen libre de antraciclinas para las pacientes con alto riesgo cardiovascular o ECOG mayor a 2 en el escenario neoadyuvante. A las pacientes con ECOG 0-1 en quienes se decida omisión de antraciclinas, se adicionará carboplatino al bloqueo dual y éste se administrará por 6 a 9 ciclos.

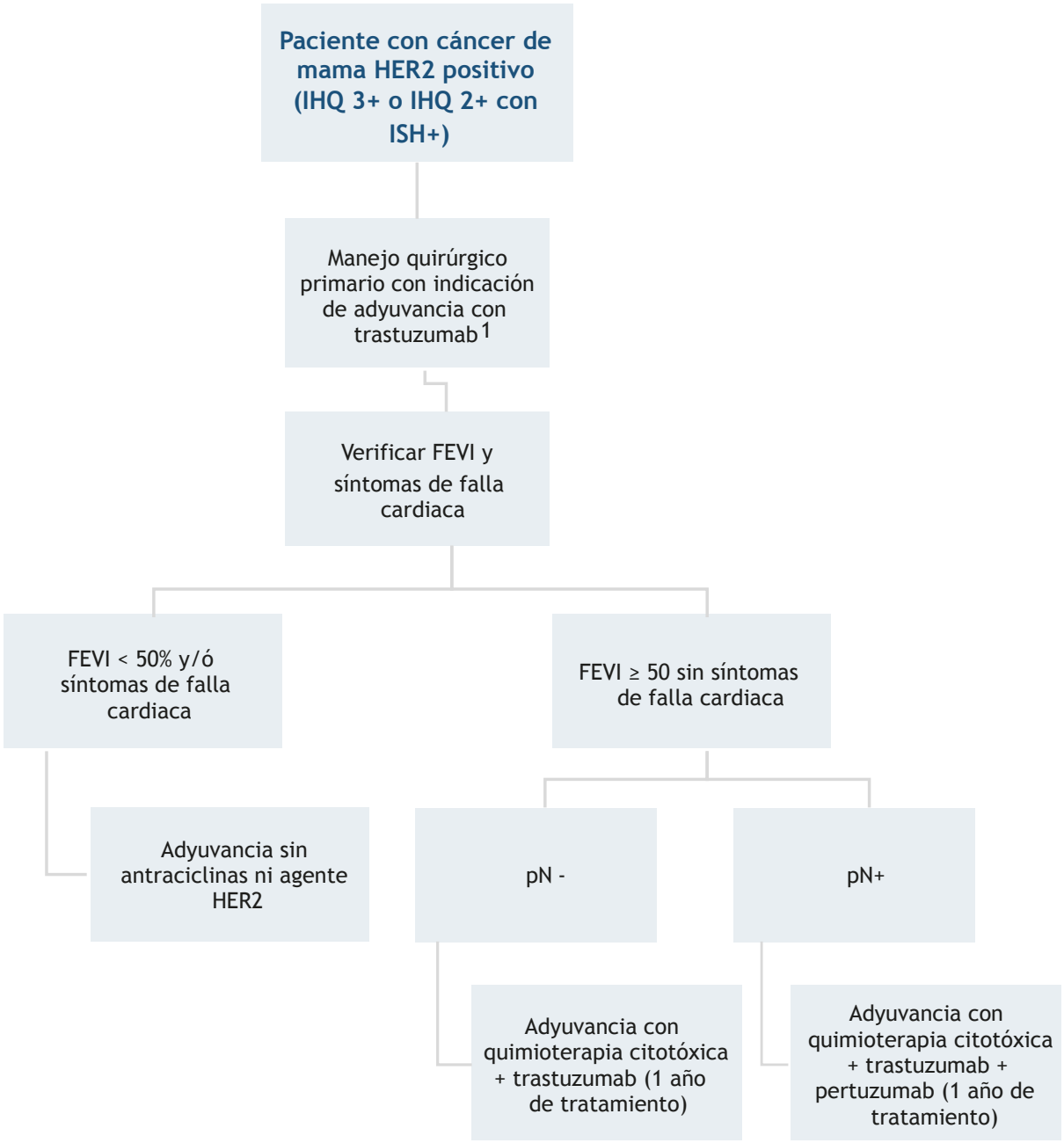
- Dosis densas de antraciclinas se administrarán en el escenario neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo, tumores T3, T4 o ganglio positivo (N+).
- El uso de doble bloqueo HER2 (trastuzumab + pertuzumab) y quimioterapia en el escenario neoadyuvante se indicará para los pacientes con tumores ≥T2 o ≥N1 independientemente del estado de los receptores hormonales.
- La adición de pertuzumab a la terapia adyuvante se ordenará en pacientes que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante previo, es decir aquellas con manejo quirúrgico inicial con ganglios positivos (cualquier N) en el reporte de anatomía patológica y que tengan FEVI mayor a 50%.

Flujograma 1. Uso de bloqueo dual con pertuzumab en neoadyuvancia



ISH+: Hibridación in situ.
[1] Preferido en pacientes con alto riesgo cardiovascular.
(dd): Dosis densas de antraciclinas. Considerar de acuerdo a estado funcional y comorbilidades.

Flujograma 2. Uso de bloqueo dual con pertuzumab en adyuvancia



[1] *La indicación de adyuvancia con trastuzumab en pacientes con tumores pT1a será discutica en Junta de Oncología de forma individualizada para cada paciente.*

Declaración de conflictos de interés

Ninguno

Referencias

1. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Diaz S, Nuñez-Lemus M, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy and the molecular classification of locally advanced breast cancer in a Latin American cohort. Oncologist. 2019;24(12):1360-70. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300

2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1659-72. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306

3. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273-83. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383

4. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1673-84. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122

5. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 - Positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 2014;32(33):3744-52. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730

6. Meta-analysis of outcomes with the addition of adjuvant trastuzumab to chemotherapy for HER2-positive breast cancer - The ASCO Post. [cited 2021 Sep 1]. Available from: https://ascopost.com/news/august-2021/meta-analysis-of-outcomes-with-the-addition-of-adjuvant-trastuzumab-to-chemotherapy-for-her2-positive-breast-cancer/

7. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study. Clin Cancer Res. 2007;13(1):228-33. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1345

8. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER. Lancet. 2010;375(9712):377-84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4

9. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011;29(25):3351-7. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930

10. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2019;393(10191):2599-612. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30650-6

11. Van Der Voort A, Van Ramshorst MS, Van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: A secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2021;1-7. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1371

12. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):25-32. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9

13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016;17(6):791-800. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7

14. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018;29(3):646-53. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773

15. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013;24(9):2278-84. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182

16. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive. Eur J Cancer. 2018;89:27-35. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021

17. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(12):1630-40. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9

18. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643

19. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY Trial: 6 years' follow-up. J Clin Oncol. 2021;39(13):1448-57. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204

Revista Colombiana de Cancerología

Enero / 2023 Rev Colomb Cancerol. 2023;27(Supl.1):26-41

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Criterios para la identificación de síndromes de cáncer de mama hereditarios. Revisión de la literatura y recomendaciones para el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Criteria for the identification of hereditary breast cancer syndromes. Review of the literature and recommendations for the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

María Carolina Sanabria-Salas[1], Ana Pedroza-Durán[8], Ana Lucía Rivera[3], Daniel Gonzalez-Hurtado[4], Daniela Cuadrado[9], María Andrea Quintero-Ortiz[2], Raúl Suarez-Rodríguez[2], Ana Milena Gómez[5,6], María Carolina Manotas[7], Ricardo Brugés-Maya[4], Luis Hernán Guzmán-Abisaab[2], Ximena Briceño-Morales[2], Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo[4], Fernando Contreras-Mejía[4], Carlos Lehmann-Mosquera[2], Mauricio García-Mora[2], Javier Ángel-Aristizábal[2], Iván Fernando Mariño-Lozano[2], Eduardo Rojas[4], Sandra E. Diaz-Casas[2]

[1] *Grupo Investigación de Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[2] *Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[3] *Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[4] *Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[5] *Subdirección General de Atención Médica y Docencia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[6] *Hospital San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia*
[7] *Programa para la Conformación de una Red Nacional de Cáncer Hereditario, Subdirección General de Atención Médica y Docencia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[8] *Especialista en entrenamiento en Mastología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*
[9] *Especialista en entrenamiento en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

Autor para correspondencia: María Carolina Sanabria-Salas *Correo electrónico:* csanabria@cancer.gov.co; macsanabriasa@unal.edu.co

Fecha de sometimiento: 04/03/2022
Fecha de aceptación: 02/06/2022
Disponible en internet: 1/02/2023

https://doi.org/10.35509/01239015.866

Abstract

Introduction: Hereditary breast and ovarian cancer syndromes (HBOC) represents 5% to 10% of all breast cancer cases, and *BRCA1 and BRCA2* explain most of these syndromes. Multiple guidelines and updated recommendations have been published to define which patients should be selected for genetic testing based on a clinical suspicion of a HBOC syndrome. For context, the Instituto Nacional de Cancerología from Colombia developed an *"Institutional Program for the identification and management of families with suspected hereditary cancer"* for healthcare purposes, within which breast cancer is the most referred pathology to the genetics service (55%; 540/986). Inherited cancer was diagnosed in 21% of the patients with breast cancer who met NCCN criteria; most of these were associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations (12.3%) and to a lesser extent to other breast cancer susceptibility genes (8.6%).

Objective: To identify the most implemented selection criteria to diagnose inherited breast cancer cases, through a review of the literature, and to achieve an institutional consensus on the indications for referral to genetic counseling and genetic testing for diagnostic and systemic treatment with PARPi.

Materials and methods: A narrative review of the scientific literature published in the last 10 years as of August 30, 2021 on the prevalence of germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, and in other non-*BRCA* genes, in patients with breast cancer was carried out. Overall, 146 articles were first identified but only 41 were selected. Within the functional units of breast and soft tissue, genetics and clinical oncology, the available evidence was presented and a broad discussion was carried out; finally the indications for referral to genetic counseling, for genetic testing and for systemic treatment with PARPi were defined.

Results: As reported in the literature, clinical criteria for HBOC syndrome should include: triple negative subtype, bilateral presentation, very early age of diagnosis and family history (FH) of breast cancer before 50 years of age or ovarian cancer at any age.

Conclusions: The NCCN recommendations for referral to genetic counseling and ordering genetic testing to diagnose HBOC cases are adopted at the Instituto Nacional de Cancerología from Colombia, as well as the OlympiA study criteria for ordering genetic testing to guide systemic PARPi therapy. This will allow our Institution to adequately offer this service to the Colombian population.

Keywords: Breast neoplasms, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, genetic testing, genetic predisposition to disease, genetic counseling

Resumen

Introducción. Los síndromes de cáncer de mama hereditario (SCMH) corresponden a un 5% a 10% de todos los casos de la enfermedad, en su mayoría explicados por mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Se han publicado múltiples guías y recomendaciones internacionales actualizadas, con el fin de dar lineamientos para seleccionar los casos con sospecha de un SCMH. Como antecedentes locales, el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia cuenta con un *"Programa institucional para la identificación y manejo de familias con sospecha de cáncer hereditario"*, con fines asistenciales, dentro del cual el cáncer de mama es la patología más remitida al servicio de genética (55%; 540/986). En el 21% de los casos con cáncer de mama que cumplieron criterios NCCN se diagnosticó un SCMH, la mayoría asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (12,3%) y en menor proporción a otros genes de susceptibilidad al cáncer de mama (8,6%).

Objetivo. Identificar los criterios de selección más implementados para diagnosticar los casos de cáncer de mama hereditarios a través de una revisión de la literatura, y realizar un consenso Institucional sobre las indicaciones de remisión a consejería genética y solicitud de pruebas para fines diagnósticos y de tratamiento sistémico con iPARP.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica publicada en los últimos 10 años, al 30 de agosto del 2021, sobre la prevalencia de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y en otros genes no *BRCA*, en pacientes con cáncer de mama, obteniéndose en total 146 y seleccionándose un total de 41 artículos. En el interior de las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, genética y oncología clínica, se presentó la evidencia disponible, realizando una discusión amplia entre las tres unidades y finalmente se definieron las indicaciones para remisión a genética, para solicitar estudios genéticos y de tratamiento sistémico con iPARP.

Resultados. Según lo reportado en la literatura, los principales criterios de sospecha de un SCMH deben incluir: el subtipo triple negativo, la presentación bilateral, la edad muy temprana de diagnóstico y los antecedentes familiares (AF) de cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de ovario a cualquier edad.

Conclusiones. Se adoptan las recomendaciones de la NCCN para la remisión a consejería genética y solicitud de estudios genéticos para identificar cáncer de mama hereditario, y se establecen los criterios del estudio OlympiA para la solicitud de estudios genéticos con el fin de guiar el tratamiento sistémico con iPARP en el Instituto Nacional de Cancerología. Lo anterior permitirá que desde nuestra Institución se ofrezca adecuadamente este servicio a la población colombiana.

Palabras clave: neoplasias de la mama, síndromes neoplásicos hereditarios, pruebas genéticas, predisposición genética a la enfermedad, asesoramiento genético

Conceptos clave

Síndrome de cáncer de mama y/u ovario hereditario (SCMOH): trastorno hereditario que aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, ovario y de otros tipos de cáncer como páncreas y próstata, debido a la presencia de mutaciones en línea germinal en los genes de susceptibilidad, principalmente *BRCA1* o *BRCA2*. En este manuscrito, la sigla SCMH, hace referencia a todos los síndromes que confieren un elevado riesgo de cáncer de mama (no solo *BRCA1* y *BRCA2*).

Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC): trastorno hereditario que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer gástrico de tipo difuso y cáncer de mama de tipo lobulillar, debido a la presencia de mutaciones en línea germinal del gen *CDH1*. A nivel somático, los tumores son negativos para la expresión de e-cadherina.

Síndrome de Lynch (SL): trastorno hereditario que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y de endometrio, principalmente, así como otros cánceres en menor proporción como de ovario, gastrointestinales, genitourinarios, e incluso mama. Son cuatro genes los asociados al síndrome de Lynch, todos con un rol importante en el sistema de reparación de errores de apareamiento o "mismatch" (MMR) e incluyen: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. En menor proporción, se han descrito grandes deleciones en el gen *EPCAM* (exones 8 y 9, principalmente), que afectan la expresión de *MSH2* causando SL.

Mutación germinal o de línea germinal: también llamada mutación hereditaria o variante genética patogénica o probablemente patogénica que está presente en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) y que, por lo tanto, estará presente en todas las células del cuerpo de un individuo producto de la concepción con una probabilidad del 50%. Las mutaciones de la línea germinal pueden pasar de padres a hijos, por lo cual estas familias deben recibir asesoramiento genético.

Mutación somática: son mutaciones o variantes genéticas que alteran la función en un gen y se adquieren por azar en etapas post-natal o fetal tardío en cualquiera de las células del cuerpo, excepto en las células germinales (óvulo o espermatozoide); dado lo anterior, no pasan a los hijos (no se heredan). No se debe confundir con el *mosaicismo poscigótico*, en el cual se adquiere una mutación en la etapa embrionaria temprana y causa enfermedades sindrómicas (ej: Neurofibromatosis tipo 1 segmentaria o en mosaico); en estos casos, la severidad de la enfermedad estará relacionada con el número de células o la cantidad de tejidos afectados que contienen esta mutación, lo cual dependerá del momento del desarrollo en el que se adquirió. En los casos de mosaicismo poscigótico es incierto determinar si las células germinales portan o no la mutación, por lo cual el asesoramiento genético para determinar las implicaciones en la descendencia no son claras en estos casos.

Paneles multigenes: son pruebas genéticas que utilizan la secuenciación de nueva generación (NGS o secuenciación masiva o secuenciación en paralelo) para evaluar de forma simultánea varios genes candidatos.

Mutación fundadora: término usado para referirse a una variante genética germinal asociada con enfermedad, que se detecta con una frecuencia elevada en un grupo o comunidad con aislamiento geográfico o cultural, a partir de un solo antepasado identificable.

NGS: sigla de la secuenciación de nueva generación, viene del inglés *Next Generation Sequencing*; engloba a un grupo de métodos que permiten procesar en paralelo múltiples secuencias de ADN. También se llama secuenciación de última generación, secuenciación de próxima generación y secuenciación masiva en paralelo.

MLPA: sigla de la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, viene del inglés *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*; es un método de laboratorio que permite la detección de cambios grandes anormales en el número de copias (inserciones o deleciones de gran tamaño en las secuencias genómicas).

***BRCA1*:** gen supresor de tumores humano. La proteína BRCA1, producto de este gen, participa en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN.

***BRCA2*:** gen supresor de tumores humano. La proteína codificada por este gen está implicada en la reparación del daño cromosómico con un importante papel en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN.

***PALB2*:** gen que codifica una proteína que participa en la reparación de rotura de doble cadena del ADN. Esta proteína se une y se colocaliza con la proteína BRCA2 en focos nucleares. PALB2 se une al ADN de cadena sencilla e interactúa directamente con la recombinasa RAD51 en un paso vital de la recombinación homóloga.

***CHEK2*:** gen que codifica a una enzima serina/treonina proteína quinasa no especifica, la cual regula los puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en respuesta al daño en el ADN, particularmente roturas del ADN de doble cadena.

***RAD51C*:** este gen es un miembro de la familia RAD51, conocidos como relevantes en la reparación del ADN por recombinación homóloga. Interactúa con otras proteínas RAD51 en procesos como uniones de Holliday (proceso importante en la recombinación genética).

RAD51D: este gen es un miembro de la familia RAD51. Tiene un papel importante en el sistema de reparación de ADN por recombinación homóloga. Forma un complejo que cataliza el emparejamiento homólogo entre el ADN (de cadena simple y de cadena doble), y se cree que desempeña un papel en la etapa temprana de la reparación por recombinación del ADN.

***ATM*:** gen que codifica la proteína *ATM* serina/treonina quinasa que está implicada en la regulación de los procesos de control de la división celular y en la reparación del ADN.

Variante genética: cambios en la secuencia de ADN.

Variante patogénica: alteración genética en línea germinal que aumenta la susceptibilidad o predisposición de la persona a padecer ciertas enfermedades o trastornos. También se llama mutación causal de enfermedad, mutación deletérea, mutación en gen de susceptibilidad, mutación predisponente y variante patógena.

Variante probablemente patogénica: cuando la alteración genética en línea germinal presenta una probabilidad mayor al 90% de ser patogénica. Las variantes probablemente patogénicas en la práctica clínica se consideran resultados positivos, por lo tanto, se interpretan como patogénicas.

Variante incierta (VUS): variante de significado incierto. Cambio en la secuencia de ADN, sobre el cuál no se puede definir con precisión su impacto en la función del gen y, por lo tanto, en la clínica.

Variante probablemente benigna: cuando el cambio en la secuencia de ADN presenta una probabilidad mayor al 90% de no ser patogénica.

Variante benigna: aquella variante para la cual se ha demostrado que no tiene un efecto funcional.

CMTN: cáncer de mama triple negativo. Este tipo de cáncer de mama se define por ausencia de expresión del receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) por inmunohistoquímica o hibridación fluorescente in situ.

Introducción

Los síndromes de cáncer de mama hereditario (SCMH) corresponden a un 5% a 10% de todos los casos (1). Se han publicado múltiples guías y recomendaciones, en varias versiones, con el fin de dar lineamientos para seleccionar los casos con sospecha de SCMH, entre estas: The National Comprehensive Cancer Network – NCCN (última versión v2.2022) (2); US Preventive Services Task Force Recommendations Statement – USPSTF (última publicación JAMA 2019) (3); National Institute for Health and Care Excellence – NICE (última actualización noviembre 2019) (4); American Society of Breast Surgeons (última publicación Ann Surg Oncol 2019) (5); American College of Obstetricians and Gynecologist & Society of Gynecologic Oncology – ACOG/SGO (última publicación Obstet Gynecol 2019) (6); y las de la Sociedad Española de Oncología Médica – SEOM (última publicación Clin Transl Oncol 2020) (7). En un estudio reciente, se evaluó la sensibilidad de diferentes guías como: ASCO, NICE, NBCG y NCCN, para detectar portadores de mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con cáncer de mama de Noruega, y determinaron que las guías NCCN y ASCO son las más sensibles, con un 88,9% y 89,5%, respectivamente; mientras que la guía NICE fue la menos sensible y por tanto más restrictiva (44,7%) (8). En Colombia, la Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia el año 2013 (con su actualización parcial en 2017), describió con base en la guía NICE los criterios Adelaida; sin embargo, estos no son usados por los oncogenetistas colombianos en la actualidad debido a que tienen baja sensibilidad para detectar casos. Por lo anterior, en nuestro país la selección de los pacientes con sospecha de un SCMH se determina con base en criterios de las guías NCCN, que permiten diagnosticar la mayoría de los casos hereditarios y que se están actualizando periódicamente (en promedio cada 6 meses) por un panel de expertos con base en nueva evidencia científica.

Los estudios genéticos germinales para diagnosticar síndromes de cáncer hereditario están cubiertos por el plan de beneficios en salud (PBS) en Colombia, por lo cual es importante actualizar la literatura disponible sobre estos criterios internacionales de elegibilidad y determinar si estos son apropiados para los pacientes con cáncer de mama atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) y a su vez definir cuáles son los criterios de sospecha más informativos para nuestra población, con lo cual se optimiza el uso de recursos públicos y se prioriza el manejo de los pacientes de alto riesgo.

Objetivos

1. Revisar la literatura científica actual sobre los criterios de sospecha de un SCMH y la pertinencia de la solicitud de estudios genéticos germinales, teniendo en cuenta el porcentaje de detección de alteraciones genéticas significativas de acuerdo con los diferentes criterios planteados en la literatura.

2. Proponer en consenso las indicaciones para remitir casos con sospecha de un SCMH al

genetista, así como los criterios para ordenar el estudio genético germinal en el INC, con el fin mejorar nuestra capacidad para diagnosticar los casos hereditarios a la vez que priorizamos el manejo de los pacientes de alto riesgo.

Justificación

El INC ha venido ejecutando, desde abril del 2018 hasta la fecha, un "*Programa institucional para la identificación y manejo de familias con sospecha de cáncer hereditario*", con fines asistenciales, dentro del cual el cáncer de mama es la patología más remitida al servicio de genética (55%; 540/986). En el 21% (102/489) de los casos con cáncer de mama que cumplieron criterios NCCN se diagnosticó un SCMH, la mayoría asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* (n=26; 5,3%) y *BRCA2* (n=34; 7%), representando un total del 12,3%; mientras que la prevalencia de portadores de mutaciones germinales en otros genes diferentes a *BRCA* fue 8,6% (42/489). Más aún, mutaciones en genes del sistema de reparación por recombinación homologa (HRR), representaron la mayoría entre el grupo de los genes mutados no *BRCA* (30/42), incluyendo: *RAD51D, ATM, CHEK2, PALB2, BARD1, BRIP1 y RAD51C*. Dado que en el Programa, del total de los casos identificados con un síndrome de cáncer hereditario (n =192) la gran mayoría corresponden a casos afectados con cáncer de mama (53%; 102/192), resulta importante para el INC que desde las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, genética y oncología clínica, se generen recomendaciones que nos permitan continuar con la adecuada identificación de estos casos de alto riesgo, al tiempo que se aporta conocimiento para caracterizarlos adecuadamente. Por ejemplo, según esta casuística del INC, se han identificado dos criterios con la mayor capacidad para identificar portadores independientemente de los antecedentes familiares (AF), estos son: la historia personal de cáncer de mama triple negativo (CMTN) antes de los 60 años y la presentación bilateral independientemente de la edad y el subtipo biológico *(resultados presentados en el 2021 BRCA Symposium; manuscrito en preparación*). Esta experiencia institucional debe servir como base para guiar esta actividad asistencial entre los profesionales de la salud, las IPS y las EPS, dado que la identificación de pacientes y familiares de alto riesgo para cáncer permite tomar decisiones informadas sobre la salud de los individuos y en la actualidad hace parte del manejo integral de los pacientes oncológicos con un SCMH, que debe incluir: i) la detección temprana de cánceres asociados mediante el seguimiento de alto riesgo, ii) la reducción del riesgo de cáncer de mama o de ovario a través de conductas oncológicas quirúrgicas, y iii) el tratamiento con inhibidores de PARP (poli(ADP)-ribosa polimerasa) (iPARP). Se espera que esta revisión aporte al conocimiento científico sobre la importancia del uso de metodologías de biología molecular, como la secuenciación masiva (NGS), con el propósito de mejorar las capacidades en el diagnóstico de síndromes de cáncer hereditario y en la identificación de opciones de manejo innovadoras, contribuyendo de esta manera a eliminar barreras de acceso al diagnóstico molecular y al control del cáncer en Colombia.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, sobre la prevalencia de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y en otros genes no *BRCA*, en pacientes con cáncer de mama, con el fin de identificar los criterios de selección más implementados para diagnosticar los casos hereditarios. Así mismo, se incluyeron estudios en casos de cáncer de mama no seleccionados o a nivel poblacional, con el ánimo de describir las diferencias en las prevalencias reportadas. Los artículos fueron seleccionados independientemente de la población geográfica analizada, ya fueran producto de un estudio de investigación o de una experiencia clínica con pruebas moleculares validadas. El propósito de esta revisión es considerar distintas fuentes de información y facilitar nuestra comprensión sobre los factores que pueden influir en la variabilidad de las prevalencias de mutaciones germinales de alto riesgo reportadas en cáncer de mama.

La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos bibliográficas de MEDLINE/PUBMED. Se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Headings, por su nombre en inglés): ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome"[Mesh]) AND "Genetic Testing"[Mesh], y se filtró la búsqueda para identificar solo los artículos completos (libres o no libres), en inglés o en español, y publicados en los últimos 10 años, al 30 de agosto del 2021, obteniéndose en total 146. Otras fuentes de información se identificaron en la bibliografía de los artículos que fueron consideradas importantes por los autores; se puso énfasis en artículos que

discriminaran las proporciones de portadores de mutaciones por criterios de selección, o que compararan la sensibilidad entre diferentes criterios de sospecha de SCMH. A partir de los resultados de la búsqueda, se revisaron los títulos y resúmenes de 146 artículos por 5 autores, de los cuales 113 se eliminaron por ser artículos de revisión, reporte de casos, estudios de costo efectividad o por desarrollar otras temáticas no relevantes para esta revisión, mientras que 33 fueron seleccionados. Adicionalmente, se incluyeron 8 artículos estimados por los autores como relevantes, dejando un total de 41 artículos para ser incluidos en las tablas de evidencia (Flujograma 1 y Tabla suplementaria 1). Finalmente, se socializó al interior de las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, genética y oncología clínica, la revisión de la evidencia de los 41 artículos seleccionados, y se definieron las indicaciones de remisión a genética, las indicaciones para solicitar estudios genéticos y las indicaciones de tratamiento sistémico con iPARP, con base en los resultados del estudio Olympia, como se recomienda en las guías NCCN.

Resumen de la evidencia

En la Tabla 1 y la Tabla Suplementaria 1, se muestran los principales hallazgos reportados por los 41 artículos seleccionados, poniendo énfasis en las prevalencias de mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, así como las prevalencias en otros genes de riesgo. En general, 17 estudios solo evaluaron *BRCA1* y *BRCA2*, la mayoría mediante métodos complementarios (como: secuenciación completa mediante Sanger, NGS y MLPA). Por otro lado, 21 artículos implementaron el uso de paneles multigenes entre 11 a 143 genes de riesgo para cáncer, en el contexto de investigación o de una experiencia clínica con pruebas moleculares validadas.

Prevalencia de mutaciones germinales reportadas en los genes BRCA1 y BRCA2 (Tabla suplementaria 1):

De los 41 artículos seleccionados, 8 no reportan la prevalencia de mutaciones específicamente en genes *BRCA*, ya sea porque se enfocaron en pacientes *BRCA1*- y *BRCA2*-negativos para evaluar otros genes de riesgo o porque no discriminaron los resultados por gen mutado (9-16).

Cinco (5) artículos reportan prevalencias de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* menores al 5% (8,17-20). La tasa más baja la reporta un estudio realizado en Estados Unidos (EE.UU), donde evaluaron la eficiencia de la tamización poblacional para detectar portadores en tres condiciones con componente hereditario (incluyendo el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, SCMOH) en 26 906 participantes del registro poblacional de Nevada, encontrando una prevalencia de portadores del 0,7% (178/26 906), con predominio de alteraciones en *BRCA2* (0,41%) comparado con *BRCA1* (0,25%). Los autores resaltan que el 51% de los portadores no cumplían con ningún criterio de sospecha (18). En Japón, comparando un grupo de mujeres controles poblacionales con mujeres con cáncer de mama no seleccionadas, reportaron una prevalencia del 0,21% (24/1124) en el grupo control y del 4,2% (293/7051) en las mujeres afectadas; siendo más frecuentes las mutaciones en *BRCA2* en ambas cohortes (20). Como es de esperarse, en ambos estudios mencionados la tasa de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* es menor al 1% en la población general estudiada (aunque mayor en EE.UU que en Japón) y el porcentaje se incrementó cuando la población objeto consistió en casos afectados no seleccionados (3,1% en Noruega, 4,2% en Japón y 4,6% en US) (8,17,20) y seleccionados por edad (4,4% en Holanda en pacientes con cáncer de mama menores de 50 años) (19).

Otros ocho (8) artículos reportan prevalencias de mutaciones en genes *BRCA1* y *BRCA2* entre el 6% al 10% (21–28). Un porcentaje de portadores del 6,7% (19/282) se reportó en un estudio realizado en Israel en pacientes de alto riesgo en el cual no se especifican los criterios de selección usados (26). Dos estudios se realizaron en Francia y usando criterios definidos por los autores detectaron una prevalencia del 7,7% y 9% (22,25). Otros estudios usaron criterios definidos por un Ministerio de Salud o criterios definidos por una Institución específica; el primero realizado en el Sur Este de Ontario, Canadá, en una cohorte de alto riesgo (con probabilidad de ser portador de mutación *BRCA1* o *BRCA2* mayor al 10%) en el cual encontraron una prevalencia del 7,4% (73/989) (21); y el segundo, realizado en España en pacientes con sospecha clínica de un SCMOH, en el que reporta una prevalencia del 7,8% (315/4015) (24). El único estudio seleccionado de Emiratos Árabes Unidos reporta una prevalencia de mutaciones en genes *BRCA* del 10% (31/309) en población afectada con cáncer de mama y seleccionados con criterios NCCN (23). Dos artículos adicionales se enfocaron

en analizar solo la prevalencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes afectados con CMTN, el primero en población de Australia (9,3%; 41/439) y de Polonia (9,9%; 33/335) no seleccionadas por edad (27), y el segundo en una cohorte de pacientes mayores de 60 años afectadas con este subtipo de cáncer de mama, que hacen parte de un registro clínico de una red de genómica en cáncer con población de EE.UU y Latino América, en el cual reportan una frecuencia de portadores del 8,5% en este grupo de edad avanzada (28).

Catorce (14) artículos reportan prevalencias de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* mayores al 10% hasta el 20% (29-42). La prevalencia más baja (10,8%; 21/222) se encontró en un estudio realizado en población latinoamericana, que incluyó pacientes seleccionados según guías NCCN 2018 de 11 instituciones de salud de Argentina (n=57), México (n=68), Guatemala (n=19) y Colombia (n=78), con tasas para cada país del 14%, 11,8%, 10,5% y 7,7%, respectivamente (32). Este resultado, del 7,7% de prevalencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en Colombia, contrasta con otro reporte en 85 mujeres colombianas de alto riesgo de Medellín, Colombia, seleccionadas con criterios NCCN 2015, en quiénes la prevalencia de estas mutaciones fue del 17,6% (31). Si bien ambos estudios se realizaron con métodos NGS y aplicaron criterios NCCN vigentes, las diferencias en las tasas de mutaciones reportadas para Colombia se pueden deber a que el primer estudio incluyó 78 pacientes colombianas de Bogotá, Medellín, Cali, Área Metropolitana de Bucaramanga y Montería, mientras que el segundo incluyó solo población de Medellín. En otro estudio en población latinoamericana de Brasil, en el cual evalúan la capacidad de diferentes criterios internacionales para identificar portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en 418 individuos que cumplen criterios NCCN, reportan una prevalencia de mutaciones del 19,1% (30). Cuatro estudios realizados en población de EE.U,U reportan prevalencias variables probablemente debido a que el tipo de población blanco fue diferente; uno de ellos se enfocó en evaluar la importancia de estudiar mutaciones no fundadoras en pacientes judíos Ashkenazi con o sin AF, e implementando diferentes metodologías moleculares encontraron una tasa de portadores del 11,3% (82/732) (35); otro se enfocó en estudiar mujeres autoidentificadas de raza negra con una tasa del 13,4% (20/149) (40); otro estudio enfocado en CMTN no seleccionados y de diferentes grupos étnicos en EE.UU reporta una prevalencia del 15,5% (37); mientras que en el otro estudio en EE.UU, con tasa de mutaciones reportada del 17,9% (217/1214), se incluyeron mujeres con cáncer de ovario seroso de alto grado (36). Al respecto, todos los artículos revisados coinciden en que las tasas de mutaciones en genes *BRCA1* y *BRCA2* aumentan de manera considerable en el grupo de pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de ovario. Diferente a la prevalencia de mutaciones en genes *BRCA* reportada en Australia y Polonia, que estuvo entre el 9-10% en pacientes con CMTN no seleccionadas (27), en Grecia (n=403) y Alemania (n=802), las tasas de mutaciones fueron más altas en este tipo de pacientes (16,1% y 15,8%, respectivamente) (33,41). Usando criterios definidos por asociaciones científicas, como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM), las tasas de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* reportadas fueron de 16,5% en España y 14,0% en Italia (38,39). En tres estudios de población asiática en pacientes seleccionados de alto riesgo, se reportan prevalencias del 15,6% en China (n=882) y entre el 19,6% al 20,2% en Japón (29,34,42).

Por último, en 6 artículos se reportan prevalencias de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* mayores al 21% (43-48). Tres de éstas son en población de Italia, todos en pacientes o familias con cáncer de mama y/u ovario, reportando tasas del 22,7% al 29,2% (43,44,46). El único artículo de Portugal se realizó en 1050 familias con sospecha de un SCMOH con criterios definidos por los autores para clasificarlas en aquellos con riesgo de ser portador mayor al 10% (n=524) y menor al 10% (n=526), y solo en el grupo de riesgo mayor al 10% se realizaron estudios de *BRCA1* y *BRCA2* completos con diferentes técnicas complementarias, mientras que en el grupo de bajo riesgo buscaron solo mutaciones recurrentes; al respecto, encontraron una prevalencia del 21,4% (112/524) en el grupo de alto riesgo (45). En un estudio retrospectivo de familias con cáncer de mama y ovario del consorcio Alemán, seleccionadas con criterios estrictos definidos en este consorcio, se reporta una tasa de portadores de mutaciones en genes *BRCA* del 24,1% (5164/21 401) a partir de la evaluación de estos genes con diferentes métodos moleculares (48); este porcentaje es superior al reportado por Engel, 2018, en mujeres alemanas afectadas con CMTN unilateral sin AF (15,8%) (33). Finalmente, el artículo seleccionado que reporta una mayor prevalencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, consistió en un

estudio retrospectivo de pacientes con CMTN no seleccionadas atendidas en dos hospitales de EE.UU, en las cuales encontraron una prevalencia del 30,7% (138/450) (47). Categorizando por raza/etnia, encontraron que la tasa de mutaciones fue mayor en judíos Ashkenazis (50%; 4/8), caucásicos (33%; 106/318) y asiáticos (29%; 6/21), mientras que en africanos americanos e hispanos las tasas de mutaciones fueron más bajas (del 20% y 21%, respectivamente); sin embargo, la representación de los grupos éticos no-caucásicos fue menor.

En términos generales, gran parte de la variabilidad en las tasas de mutaciones germinales en genes *BRCA1* y *BRCA2* reportadas, del 0,7% al 30,7%, se deben a la población-blanco estudiada, es decir, si son estudios poblacionales o estudios en individuos/familias afectadas que cumplen criterios de alto riesgo, o si se enfocan en tipos histológicos específicos como el subtipo triple negativo o cáncer de ovario. Igualmente, el método molecular implementado o la combinación de varios métodos van a influir en la capacidad de identificar correctamente a los portadores.

Utilidad de estudiar otros genes de riesgo (no-BRCA) ante la sospecha de un SCMH (Tabla suplementaria 1):

Solo 19/41 artículos seleccionados incluyeron la evaluación de genes diferentes a *BRCA1* y *BRCA2* mediante paneles multigenes y reportan estas prevalencias específicas (9-12,15-17,20,22-26,28, 29,31,32,35,43). En general, la prevalencia de mutaciones en genes diferentes a *BRCA1* y *BRCA2* reportadas en estos 19 artículos variaron del 1,6% al 9,2%; siendo *CHEK2, ATM, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53* y genes MMR, los más reportados con mutaciones en pacientes y familias con *SCMH*. Todos estos están incluidos en las Guías NCCN v1.2022, *PALB2* y *TP53* como de alto riesgo para cáncer de mama, y los demás de riesgo moderado, soportando la recomendación de usar paneles multigenes en el estudio de síndromes de cáncer hereditario. Más aún, por el efecto de sobrelapamiento de fenotipos, el uso de estos paneles permite la identificación de portadores de mutaciones de riesgo en genes que pueden ser de alta predisposición al desarrollo de cánceres diferentes al mamario (ej: como son los genes MMR para el riesgo de cánceres colorrectales y endometrio).

En Japón, se reportó la tasa más baja de mutaciones en genes no-*BRCA* con un 1,6% (111/7051) en mujeres con cáncer de mama no seleccionadas, con predominio de *PALB2, CHEK2 y ATM* (20), mientras que en Emiratos Árabes Unidos y en Francia se reportaron las tasas más altas en pacientes seleccionados de alto riesgo, en el primero de 9,1% (28/309) y en el segundo de 9,2% (405/4409) (23,25). Obviamente, este porcentaje de genes diferentes a *BRCA1* y *BRCA2* mutados va a depender del número de genes evaluados con el panel.

Si bien en la actualidad diferentes guías soportan el uso de paneles multigenes para el diagnóstico de síndromes de cáncer hereditario, en la práctica oncológica existen aún cuestionamientos sobre la validez y utilidad clínica de los diagnósticos asociados a riesgos moderados de cáncer (49). Lo anterior ocurre dados los retos a los cuales se enfrenta el equipo médico para predecir los riesgos en estos pacientes con modelos precisos y validados que incluyan otros factores de riesgo conocidos para cáncer de mama dentro de la predicción y de esta manera proveer las recomendaciones pertinentes de manera individualizada (49). En la medida en que se genere más información sobre estos factores genéticos de riesgo moderado, se podrán refinar los estudios dirigidos al desarrollo de modelos de predicción que serán de utilidad para diseñar e implementar protocolos de tamización y prevención adaptados a estos riesgos, con posteriores estudios en supervivencia y costo-efectividad. La rapidez con que avanzan las tecnologías para el estudio genético y genómico de los síndromes de cáncer hereditario sin duda están contribuyendo a prosperar rápidamente en esta área; sin embargo, la recomendación establecida en las guías NCCN v2.2022, para los portadores de mutaciones en genes de riesgo moderado, es la vigilancia con consideración de los AF.

Análisis de las prevalencias de mutaciones germinales reportadas por criterios de sospecha del SCMH (Tabla suplementaria 1 y Tabla 1):

Dentro de los factores más importantes para tener en cuenta en los criterios de sospecha de un SCMH, se destaca la edad de presentación o diagnóstico, el subtipo triple negativo y los AF (Tabla 1).

La edad de presentación o diagnóstico es el factor más mencionado en la revisión de literatura expuesta. La cohorte más grande reportada, que incluye la edad como criterio de selección, es la de Buys S. y colaboradores (17), quienes describen la

frecuencia y distribución de mutaciones germinales en un análisis retrospectivo con 35 000 individuos, utilizando el panel NGS de 25 genes, de los cuales el 93,2% (32 993) cumplieron con criterios NCCN 2013. En este estudio se identificó un mayor porcentaje de mutaciones en mujeres diagnosticadas antes de los 40 años (13%-18%), mientras que en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre 40-59 años la presencia de mutaciones osciló entre 8,5% y 9,0%, y en mayores de 59 años la proporción fue menor (4,3%-7,6%). La edad media de diagnóstico fue menor en las pacientes con mutaciones en *BRCA1* y a su vez este grupo se asocia con el subtipo de CMTN. Cuando tuvieron en cuenta el subtipo molecular, las mujeres con CMTN que fueron diagnosticadas antes de los 40 años presentaron una tasa de detección de variantes patogénicas más alta (22,5% al 29,1%) que aquellas con otros subtipos; mientras que la tasa de mutaciones disminuyó con la edad en las mujeres con CMTN entre las edades de 40 a 59 años. Llama la atención que en este estudio evidenciaron que en mujeres con CMTN entre las edades de 55 a 59 años y después de los 60 años, la tasa de portadores de mutaciones no es despreciable (9,6% hasta el 16,7%) (17). Otros estudios también señalan la relación entre CMTN y la edad del diagnóstico, dentro de los que se destaca el estudio de Chavarri-Guerra Y., y colaboradores (28), quienes en 151 mujeres con CMTN mayores de 60 años de edad identificaron en el 12,3% de los casos una variante patogénica en línea germinal asociada al cáncer de mama.

Con relación a los AF, el estudio de Arai M., y colaboradores (42), analizó la prevalencia de variantes *BRCA1* y *BRCA2* en 830 japoneses a quienes se les realizaron estudios genéticos y sus respectivos pedigrees; ellos reportaron mutación en genes *BRCA* en el 16,8% de las mujeres con cáncer de mama menores de 50 años, sin AF de cáncer de mama <50 años ni cáncer de ovario en primer y segundo grado; sin embargo, esta tasa de mutaciones aumentó en este grupo etário de mujeres afectadas con AF de cáncer de mama al 32,4%, cáncer de ovario al 44,3% o cáncer de mama/ovario al 63%, disminuyendo nuevamente cuando los AF son solo en tercer grado (5,9%). Se realizó el mismo análisis pero en pacientes con cáncer de mama mayores de 50 años, evidenciando en pacientes sin AF de primer y segundo grado un 3,4% de mutaciones, y al igual que el grupo étario anterior, esta tasa aumentó en los casos con AF de cáncer de mama a un 15,5%, con AF de cáncer de ovario al 25% y con AF de cáncer de mama/ovario al 12,5%; mientras que en aquellos con solo AF de tercer grado la tasa de portadores fue 0%. Este autor concluye que la edad menor de 50 años, sumada a antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario en primer y segundo grado, son factores determinantes para la detección de mutaciones (42).

Con relación a las características clínicas de las pacientes con mutaciones, se conoce que las portadoras de mutaciones en *BRCA1* tienen tumores desdiferenciados, en su mayoría triple negativos y algunos con subtipos histológicos medulares, mientras que las portadoras de mutaciones en *BRCA2* tienen mayor proporción de tumores positivos para receptores hormonales (19). Algunos estudios describen la presencia de cáncer de mama bilateral en pacientes con mutaciones germinales en diferentes genes, como en *BRCA1* en el 5,8%, *BRCA2* en el 4,9%, *PALB2* en el 1,8%, *CHEK2* en el 1,4% y *ATM* en el 1,11% (25). Igualmente, los reportes coinciden en la fuerte asociación entre cáncer de mama en hombres en la familia y mutaciones en el gen *BRCA2* (25).

Es importante considerar que entre el 50% y el 80% de las personas con un factor de riesgo genético para cáncer de mama hereditario no se les ha realizado test genético, en parte porque no cumplen los criterios de sospecha de SCMH (50). Dado lo anterior, Beitsch P. D. y colaboradores, evaluaron a 959 pacientes con cáncer de mama y sin estudios genéticos germinales, con un panel ampliado que incluye 80 genes de riesgo para cáncer hereditario, encontrando que el 8,65% eran portadores de alguna mutación en un gen asociado a cáncer hereditario. Al comparar las frecuencias entre los pacientes que cumplían criterios NCCN (n=479) con los que no cumplían criterios (n=480), no se evidenciaron diferencias significativas (9,39% vs 7,9%, respectivamente), por lo que los autores recomiendan que todas las pacientes con un diagnóstico de cáncer de mama se sometan a pruebas de paneles moleculares ampliados. Esta recomendación fue adoptada por la Asociación Americana de Cirujanos de Seno (5). En el contexto colombiano, previamente a la adopción de esta recomendación, es importante avanzar en la obtención de evidencia suficiente sobre la prevalencia y espectro de mutaciones germinales de

riesgo que afectan a nuestra población, con el fin de evaluar su costo-efectividad dado nuestro Sistema de Salud; en todo caso, se espera que los avances en tecnologías NGS, con la consecuente reducción de costos, contribuyan a la implementación de pruebas universales e incluyentes que permitan la identificación de todos los casos que se pueden beneficiar de las recomendaciones de prevención, manejo y seguimiento.

Para el abordaje clínico de los pacientes con mutaciones en genes *BRCA* se pueden considerar diferentes estrategias; en las guías NCCN v2.2022 se sugiere un seguimiento de alto riesgo en el que se incluya RMN contrastada de mama, examen clínico y valoración de riesgo del desarrollo de tumores a otro nivel. Considerar la mastectomía reductora de riesgo, teniendo en cuenta la disminución en incidencia del cáncer de mama del 90% y hasta del 95% con ooferectomía bilateral adicional (51). Dentro de las medidas farmacológicas, el iPARP olaparib ha demostrado un beneficio clínicamente significativo en pacientes con cáncer de mama metástasico y mutacion germinal *BRCA* (52). Adicionalmente, se han reportado beneficios con el uso del olaparib administrado por un año en el escenario adyuvante en cáncer de mama temprano HER 2 negativo de alto riesgo con mutación germinal en genes *BRCA*, como resultado del ensayo clínico OlympiA, en términos de otorgar una supervivencia libre de enfermedad mayor que el placebo (HR=0,58; $IC_{99,5\%}$ 0,41-0,82, P<0,001). Además, para definir el tratamiento sistémico se debe considerar analizar mutaciones en el tumor, dado que pacientes con mutaciones somáticas en los genes *BRCA* son tambien elegibles a terapia con iPARP, y en aproximadamente el 30% de estos pacientes la variante tendrá un origen germinal (53). Dados estos resultados, el medicamento olaparib está en espera de aprobación en Colombia en este escenario, lo que sustenta aún más la necesidad de ofrecer estudios genéticos en nuestras pacientes afectadas con cáncer de mama que se puedan beneficiar de estas opciones terapéuticas (54). Una identificación más eficiente y efectiva de los pacientes que deberían ser remitidos a asesoramiento y pruebas genéticas, conducirá al ofrecimiento oportuno de medidas preventivas y terapéuticas que potencialmente pueden mejorar los resultados entre este grupo de personas de alto riesgo. Así mismo, el uso de paneles multigen cada vez nos permitirá identificar más casos asociados a otros genes de predispocisión para cáncer de mama, de alta y moderada penetrancia, cuyas recomendaciones se detallan en las guías NCCN v2.2022. Remitimos a los lectores a la pautas de NCCN, disponibles en línea en www.nccn.org bajo el título “Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic”.

Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y tejidos blandos, genética y la unidad funcional de oncología clínica del INC (Tabla 2)

1. Se adoptan las recomendaciones de la NCCN para la remisión a consejería genética y solicitud de estudios genéticos.

2. Se establecen los criterios del estudio OlympiA para la solicitud de estudios genéticos con el fin de guiar el tratamiento sistémico con iPARP.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno

Flujograma 1. Flujo de la metodología empleada para la búsqueda activa de literatura científica sobre frecuencia de mutaciones germinales según criterios, y en diferentes poblaciones.

Tabla 1. Análisis de la evidencia por criterios de sospecha de un SCMH

Criterios de pacientes con SCMH	No. de artículos que aportan evidencia	Análisis de la evidencia	Referencias
Cáncer de mama a los 36 años o menos Cáncer de mama a los 45 años o menos Cáncer de mama entre los 46 a 50 años	16	Algunos estudios señalan la relación entre CMTN y la edad temprana del diagnóstico. A mayor edad menor número de mutaciones detectadas. La edad media de diagnóstico fue menor en las pacientes positivas para mutaciones en *BRCA1*. Los tumores *BRCA1* a su vez se relacionan con el subtipo triple negativo. Otros artículos señalan que pacientes con edades tempranas de diagnóstico, sumado a la historia familiar de cáncer de mama y/o cáncer de ovario, están más asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.	Buys S et al., 2017 Kwong A et al., 2020 dos Santos Vidal R et al., 2016 Okano M et al., 2021 Castera L et al., 2018 Fostira F et al., 2012 Arai M et al., 2018 Azollini J et al., 2016 Cock-Rada AM et al., 2018 Marjanka K et al., 2017 Momozawa Y et al.,2018 Greenup R el al., 2013 Engel C et al., 2018 Wong-Brown et al.,2015 Kast K et al.,2016 Grindedal EM et al.,2017
CMTN a los 60 años o antes CMTN mayor a 60 años	17	Se reconoce una asociación con la edad temprana del diagnóstico y la biología tumoral, pues la prevalencia de mutaciones es mayor en menores de 40 años con CMTN. La prevalencia de mutaciones en pacientes con CMTN entre los 40-60 años, oscila entre 22 y 27% según diversos autores; sin embargo, en pacientes mayores de 60 años la prevalencia disminuye al 15%. Casos de CMTN se encontraron más asociados a mutaciones en *BRCA1*.	Tedaldi G et al., 2017 Buys S et al., 2017 Alemar B et al., 2017 Okano M et al., 2021 Sharma P et al., 2014 Foglietta J et al., 2020 Castera L et al., 2018 Lynce F et al., 2015 Fostira F et al., 2012 Azollini J et al., 2016 Cock-Rada AM et al., 2018 Marjanka K et al., 2017 Greenup R el al., 2013 Engel C et al., 2018 Wong-Brown et al., 2015 Grindedal EM et al., 2017 Chavarri-Guerra Y et al., 2021
Historia Familiar	15	Diversos estudios concluyen que se detectaron más mutaciones en pacientes con historia familiar de cáncer de mama, al menos uno diagnosticado <50 años. Igualmente, estudios mostraron alta prevalencia de mutaciones cuando la historia familiar del paciente incluía casos de cáncer de mama y cáncer de ovario. Aunque se tuvo en cuenta en pocos estudios dada la baja incidencia de la enfermedad en hombres, este fue un factor importante a tener en cuenta en la historia familiar, principalmente asociado a mutaciones *BRCA2*.	Tedaldi G et al., 2017 dos Santos Vidal R et al., 2016 Alemar B et al., 2017 Frey MK et al., 2019 Coppa A et al., 2018 Eliade M et al.,2017 Sharma P et al., 2014 Altinoz A et al., 2020 Castera L et al., 2018 Lynce F et al., 2015 Fostira F et al., 2012 Arai M et al., 2018 Kast K et al., 2016 Azollini J et al., 2016 Wong-Brown et al., 2015

Tabla 2. Conducta adopatada por la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, genética y oncología clínica del INC

Remisión a consejería genética	Solicitud de estudio genético para cáncer hereditario	Solicitud de estudio genético para definir tratamiento sistémico

• Dos casos de cáncer de mama en familiares cercanos del mismo linaje* (puede incluir el paciente).
• Diagnóstico de cáncer de mama antes de los 45 años, o en menores de 50 años ante el poco conocimiento de los AF.
• Múltiples (≥2) tumores primarios en la paciente con cáncer de mama.
• Cáncer de mama en hombres.
• Cáncer de mama bilateral (sincrónico o metacrónico).
• AF de tumores asociados a un síndrome de cáncer específico (se enumeran algunos ejemplos):
1. SCMOH (cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas, o cáncer de mama en hombres).
2. Lynch (cáncer colorrectal, endometrio, ovario, gastrointestinal, genitourinario, mama).
3. HDGC (cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar).
• Paciente con CMTN (ya sea para fines de identificar un síndrome hereditario o para fines de dar opciones terapéuticas).
• Paciente con una variante patogénica identificada en tejido tumoral.
• Por antecedente de un familiar con hallazgo de una mutación germinal de riesgo para cáncer hereditario.
	• Pacientes con diagnóstico de cáncer mama menores o iguales a 45 años.
	• Pacientes con cáncer de mama entre 46 y 50 años, y alguna de las siguientes condiciones:
	  • Historia familiar desconocida o limitada.
	  • Cáncer de mama múltiple (sincrónico o metacrónico) a cualquier edad.
	  • Uno o más familiares cercanos, con cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata a cualquier edad.
	• Paciente con diagnóstico de cáncer de mama a una edad mayor o igual de 51 años, con uno o más familiares cercanos con cualquiera de las siguientes condiciones:
	  • Cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de mama en hombre a cualquier edad.
	  • Cáncer de ovario a cualquier edad.
	  • Cáncer de páncreas a cualquier edad.
	  • Cáncer de próstata metastásico, intraductal / cribiforme o de alto riesgo a cualquier edad.
	  • Tres (3) o más diagnósticos de cáncer de mama en la paciente y/o familiares cercanos.
	  • Dos (2) o más familiares cercanos con cáncer mama o próstata en cualquier grado de consanguinidad y a cualquier edad.
	• Paciente con cáncer de mama a cualquier edad que tenga las siguientes condiciones:
	  • Cáncer de mama lobulillar con historia familiar o personal de cáncer gástrico difuso.
	  • Cáncer de mama en hombre.
	  • Mas de un familiar cercano con cáncer de mama en hombre.
	  • Ascendencia de judíos Askenazi
	• Paciente con CMTN menor de 60 años.
	• Paciente con una variante patogénica identificada en tejido tumoral.
	• Antecedente de un familiar con hallazgo de una variante patogénica germinal de riesgo para cáncer hereditario.
		• Pacientes con cáncer de mama que cumplan los siguientes criterios (según el estudio Olympia):
		  • Paciente con CMTN que haya recibido quimioterapia neoadyuvante sin respuesta patológica completa.
		  • Pacientes con CMTN operados de entrada con reporte de patología: ≥pT2 o pN1.
		  • Paciente con cáncer de mama RH (+), Her2(-) que haya recibido quimioterapia neoadyuvante, sin respuesta patológica completa y puntaje CPS+EG** ≥ 3. http://mdanderson.org/postchemotherapystaging
		  • Pacientes con cáncer de mama RH (+), Her2(-) con informe de patología que reporte ≥ 4 ganglios positivos.
		• Pacientes con CMTN metastásico.
		• Pacientes con tumores luminales RH (+), Her2 (-) con enfermedad metastásica y progresión después de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 + inhibidor de aromatasa.

**AF cercanos (tener en cuenta en lo posible primer, segundo y tercer grado)*

*** CPS (puntuación dada por el estadio clínico previo al tratamiento y el estadio patológico posterior al tratamiento) + EG (puntuación dada por el estado del receptor de estrógeno y el grado del tumor).*

Nota: los estudios en los familiares de portadores se deben realizar mediante métodos para detectar mutaciones específicas, iniciando por los familiares de primer grado, y continuar con los de segundo según los resultados previos (estudios en cascada).

**Puntuación CPS+EG

Estadio clínico	Puntaje	Estadio patológico	Puntaje	Marcadores tumorales	Puntaje
I	0	0	0	RE negativo	1
IIA	0	I	0	Grado nuclear 3	1
IIB	1	IIA	1		
IIIA	1	IIB	1		
IIIB	2	IIIA	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

Referencias

1. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021;28(6):1167-80. https://doi.org/10.1007/s12282-020-01148-2

2. The National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic V2.2022. 2022. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503

3. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for *BRCA*-related cancer: US preventive services task force recommendation statement. JAMA. 2019;322(7):652-65. https://doi.org/10.1001/jama.2019.10987

4. NICE Guidelines committee. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. National institute for Health and Care Excellence. UK. 2019. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg164

5. Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, et al. Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons. Ann Surg Oncol. 2019;26(10):3025-31. https://doi.org/10.1245/s10434-019-07549-8

6. Hereditary cancer syndromes and risk assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793. Obstet Gynecol. 2019;134(6). https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003562

7. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020;22:193-200. https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0

8. Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Mæhle L, Undlien DE, et al. Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. BMC Cancer. 2017;17:438. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3422-2

9. Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Cancer Med. 2018;7(4):1349-58. https://doi.org/10.1002/cam4.1376

10. Schubert S, van Luttikhuizen JL, Auber B, Schmidt G, Hofmann W, Penkert J, et al. The identification of pathogenic variants in BRCA1 y BRCA2 negative, high risk, hereditary breast and/or ovarian cancer patients: High frequency of FANCM pathogenic variants. Int J Cancer. 2019;144(11):2683-94. https://doi.org/10.1002/ijc.31992

11. Kwong A, Shin VY, Chen J, Cheuk IWY, Ho CYS, Au CH, et al. Germline mutation in 1338 BRCA-negative chinese hereditary breast and/or ovarian cancer patients: Clinical testing with a multigene test panel. J Mol Diagnostics. 2020;22(4):544-54. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.01.013

12. Bonache S, Esteban I, Moles-Fernández A, Tenés A, Duran-Lozano L, Montalban G, et al. Multigene panel testing beyond BRCA1 y BRCA2 in breast/ovarian cancer Spanish families and clinical actionability of findings. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144(12):2495-513. https://doi.org/10.1007/s00432-018-2763-9

13. Yang S, Axilbund JE, O'Leary E, Michalski ST, Evans R, Lincoln SE, et al. Underdiagnosis of hereditary breast and ovarian cancer in medicare patients: Genetic Testing criteria miss the mark. Ann Surg Oncol. 2018;25(10):2925-31. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6621-4

14. Ndugga-Kabuye MK, Issaka RB. Inequities in multi-gene hereditary cancer testing: lower diagnostic yield and higher VUS rate in individuals who identify as Hispanic, African or Asian and Pacific Islander as compared to European. Fam Cancer. 2019;18(4):465-9. https://doi.org/10.1007/s10689-019-00144-6

15. Li J, Meeks H, Feng BJ, Healey S, Thorne H, Makunin I, et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. J Med Genet. 2016;53(1):34-42. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103452

16. Lerner-Ellis J, Sopik V, Wong A, Lázaro C, Narod S , Charames G. Retesting of women who are negative for a BRCA1 and BRCA2 mutation using a 20-gene panel. J Med Genet. 2020;57(6):380-4. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106403

17. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017;8(123):1721-30. https://doi.org/10.1002/cncr.30498

18. Grzymski JJ, Elhanan G, Morales Rosado JA, Smith E, Schlauch KA, Read R, et al. Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases. Nat Med. 2020;26(8):1235-9. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0982-5

19. Schmidt MK, Van Den Broek AJ, Tollenaar RAEM, Smit VTHBM, Westenend PJ, Brinkhuis M, et al. Breast cancer survival of BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a hospital-based cohort of young women. J Natl Cancer Inst. 2017;109(8):djw329. https://doi.org/10.1093/jnci/djw329

20. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018;9(1):4083. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06581-8

21. Dos Santos Vidal R, Hawrysh A, Walia JS, Davey S, Feilotter H. Eligibility criteria and genetic testing results from a high-risk cohort for hereditary breast and ovarian cancer syndrome in Southeastern Ontario. J Mol Diagnostics. 2016;18(3):362-9. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.11.007

22. Eliade M, Skrzypski J, Baurand A, Jacquot C, Bertolone G, Loustalot C, et al. The transfer of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer to healthcare: What are the implications for the management of patients and families? Oncotarget. 2017;8(2):1957-71. https://doi.org/10.18632/oncotarget.12699

23. Altinoz A, Al Ameri M, Qureshi W, Boush N, Nair SC, Abdel-Aziz A. Clinicopathological characteristics of gene-positive breast cancer in the United Arab Emirates. Breast. 2020;53:119-24. https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.07.005

24. Rofes P, Valle J Del, Torres-Esquius S, Feliubadaló L, Stradella A, Moreno-Cabrera JM, et al. Bard1 pathogenic variants are associated with triple-negative breast cancer in a spanish hereditary breast and ovarian cancer cohort. Genes (Basel). 2021;12(2):150. https://doi.org/10.3390/genes12020150

25. Castéra L, Harter V, Muller E, Krieger S, Goardon N, Ricou A, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. Genet Med. 2018;20(12):1677-86. https://doi.org/10.1038/s41436-018-0005-9

26. Yablonski-Peretz T, Paluch-Shimon S, Gutman LS, Kaplan Y, Dvir A, Barnes-Kedar I, et al. Screening for germline mutations in breast/ovarian cancer susceptibility genes in high-risk families in Israel. Breast Cancer Res Treat. 2016;155(1):133-8. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3662-2

27. Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE, Clarke CL, Narod SA, Jakubowska A, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015;150(1):71-80. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3293-7

28. Chávarri-Guerra Y, Marcum CA, Hendricks CB, Wilbur D, Cescón T, Merluza C, et al. Breast cancer associated pathogenic variants among women 61 years and older with triple negative breast cancer. J Geriatr Oncol. 2021;12(5):749-51. https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.11.008

29. Shao D, Cheng S, Guo F, Zhu C, Yuan Y, Hu K, et al. Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals. Cancer Sci. 2020;111(2):647-57. https://doi.org/10.1111/cas.14242

30. Alemar B, Gregório C, Herzog J, Bittar CM, Brinckmann Oliveira Netto C, Artigalas O, et al. BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? PLoS One. 2017;12(11):E0187630. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187630

31. Cock-Rada AM, Ossa CA, Garcia HI, Gomez LR. A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia. Fam Cancer. 2018;17(1):23-30. https://doi.org/10.1007/s10689-017-0004-z

32. Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, Díaz Velásquez CE, Montealegre Paez AL, Pacheco-Orozco RA, et al. Latin American study of hereditary breast and ovarian cancer LACAM: A genomic epidemiology approach. Front Oncol. 2019;(9):1429. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01429

33. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer. 2018;18(1):265. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4029-y

34. Okano M, Nomizu T, Tachibana K, Nagatsuka M, Matsuzaki M, Katagata N, et al. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. J Hum Genet. 2021;66(3):307-14. https://doi.org/10.1038/s10038-020-00849-y

35. Frey MK, Kopparam R V., Ni Zhou Z, Fields JC, Buskwofie A, Carlson AD, et al. Prevalence of nonfounder BRCA1/2 mutations in Ashkenazi Jewish patients presenting for genetic testing at a hereditary breast and ovarian cancer center. Cancer. 2019;125(5):690-7. https://doi.org/10.1002/cncr.31856

36. Bednar EM, Oakley HD, Sun CC, Burke CC, Munsell MF, Westin SN, et al. A universal genetic testing initiative for patients with high-grade, non-mucinous epithelial ovarian cancer and the implications for cancer treatment. Gynecol Oncol. 2017;146(2):399-404. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.037

37. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, Mahnken JD, Geier LJ, Khan QJ, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: Implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. Breast Cancer Res Treat. 2014;145(3):707–14. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2980-0

38. Foglietta J, Ludovini V, Bianconi F, Pistola L, Reda MS, Al-Refaie A, et al. Prevalence and spectrum of brca germline variants in central Italian high risk or familial breast/ovarian cancer patients: A monocentric study. Genes (Basel). 2020;11(8):925. https://doi.org/10.3390/genes11080925

39. Sánchez-Bermúdez AI, Sarabia-Meseguer MD, García-Aliaga Á, Marín-Vera M, Macías-Cerrolaza JA, Henaréjos PS, et al. Mutational analysis of RAD51C and RAD51D genes in hereditary breast and ovarian cancer families from Murcia (southeastern Spain). Eur J Med Genet. 2018;61(6):355–61. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.015

40. Lynce F, Smith KL, Stein J, DeMarco T, Wang Y, Wang H, et al. Deleterious BRCA1/2 mutations in an urban population of Black women. Breast Cancer Res Treat. 2015;153(1):201–9. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3527-8

41. Fostira F, Tsitlaidou M, Papadimitriou C, Pertesi M, Timotheadou E, Stavropoulou A V., et al. Prevalence of *BRCA1* mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: Implications for genetic screening selection criteria: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. Breast Cancer Res Treat. 2012;134(1):353–62. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2021-9

42. Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Yoshida R, Kita M, Okawa M, et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: First report after establishment of HBOC registration system in Japan. J Hum Genet. 2018;63(4):447–57. https://doi.org/10.1038/s10038-017-0355-1

43. Tedaldi G, Tebaldi M, Zampiga V, Danesi R, Arcangeli V, Ravegnani M, et al. Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer. Oncotarget. 2017;18(8):47064–75. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16791

44. Coppa A, Nicolussi A, D'Inzeo S, Capalbo C, Belardinilli F, Colicchia V, et al. Optimizing the identification of risk-relevant mutations by multigene panel testing in selected hereditary breast/ovarian cancer families. Cancer Med. 2018;7(1):46–55. https://doi.org/10.1002/cam4.1251

45. Peixoto A, Santos C, Pinto P, Pinheiro M, Rocha P, Pinto C, et al. The role of targeted BRCA1/BRCA2 mutation analysis in hereditary breast/ovarian cancer families of Portuguese ancestry. Clin Genet. 2015;88(1):41–8. https://doi.org/10.1111/cge.12441

46. Azzollini J, Scuvera G, Bruno E, Pasanisi P, Zaffaroni D, Calvello M, et al. Mutation detection rates associated with specific selection criteria for BRCA1/2 testing in 1854 high-risk families: A monocentric Italian study. Eur J Intern Med. 2016;32:65–71. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.010

47. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. Ann Surg Oncol. 2013;20(10):3254–8. https://doi.org/10.1245/s10434-013-3205-1

48. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. J Med Genet. 2016;53(7):465–71. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103672

49. Kurian AW, Antoniou AC, Domchek SM. Refining breast cancer risk stratification: Additional genes, additional information. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2016;35:44–56. https://doi.org/10.1200/EDBK_158817

50. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: Are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? J Clin Oncol. 2019;37(6):453–60. https://doi.org/10.1200/jco.18.01631

51. Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. Int J Cancer. 2015;136(3):668–77. https://doi.org/10.1002/ijc.29032

52. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. N Engl J Med. 2017;377(6):523–33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450

53. Lincoln SE, Nussbaum RL, Kurian AW, Nielsen SM, Das K, Michalski S, et al. Yield and utility of Germline Testing following tumor sequencing in patients with cancer. JAMA Netw Open. 2020;3(10):e2019452. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19452

54. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for patients with *BRCA1* - or *BRCA2* -mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021;384:2394–405. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
1	Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals	Di Shao et al.	2020	Cancer Science Wiley	Cohorte prospectiva: De 1175 pacientes enviadas a consejeria genetica, 882 fueron elegibles con criterios NCCN para SCMOH para test genético con panel de 21 genes Oseq-*BRCA* (BGI Genomics) entre enero de 2015 y marzo de 2018.	China	Respaldar la opinión de que las pruebas de panel (21 genes) podrían aumentar la tasa de detección diagnóstica de mutaciones de la línea germinal deletéreas en comparación con las pruebas de mutaciones *BRCA1/2* solas	882 pacientes con criterios NCCN para SCMOH CaM 261; CaO 429; CaM/Ov 19; Individuo con AF Ca 173	15,6% (138/882) *BRCA1/2* 10,1% (89/882) *BRCA1* 5,6% (49/882) *BRCA2*	4,3% genes no-*BRCA* (38/882)	19,5% (172/882)	Solo CaO 26,8% (115/429) (26,8%) con mutacion: *BRCA1* (n=66; 15,4%) *BRCA2* (n=33; 7,7%) Otros (n=16; 14%) La tasa positiva para el grupo de ovario fue del 26,81% fue más alta que para el grupo de cáncer de mama (11,88%).	Panel de 21 genes Oseq-*BRCA* (BGI Genomics)	NCCN vigentes entre enero 2015 a marzo 2018.
2	Gene panel testing of 5589 *BRCA1/2*-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer	Jan Hauke et al.	2018	Cancer Medicine	Casos y controles : 5589 pacientes casos de CaM, negativos para mutaciones patógenas *BRCA1/2*. Se evaluaron para mutaciones en la línea germinal en ocho genes de predisposición al cáncer. Controles 2189 GMCs secuenciados Controles de bases de datos publicas como 7325 de FLOSSIES y 27 173 de ExAC	Alemania	Investigar la asociaciones de mutaciones de la línea germinal en 8 genes no-*BRCA1/2*, con el fenotipo de BC en una muestra de 5589 pacientes que fueron reclutados y asesorados en centros hospitalarios universitarios del GC-HBOC.	5589 pacientes con criterios "German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer for germ line testing" Controles secuenciados y otros de bases de datos	NA	6,07% (339/5589) en 8 genes no-*BRCA* seleccionados. *CHEK2* (2,47%) *ATM* (1,45%) *PALB2* (1,22%).	NA	Mayor número de portadores de mutaciones en estos genes no-*BRCA* en ER+ (7,26%) que en ER- (4,67%). *CHEK2*, *PALB2* y TP53, se asociaron a mayor riesgo de CaM bilateral. TP53 con una media de edad de dx mas temprana (35 y) que en otros genes	TruRisk® (Agilent or Illumina), HaloPlex (Agilent) y TruSight™ Cancer Sequencing Panel (Illumina) - Evaluación de 8 genes no-*BRCA*	Consorcio Alemán de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (GC-HBOC) para estudios germinales (2016)
3	The identification of pathogenic variants in *BRCA1/2* negative, high risk, hereditary breast and/or ovarian cancer patients: High frequency of FANCM pathogenic variants	Schubert S et al.	2019	Interna-cional Journal of Cancer	Cohorte de 237 pacientes no emparentadas con CaM/CaO que cumplieron con los criterios de inclusión del Consorcio Alemán para HBOC (GC-HBOC) para pruebas genéticas, con un panel de 94 genes de riesgo para cáncer.	Alemania	Identificar variantes patogénicas y reordenamientos estructurales en 237 px que cumplieron con criterios de HBOC del Consorcio Alemán (riesgo >20%) y son *BRCA* negativo,	237 pacientes no emparentadas con cáncer de mama y / o de ovario que cumplieron con los criterios de inclusión del Consorcio Alemán para HBOC (GC-HBOC)	NA	7,6% (18/237) en genes no-*BRCA* de riesgo. CDH1 (n=2; 0,8%) *PALB2* (n=3; 1,3%) *ATM* (n=3; 1,3%) *CHEK2* (n=8; 3,4%) NBN (n=1; 0,4%) *RAD51C* (n=1; 0,4%)	12,7% (30/237) *Variantes missense/splicing no conocidas clasificadas con predictores (ej: FANCM) ** Incluye 2 *BRCA1* no detectadas antes	NA	TruSight Cancer Panel (Illumina, San Diego, CA) y CGH-Array (HBOC-2) de alta resolución	Consorcio Alemán de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (GC-HBOC) para estudios germinales (2016)
4	Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer	Tedaldi G et al.	2017	Oncotarget	Descripcion de estudio genético en 255 px con CaM/CaO del Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) entre 2012 y 2015, con un panel NGS de 94 genes.	Italia	Identificar mutaciones patogénicas/ probablemente patogénicas (P/LP) en genes de riesgo para cáncer usando un panel de 94 genes en 255 px italianos con CaM o CaO.	255 px con CaM/ CaO de Italia. 227 con CaM (89%) 28 con CaO (11%)	22,7% (58/255) *BRCA1/2* 12,5% (32/255) *BRCA1* 10,2% (26/255) *BRCA2*	6,7% (17/255) solo mutaciones en otros genes (algunos no relacionados con SCMOH)	29% (74/255)	La mayoría de portadores *BRCA1/2* tenían CaM. Mas casos CMTN en BRCA+ (34,3%) comparado con BRCA- (11%). Los BRCA+ con CaO, tienen mayor AF BrOv en primer grado, comparado con los BRCA-. Genes no-*BRCA* sin correlación con CaO en estos casos de Italia.	Panel Next-Generation Sequencing (NGS) multigen de 94 genes	Guías F.O.N.Ca.M

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
5	A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes	Buys S et al.	2017	CANCER	Análisis retrospectivo 35 000 individuos con resultados genéticos de panel NGS de 25 genes (Myriad Genetic Laboratories, Inc, Salt Lake City, Utah) entre septiembre de 2013 y agosto de 2015.	US	Describir la frecuencia y distribución de las variantes P/LP, segun los resultados de estudios genéticos en pacientes con 35 409 mujeres con CaM. Se excluyeron mujeres con CaM multiple y hombres con CaM.	35 409 mujeres con un solo diagnóstico de cáncer de mama que fueron evaluadas con el panel de cáncer hereditario de 25 genes. Cumplen criterios NCCN 2013 el 93,2% (32 993) No cumplen (2416)	4,6% (1642/35 409) *BRCA1/2* 2,3% (814/35 409) *BRCA1* 2,3% (828/35 409) *BRCA2*	4% en otros genes de riesgo (*CHEK2*, *ATM*, *PALB2*) Otro % en genes de Lynch.	9,3% (3305/35 409)	Cumple criterios NCCN: 9,6% (3162/32 993) No cumplen criterios: 5,9% (143/2416) CMTN con mutaciones en el 14,1% (674/4797) y 68,2% eran *BRCA1/2* 21,8% en otros (*PALB2* 8,7%; y otros BARD1, BRIP1, *RAD51C*). **Asociación CMTN con BRCA+ y ancestría africana. *CHEK2* y *ATM* frecuentemente mutados en no-CMTN. Mas mutaciones en <40 años (13-18%; y este aumenta si son en el grupo de CMTN a 22,5%-29,1%), En mujeres con dx de 40 - 59 años (8,5% -9,0%). Menos mutaciones en >59 años (4,3%-7,6%)	Panel Multigen de 25 genes de cáncer hereditario (Myriad Myriad Genetic Laboratories, Utah)	NCCN 2013
6	Germline Mutation in 1338 BRCA-Negative Chinese Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Patients	Kwong A et al.	2020	The Journal of Molecular Diagnostics	Estudio de cohorte con 1338 individuos con alto riesgo que dieron negativo para *BRCA1*, *BRCA2*, PTEN y TP53, que son parte del registro de Hong Kong de SCMOH entre 2007-2017. Se hicieron estudios con el panel Color Genomics.	China	Identificar mediante panel multigen de 26 genes (Color Genomics) mas genes de SCMOH en pacientes *BRCA1*, *BRCA2*, TP53 y PTEN negativos	1338 pacientes con alto riesgo por los criterios definidos. 1330 mujeres 38 hombres	NA	4,6% (61/1338) en otros11 genes de riesgo: *PALB2* (n=18; 1,35%) *RAD51D* (0,82%) *ATM* (0,75%) MSH2 (0,52%) BARD1 (0,37%) *CHEK2* (0,22%) BRIP1 (0,15%) MSH6 (0,15%) MUTYH (0,07%) PMS2 (0,07%) *RAD51C* (0,07%).	NA	El 77,1% de portadores tuvieron dx CaM <45 años (no portadores el 58,9%) El 32,8% su dx fue <35y en portadores (no portadores fue del 19,5%) El 44,3% con AF de Ca BRCA-related en portadores (vs 28,4% en no portadores) Sin diferencias segúun status CMTN, ni AF de mama o de ovario, entre portadores vs no portadores. *PALB2* el 77,8% eran <45y y el 33,3% tenían CaM bilateral	Panel multigen de 26 genes (Color Genomics)	Criterios de alto riesgo definidos por los autores dentro del Programa de Cáncer de Mama Hereditario y de alto riesgo de Hong Kong.

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
7	Eligibility Criteria and Genetic Testing Results from a High-Risk Cohort for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in Southeastern Ontario	dos Santos Vidal R et al.	2016	The Journal of Molecular Diagnostics	Análisis restrospectivo de individuos que cumplieron con uno o más criterios de alto riesgo (13 criterios Ministry of Health and Long Term Care-MOHLTC) y tienen resultados de prueba genetica *BRCA1*/2 en Kingston General Hospital (KGH) desde 2001 hasta 2013.	Canada	Determinar si los 13 criterios de riesgo, definidos por un grupo de trabajo de expertos en el año 2000, en esta cohorte (con probabilidad de portador *BRCA* >10%)	989 pacientes (845 afectados y 144 no afectados) 935 mujeres 54 hombres	7,4% (73/989) *BRCA1*/2 3,0% (30/989) *BRCA1* 4,3% (43/989) *BRCA2*	NA	NA	Por criterios: -CaM < 35 y (9,09%; 10/110) -CaM hombre (13,9%; 5/36) -CaO Seroso (11,7%; 15/128) -CaM <60y con AF primer o segundo grado CaO o CaM hombre (7,8%; 8/102) -Px con CaM y CaO, o CaM bilateral al menos uno <50y (11,6%; 13/112) -Dos CaM en primer o segundo grado, ambos <50y (12,8%; 21/164) -2 CaO primer o segundo grado (15%; 6/40) -3 CaM cualquier edad (7,6% ;36/475) -Probabilidad de portador >10% (6,8%; 3/44)	*BRCA1* - *BRCA2* (varios métodos de tamización, secuencia-ción y MLPA)	Guía para remitir pacientes con historia familiar de cáncer - Ministerio de Salud de Ontario (Ontario Ministry of Health and Long Term Care; MOHLTC)
8	*BRCA1* and *BRCA2* mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population?	Alemar B et al	2017	PLoS ONE Journal	Análisis de 50 criterios únicos de guías, en cohorte de pacientes/ pedigrees para evidenciar la asociación de cada criterio con el estatus de portador de mutaciones BRCA. (NCCN) (ASCO) (ASBS) (SGO) (SEOM) (ICR; NHS Foundation Trust) y el Instituto Nacional de Agencia de Seguros Médicos Suplementarios (ANS) .	Brazil	Evaluar el perfil mutacional y la prevalencia de variantes P/LP en *BRCA1* /2 en individuos que cumplen los criterios NCCN HBOC del Sur de Brasil. El valor de OR se usó para evidenciar asociación de cada criterio con status de portador.	Incluyó 418 probandos no relacionados, el 94,6% de Porto Alegre, Brasil. 8 eran no brasileros. 330 CaM 37 CaO 13 no afectados pero cumplen criterios	19,1% (80/418) *BRCA1*/2 12,2% (51/418) *BRCA1* 7% (29/418) *BRCA2*	NA	NA	El 20% de los afetados con mutación *BRCA* vs 13% en no afectados con criterios NCCN). Más portadores en CaO 37,8% vs CaM 19,7% Más casos CMTN; de CaO seroso; y CaM/CaO en portadores vs no-portadores Los criterios con las OR más altas fueron los relacionado con CMTN o CaO. - 2 CaM y/o CaO + 1 CaO (3 CaM/CaO) (35,9%) - mas de 3 casos CaM y CaO (48,9%) - CMTN <60y (44,2%) - CMTN any age (43,6%) - Px CaM cualquier edad + 1 o mas AF CaO (46,2%) - 3 o mas CaM <50y (40,0%) - Familia con CaO no-mucinoso (38,3%) - Familia con 2 CaM <50y (28,7%) - Px CaM cualquier edad + 1 o mas AF CaM <50y (27,4%)	*BRCA1* - *BRCA2* (NGS; Sanger; MLPA)	NCCN 2014

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
9	Prevalence of Nonfounder *BRCA1/2* Mutations in Ashkenazi Jewish Patients Presenting for Genetic Testing at a Hereditary Breast and Ovarian Cancer Center	Frey MK et al.	2019	CANCER	Análisis retrospectivo de cohorte de 732 px judios Ashkenazi remitidos a consulta de genética con resultados genéticos 2013 - 2016. Calcularon la prevalencia de mutaciones P/LP fundadoras BRCA, no fundadoras *BRCA* y en otros genes no BRCA. Fundadoras son: *BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 5382insC o *BRCA2* 6174delT)	US	Evaluar la prevalencia de mutaciones distintas de las mutaciones fundadoras de *BRCA1* / 2 entre pacientes con AJ sometidos a evaluación genética.	732 px judios Ashkenazi remitidos a consulta de genética con resultados genéticos 2013 - 2016. 668 mujeres 64 hombres 390 son px afectados (359 CaM 12 CaO)	11,3% (83/732) *BRCA1/2* 6,7% (49/732) *BRCA1* 4,6% (34/732) *BRCA2*	2,73% (20/732) en otros genes no-*BRCA* *BRCA1* 49/101 (48,5%) *BRCA2* 34/101 (33,7%) *CHEK2* 9/101 (8,91%) APC 3/101 (3%) FANCC 3/101 (3%) *RAD51D* 2/101 (2%) TP53 2/101 (2%) MSH6 1/101 (1%)	13,8% (101/732)	Px con AF CaM con mas mutaciones (n=82/540; 15,2%) vs sin AF CaM (n=19/192; 9,9%) Px con AF CaO con mas mutaciones (n=33/132; 25%) vs sin AF CaO (n=68/600; 11,33%)	*BRCA1* - *BRCA2* (multiples estudios genéticos, diferentes diseños, incluyendo paneles multigen en algunos casos)	Ascendiencia Ashkenazi con o sin AF
10	Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases	Grzymski JJ et al.	2020	Nature Medicine	Descriptivo para evaluar la eficiencia de la tamización poblacional para detectar portadores de tres condiciones HBOC, Lynch o hipercolesterolemia familiar (CDC conditions)	US	Calcular la prevalencia de mutaciones en población general de Nevada, para evaluar la eficiencia de la tamización poblacional para detectar portadores de tres condiciones HBOC, Lynch o hipercolesterolemia familiar (CDC conditions)	26,906 participantes del registro poblacional Nevada	0,7% (178/26 906) *BRCA1/2* 0,25% (68/26 906) *BRCA1* 0,41% (110/26 906) *BRCA2*	NA	NA	Solo de HBOC, la prevalencia de P/LP en BRCAs fue de 1:150 en población general de Nevada, US (178 de 26 906; 0,66%). -*BRCA1* (N=68) *BRCA2* (N = 110) -51% (91/178) no cumplian con ningun criterio de guías	BRCA-related HBOC (*BRCA1* and *BRCA2*), LS (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) and FH (APOB, LDLR and PCSK9).	Criterios NCCN 2019
11	Optimizing the identification of risk-relevant mutations by multigene panel testing in selected hereditary breast/ovarian cancer families	Coppa A et al.	2018	Cancer Medicine	Análisis de la prevalencia de mutaciones *BRCA1/2* en 367 probandos de familias con solo CaM (BC) y familias con CaM/ CaO (BOC). Del grupo *BRCA1/2* negativo, se seleccionaron 20 individuos de familias CaM/CaMO (17 familias CaM y 3 familias CaMO), para aplicar un panel de 41 genes).	Italia	Probar si una caracterización sistemática y multiparamétrica de mutaciones recién descubiertas podría mejorar la utilidad clínica de la secuenciación de panel multigénico.	367 probandos de familias: 266 BC 101 BOC	26,4% (97/367) *BRCA1/2* 16,9% (62/367) *BRCA1* 9,5% (35/367) *BRCA2*	NA	NA	36/266 de familias CaM con mutacion *BRCA* (13,5%) (*BRCA1* n=16; *BRCA2* n=20) 61/101 de familias con CaMO con mutacion *BRCA* (60,4%) (*BRCA1* n=46; *BRCA2* n=15) En 6/20 (30%) de familias *BRCA* negativas seleccionadas (17 familias CaM y 3 familias CaMO), con panel: *BRCA1* (n=2), *ATM* (n=2), *CHEK2* (n=1), RAD50 (n=1).	*BRCA1* - *BRCA2* (todos con secuenciacion y MLPA) Panel multigen de 41 genes en 20 de los negativos	Definidos por los autores

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
12	A universal genetic testing initiative for patients with high-grade, non-mucinous epithelial ovarian cancer and the implications for cancer treatment	Bednar EM et al.	2017	Ginecologic Oncology	Descripción de cohorte retrospectiva de mujeres con CaO seroso de alto grado (HGOC) >18 años atendidas por gineco-onco (2012 a 2015). Se incluyeron datos demográficos, clínicos (incluído el uso de la terapia iPARP) y resultados genéticos.	US	Describir una iniciativa de prueba genética universal para aumentar las tasas de consejeria genética y la prueba genetica a más de 80% para pacientes con HGOC en nuestra institución	1636 mujeres (con estudios genéticos 1214 mujeres)	17,9% (217/1214) *BRCA1/2* 7,7% (93/1214) *BRCA1* 10,2% (124/1214) *BRCA2*	NA	NA	Entre los pacientes BRCA-positivos, 167 tenían enfermedad recurrente o progresiva, y 56 de los que recibieron terapia con iPARP	*BRCA1* - *BRCA2* (el 60,3% con secuenciación completa con estudio de grandes INDELS; los demás como investigacion o multiples métodos)	Solo >18 años con HGOC
13	The transfer of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer to healthcare: What are the implications for the management of patients and families?	Eliade M et al.	2017	Oncotarget	Análisis de la frecuencia de mutacions P/LP en 583 pacientes franceses que cumplieron criterios para estudios BRCA. Incluyó afectados o no afectados (si no habia mas disponibilidad) sin estudios BRCA.	Francia	Estudiar 583 pacientes franceses que cumplen criterios para estudios geneticos con un panel de 25 genes de riesgo para HBOC. Determinar la accionabilidad clínica de las variantes encontradas en otros genes.	583 Pacientes	9% (51/583) *BRCA1/2*	6,0% (34/583) en 10 genes no-*BRCA* *CHEK2* n=12 (2%) *ATM* n=9 (1,5%) *PALB2* n=4 (0,6%) Otros (2 BARD1; 1 BRIP1 y 1 RAD50)	15% (85/583)	6 casos con mutaciones en genes de alto riesgo, no cumplian con criterios de sospecha diagnóstica (2 TP53,4 en genes MMR). Se encontraron 21 mutaciones en genes HBOC de riesgo moderado (ppal/ en familias con solo CaM):	Panel multigen de 25 genes y MLPA de *BRCA1* /2	Definidos por los autores
14	The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database	Okano M et al.	2021	Journal of Human Genetics	Descriptivo para análizar la prevalencia de mutaciones *BRCA* en una cohorte retrospectiva de pacientes registrados en una base de datos del Consorcio SCMOH de Japón, con estudios genéticos *BRCA* entre 1996 a 2017	Japón	Analizar la prevalencia de variantes patogénicas *BRCA1* / 2 en japoneses de la base de datos el consorcion SCMOH de Japón con estudios genéticos *BRCA* entre 1996 a 2017, con un enfoque en la edad.	2366 probandos/ px japoneses que se sometieron a pruebas genéticas *BRCA1/2*	20,2% (479/2366) *BRCA1/2* 11,2% (265/2366) *BRCA1* 9,0% (214/2366) *BRCA2*	NA	NA	Mayor número de mutaciones *BRCA1/2* se observó en pacientes con CMTN se menores de 40 años. CaM en portadores *BRCA1* tenían media de edad de dx de 43,6 años (menor que las negativas con media de edad de 48,8 años)	*BRCA1* - *BRCA2* (secuenciación y MLPA)	Definidos por los autores
15	Germline *BRCA* mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing	Sharma P et al.	2014	Breast Cancer Research and Treatment	Análisis descriptivo de la prevalencia de mutaciones *BRCA1/2* en px con CMTN de un registro prospectivo, sometidas a estudios *BRCA1/2*. Grupos: Significativo (SFH): 1 o mas AF con CaM <51y, o con CaO cualquier edad AF positivos (FH): AF con CaM o CaO a cualquier edad Limitada HF	US	Determinar la prevalencia de mutaciones *BRCA* en una cohorte de CMTN no seleccionada.	207 pacientes con CMTN entre 2011 y 2013, sin importar la edad del dx ni los AF. Caucásicos (81%), Afroamericanos (14%), Hispanos (2,4%), Ashkenazi (1%) SFH 76/207 (37%) FH 128/207 (62%) Overall Limited FH en el 16%	15,5% (32/207) *BRCA1/2* 11,1% (23/207) *BRCA1* 4,3% (9/207) *BRCA2*	NA	NA	Los CMTN <50 años tienen mas mutaciones *BRCA* (27,6%; 21/76) vs 11,4% (8/70) entre 51 a 60 años vs 4,9% (3/61) en mayores de 60 años. SFH 24/76 (31,6%) vs 6,1% sin SFH FH 27/128 (21,1%) vs 6,3% sin FH Todos cumplen NCCN 2013: SI (18,3%; 32/175) -Solo SFH no identifica al 25% de los portadores -Solo edad <50 años no identifica al 34% de los portadores	*BRCA1* - *BRCA2* (BRACAnalysis®; Myriad Genetic Laboratories, Inc.) MLPA BRCAs en 112/207 casos	NCCN 2013

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
16	Clinicopatho-logical characteristics of gene-positive breast cancer in the United Arab Emirates	Altinoz A et al.	2020	The Breast	Análisis de prevalencia de mutaciones en cohorte retrospectiva de px con CaM con estudios genéticos según guías NCCN, entre 2016 a 2018 en Emiratos Arabes.	Emiratos Arabes Unidos	Proporcionar datos sobre la predisposición de genes de susceptibilidad al cáncer de mama y su asociación con aspectos clínicos y patológicos en los Emiratos Arabes Unidos	309 pacientes con CaM con estudios genéticos, cumplen criterios NCCN.	10,0% (31/309) *BRCA1/2* 4,5% (14/309) *BRCA1* 5,5% (17/309) *BRCA2*	9,1% (28/309) en genes no-*BRCA* 5 (8,5%) *ATM* 5 (8,5%) *CHEK2* 3 (5,1%) *PALB2* 3 (5,1%) *RAD51C* 2 (3,4%) TP53 1 (1,7%) de cada uno (PTEN, STK11; BARD1; PMS2; MSH2; MSH6; BRIP1; NBN; PTCH1; MUTYH)	19,1% (59/309)	En el 80% de los *BRCA1/2+* se reporta AF (n=25) Sin diferencias con el estatus CMTN según gen	*BRCA1 - BRCA2* en algunos en 2016, posteriormente con panel multigen de 13 genes o panel multigen de 49 genes	NCCN (entre 2016 a 2018)
17	Prevalence and Spectrum of *BRCA* Germline Variants in Central Italian High Risk or Familial Breast/ Ovarian Cancer Patients: A Monocentric Study	Foglietta J et al.	2020	Genes	Análisis de la frecuencia y espectro de mutaciones *BRCA1/2* en una cohorte prospectiva de px >18 años, seleccionados (2010-2016; Perugia-Italia) según criterios de AIOM y métodos de evaluación del riesgo genético	Italia	Determinar la frecuencia y el espectro de la variante *BRCA* de la línea germinal general en individuos italianos sanos en riesgo o afectados por CaM o CaO mediante análisis genético de genes BRCAs.	363 individuo (351 fem; 12 masc) 263 con CaM 16 con otros tumores (10 CaO) 84 sin tumor	14,0% (51/363) *BRCA1/2* 7,7% (28/363) *BRCA1* 6,3% (23/363) *BRCA2*	NA	NA	13/50 (26%) portadores eran no afectados 38/50 (76%) px con CaM Los CMTN fueron mas frecuentes en los portadores de mutaciones *BRCA1/2* (36,4%). CMTN en pacientes *BRCA1/2* con VUS (16,0%) CMTN en *BRCA1/2* negativo (10,7%)	*BRCA1 - BRCA2* (secuenciación completa con MLPA)	Guías de la Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM; 2011).
18	BARD1 Pathogenic Variants are Associated with Triple-Negative Breast Cancer in a Spanish Hereditary Breast and Ovarian Cancer Cohort	Rofes P et al.	2021	Genes	Análisis de la prevalencia de mutacions en BARD1 en una cohorte prospectiva de px con sospecha clínica de SCMOH (n=4015), con panel multigen. Controles españoles, 194 individuos españoles libres de cáncer de la cohorte GCAT, evaluados con el mismo panel Controles registro poblacional 51 202 gnomAD	España	Investigar la prevalencia de variantes truncadas en BARD1 en una cohorte de pacientes con sospecha clínica de SCMOH.	4015 px con sospecha clínica de SCMOH del Instituto Catalán de Oncología (ICO) y Vall d'Hebron (HVH). 194 individuos sin cáncer españoles de cohorte GCAT . Controles registro poblacional 51 202 gnomAD	7,8% (315/4015) *BRCA1/2* 3,9% (157/4015) *BRCA1* 3,9% (158/4015) *BRCA2*	4,0% (161/4015) en genes no-*BRCA*	11,86% (476/4015) en genes de alta y moderada penetrancia.	0,45% (19/4015) solo con mutación en BARD1 vs en los controles de gnomAD fue del 0,12% y en 194 controles españoles 0%. Solo CaM n=2622 (270 mutaciones multigen; 13 solo BARD1) Solo CaO n=715 (93 mutaciones multigen; 3 solo BARD1) CaM/CaO n=608 (104 mutaciones multigen; 2 solo BARD1) Cualquiera de los anteriores + otros n=70 (9 mutaciones multigen; 0 solo BARD1) 10/680 CMTN son BARD1+; vs 6/2179 no-CMTN son BARD1.	Panel multigenico que incluye 122-135 genes de riesgo para CaH (BARD1) y MLPA de BARD1	Acogidos por la Unidad de Consejería Genética del Instituto Catalan de Oncología (ICO) del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
19	Multigene panel testing beyond *BRCA1*/2 in breast/ovarian cancer Spanish families and clinical actionability of findings	Bonache et al.	2018	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	Descripción de la prevalencia de mutaciones en una cohorte prospectiva de 192 familias españolas con sospecha de SCMOH, previamente negativas para *BRCA1*/2, con un panel multigen, entre enero 2013 y diciembre 2015.	España	Identificar variantes deletereas en genes de penetrancia alta y moderada de cáncer y describir su accionabilidad clínica, en una cohorte de familias españolas SCMOH *BRCA1*/2 negativas	192 casos índice no relacionados de familias españolas de alto riesgo de cáncer de mama	NA	8,3% (16/192) genes accionables 4 (2,1%) *PALB2* 3 (1,6%) *ATM* 2 (1,0%) *RAD51D* 2 (1,0%)TP53 2 (1,0%) APC 1 (0,5%) BRIP1 1 (0,5%) PTEN 1 (0,5%) PMS2	12,5% (24/192)	NA	Panel multigenico de 97 genes (34 genes de riesgo conocidos para SCMOH y 63 genes candidatos)	Acogidos por la Unidad de Cáncer Familiar del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona entre 2013 al 2015
20	Underdiagnosis of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Medicare Patients: Genetic Testing Criteria Miss the Mark	Yang S et al.	2018	Ann Surg Oncol	Análisis de cohorte retrospectiva de pacientes MEDICARE que se realizaron estudios genéticos por historia personal y familiar de CaM/CaO. Se comparó la prevalencia de quiénes cumplieron con criterios para estudios *BRCA* y quiénes no.	US	Investigar en una serie de pacientes sometidos a pruebas genéticas de SCMOH, la eficacia de los criterios de las pruebas genéticas para detectar los casos SCMOH	4196 pacientes únicos analizados, cohorte multiétnica 3549 (85%) cumplieron con criterios 647 (15%) no cumplieron	NA	NA	NA	4196 pacientes de Medicare: El 10,5% con criterios cumplidos con mutacion El 9% con mutación en el grupo que no cumple criterios Solo de los 19 genes recomendados por las Guías NCCN: Con criterios cumplidos el 8,4% tienen mutación Sin criterios cumplidos el 6,2% tienen mutación Solo *BRCA1*/2: Cumplieron criterios 3,2% No cumplen criterios 1,9%	Panel multigenico entre 40 a 80 genes	NCCN - MEDICARE

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
21	Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families	Cástera L et al.	2018	Genetics in Medicine	Análisis de 34 genes en una cohorte prospectiva de pacientes con sospecha de SCMOH. Simulación de la probabilidad de mutación en 571 individuos de la base French Exome Project.	Francia	Desarrollar un modelo que permita el cálculo de la probabilidad de que un caso o un control sea portador de una variante patologica para analizar la asociación con SCMOH de variantes detectadas en 34 genes entre pacientes franceses con sospecha de SCMOH.	Total analizados son 4409 pacientes con sospecha de SCMOH.	7,7% (340/4409) *BRCA1/2* 3,77% (166/4409) *BRCA1* 3,95% (174/4409) *BRCA2*	9,2% (405/4409) en otros genes no-*BRCA* MUTYH (98/4147; 2,36%) *CHEK2* (51/4374; 1,17%) *ATM* (46/4408; 1,04%) *PALB2* (37/4173; 0,89%) *RAD51C* (23/4309; 0,53%) TP53 (21/4180; 0,50%) BRIP1 (21/4408; 0,48%) Otros (108/4409; 2,45%)	16,9% (745/4409)	*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM* mutados se asociaron a menor edad de dx del CaM (41,8 - 42,2) vs 46,5 en no portadores. Familias con al menos 1 CaO (*BRCA1* con 6,7% ; *BRCA2* con 4,5% ; *RAD51C* con 1,3%) Familias solo CaO (*BRCA2* con 3,5%; *BRCA1* con 3%; *RAD51C* con 1,7%) Casos índice CMTN (*BRCA1* con 11%; *BRCA2* con 5%) Casos índice con CaM bilateral (*BRCA1* con 5,8%; *BRCA2* con 4,9%; *PALB2* con 1,8%; *CHEK2* con 1,4%; *ATM* con 1,11%) Familias con al menos 1 CaM hombre (*BRCA2* con 13%; *BRCA1* con 2,3%)	Panel multigen de 34 genes	Definidos por los autores
22	Mutational analysis of *RAD51C* and *RAD51D* genes in hereditary breast and ovarian cancer families from Murcia (southeastern Spain)	Sánchez-Bermúdez A I et al.	2018	European Journal of Medical Genetics	Descriptivo para determinar la prevalencia de mutaciones en *RAD51C* y *RAD51D* en pacientes *BRCA1/2* negativas, mediante secuenciacion y MLPA	España	Calcular la prevalencia de mutaciones en *RAD51C* y *RAD51D* en pacientes *BRCA1/2* negativas, mediante secuenciacion y MLPA	Se seleccionaron 141 y 77 familias para *RAD51C* y *RAD51D*, respectivamente, de una cohorte de 643 familias referidas para estudios en genes *BRCA* según SEOM. Las negativas se estudiaron para *RAD51C* y *RAD51D*.	16,5% (106/643) *BRCA1/2* 9,33% (60/643) *BRCA1* 7,15% (46/643) *BRCA2*	NA	NA	Prevalencia de *BRCA1/BRCA2* en 643 familias seleccionadas por criterios SEOM, del 16,4% (106/643) En 537 *BRCA1/2* negativos; 150 (28%) cumplian criterios para *RAD51C* o *RAD51D*: -*RAD51C* mutado en 1/141 (0,7%); siendo el 1,5% en 67 familias con Br/Ov Ca -*RAD51D* mutado en 1/77 (1,3%); siendo el 6,2% en 16 familias con Ov Ca	*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*	Recomendaciones de la Sociedad Española de oncología Médica (SEOM), y las definidas por los autores para *RAD51C* y *RAD51D*

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
23	v	Ndugga-Kabuye M et al.	2019	Familial Cancer journal	Análisis de base de datos de 50 000 individuos con resultados genéticos de 30 genes, para calcular la prevalencia de mutaciones germinales segun etnia.	US	Caracterizacion de la poblacion con mutacion, segun su etnia	43 136 pacientes de grupos europeo, hispano, africano e islas asiaticas/ pacificas de US No afectados 36 684 31 920 Europeos; 1700 Hispanos, 462 Africanos 2602 islas Asia/ Pacific Afectados 6452: 5822 Europeos; 267 Hispanos, 128 Africanos 235 islas Asia/ Pacific	NA	NA	No afectados 36 684 -Europeos mutaciones en 3606/31 920 (11,3%). -Hispanos mutaciones en 145/1700 (8,53%). -Africanos mutaciones en 25/462 (5,41%). -islas Asia/Pacific mutaciones en 182/2602 (7%). Afectados 6452: -Europeos mutaciones en 812/5822 (14%). -Hispanos mutaciones en 36/267 (13,5%). -Africanos mutaciones en 10/128 (7,8%) solo HBOC/LS. -islas Asia/Pacific mutaciones en 36/235 (15,3%).	No afectados 36 684 -Europeos HBOC/LS n=1196 (3,7%) y otros genes n=2410 (7,6%) -Hispanos HBOC/LS n=59 (3,5%) y otros genes n=86 (5,1%) -Africanos HBOC/LS n=14 (3%) y otros genes n=11 (2,4%) -islas Asia/Pacific HBOC/LS n=70 (2,7%) y otros genes n=112 (4,3%) Afectados 6452: -Europeos HBOC/LS n=251 (4,3%) y otros genes n=561 (9,6%) -Hispanos HBOC/LS n=17 (6,4%) y otros genes n=19 (7,1%) -Africanos mutaciones en 10/128 (7,8%) solo HBOC/ LS. -islas Asia/Pacific HBOC/LS n=21 (8,9%) y otros genes n=15 (6,4%)	Panel multigen de 30 genes (Color Genomics)	Ningun criterio; solo mayores de 18 años. Informacion reportada por el paciente, no por su médico.
24	Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families	Li J et al.	2016	Journal Medical Genetics	Análisis genético en 17 genes de riesgo, en cohorte de pacientes con CaM familiar, *BRCA1*/2 negativos. Cohorte kConFab, Australia.	Australia	Evaluar la incidencia de mutaciones patogenicas en genes no BRCA, en pacientes con riesgo de cancer de mama u ovario y *BRCA1*/2 negativo	660 pacientes con CaM familiar y *BRCA1*/2 negativo	NA	6,8% (45/660) en 7 genes (TP53, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, CDH1, PTEN y STK11)	NA	Otras alteraciones potencialmente patogénicas se encontraron en 31/660 (4,7%) en otros 8 genes (BARD1, BRIP1, MRE11, NBN, RAD50, *RAD51C*, *RAD51D* y CDK4).	Panel Multigen con 17 genes diferentes a BRCAs:	Definidos por los autores

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
25	Deleterious *BRCA1/2* mutations in an urban population of Black women	Lynce F et al.	2015	Breast Cancer Research and Treatment	Estudio retrospectivo de prevalencia de mutaciones *BRCA1/2* en mujeres de raza negra que fueron a consejería genética para SCMOH (entre 2006 y 2012) en 2 hospitales de Washigton.	US	Determinar la prevalencia de mutaciones *BRCA1/2*. Determinar predictores de mutación germinal.	149 de 211 Mujeres de raza negra (autoidentficadas) que asistieron a consejería genética y se realizaron estudios germinales. 120 CaM 6 CaO 23 no afectadas	13,4% (20/149) *BRCA1/2* 7,4% (11/149) *BRCA1* 6,0% (9/149) *BRCA2*	NA	NA	La edad de diagnóstico antes de los 40 años, la historia familiar significativa (al menos un AF en primer o segundo grado con CaM <50y o CaO cualquier edad) y el subtipo triple negativo, fueron los principales predictores de mutación germinal.	*BRCA1 - BRCA2* (Myriad Genetics)	Raza negra autoreportada
26	Screening for germline mutations in breast/ ovarian cancer susceptibility genes in high-risk families in Israel	Yablonski-Peretz T et al.	2016	Breast Cancer Research and Treatment	Evaluar la utilidad clínica del estudio germinal en 34 genes de riesgo para CaM/CaO en familias de alto riesgo en Israel (multicéntrico, entre 2012 al 2015).	Israel	Definir el espectro de mutaciones germinales en genes de susceptibilidad para CaM/Ov en cohorte de individuos israelíes de alto riesgo de ascendencia étnica diversa.	282 participantes 240 mujeres 42 hombres 180 con CaM/Ov 76 otros Ca 26 no afectados	6,7% (19/282) *BRCA1/2* 3,5% (10/282) *BRCA1* 3,2% (9/282) *BRCA2*	5,0% (14/282) Otros genes *RAD51C* (1/282; 0,4%) *CHEK2* (1/282; 0,4%) *ATM* (3/282; 1,1%) Otros (9/282; 3,2%)	12% (33/282)	5/149 (3,4%) judíos Ashkenazi eran portadores de mutaciones no fundadoras.	Panel multigen de 34 genes (Invitae)	De alto riesgo no especificados
27	The role of targeted *BRCA1/BRCA2* mutation analysis in hereditary breast/ovarian cancer families of Portuguese ancestry	Peixoto A et al.	2015	Clinical Genetics	Descriptivo de la frecuencia y el espectro de mutaciones germinales en *BRCA1/2* en 1050 familias portuguesas con sospecha de SCMOH.	Portugal	Describir el análisis de mutaciones germinales en *BRCA1/2* en 1050 familias con sospecha de SCMOH. Caracterizar el espectro de mutaciones BRCAs, las mutaciones fundadoras y la mejor estrategia de pruebas moleculares en población portuguesa.	1050 familias portuguesas -524 familias SCMOH o BRCAPRO >10% para tamización de *BRCA1/2*, seguido de secuenciación o MLPA -526 familias SCMOH con BRCAPRO <10% para solo análisis de mutaciones específicas frecuentes (observadas en el grupo de 524 familias)	21,4% (112/524) *BRCA1/2** 9,3 % (49/524) *BRCA1* 13,3 % (70/524) *BRCA2* *No incluye 7 detectadas en el grupo de 526 familias para mutaciones especificas. Los datos por cada gen si incluye estos 7 portadores adicionales.	NA	NA	NA	*BRCA1 - BRCA2* (diferentes métodos de tamización en *BRCA1/2*, seguido de secuenciación o MLPA; o solo estudio de mutaciones especificas recurrentes en *BRCA1/2*)	Definidos por los autores

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
28	Prevalence of *BRCA1* mutations among 403 women with triple- negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study	Fostira F et al.	2012	Breast Cancer Research and Treatment	Descriptivo retrospectivo de la prevalencia de mutaciones *BRCA1* en 403 mujeres con CMTN no seleccionadas por AF ni edad.	Grecia	Definir la prevalencia de mutaciones *BRCA1* en 403 mujeres con CMTN no seleccionadas por AF ni edad, para evaluar el criterio de CMTN en la tamización de CaM hereditario	403 mujeres griegas con CMTN no seleccionadas por AF ni edad	16,1% (65/403) *BRCA1*	NA	NA	CMTN: Menor 50 años 27% (56/208) Menor 40 años 36 % (38/106) Con AF CaM/Ov 48 % (50/105) Histología medular 53% (10/19) De los 65 portadores el 23% (n=15) no tenían AF CaM/Ov 2,7% (3/112) CMTN mayores de 60 años con mutación *BRCA1*	*BRCA1* - *BRCA2*	Solo CMTN
29	Retesting of women who are negative for a *BRCA1* and *BRCA2* mutation using a 20-gene panel	Lerner-Ellis J et al.	2020	Journal Medical Genetics	Descriptivo sobre la prevalencia de mutaciones germinales de riesgo en genes no-*BRCA1*/2 en px CaM/CaO y no afectados *BRCA1*/2 negativas	Canada	Evaluar el valor de hacer retest en otros genes no *BRCA* en individuos que cumplen criterios y fueron *BRCA1*/2 negativos	110 mujeres *BRCA1*/2 negativas 93 afectadas 17 no afectadas	NA	5,5 % (6/110) Otros genes *RAD51C* (1,8%; 2/110) BRIP1 (0,9%; 1/110) *PALB2* (0,9%; 1/110) PMS2 (0,9%; 1/110) PTEN (0,9%; 1/110)	NA	Todas las 6 mutaciones se encontraron en mujeres afectadas con cáncer (6/93; 6,5%). CaM 4,9% (4/82) vs CaO 22,2% (2/9). Ninguna en las mujeres no afectadas. 40% con resultados de VUS	Panel multigen de 20 genes	Guía para remitir pacientes con historia familiar de cáncer - Ministerio de Salud de Ontario (Ontario Ministry of Health and Long Term Care; MOHLTC)

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
30	Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan	Arai M et al	2018	Journal of Human Genetics	Descriptivo basado en registro nacional de Japón de SCMOH, establecido por el consorcio SCMOH Japonés	Japón	Analizar la prevalencia de variantes *BRCA1*/2 en 830 japoneses a los cuales les realizaron estudios genéticos y su pedigrees.	817 pedigrees que no tenían aun resultados genéticos (13 excluidos porque ya se conocia su mutación)	19,6% (160/817) *BRCA1*/2 10,3% (84/817) *BRCA1* 9,3% (76/817) *BRCA2*	NA	NA	*BRCA1*/2 mutado se encontró en el 19,7% de los casos (161/817). VUS en genes *BRCA* se encotnraron en el 6,5%. AF (1 y 2 grado; CaM <50y; CaO any age) -BrCa <50y en px sin AF (16,8%), con AF CaM (32,4%), con AF CaO (44,3%), con AF CaM/CaO (63%), sin ANY AF CaM/CaO (9,8%), con AF 3 grado only (5,9%) -BrCa >50y en px sin AF (3,4%), con AF CaM (15,5%), con AF CaO (25%), con AF CaM/CaO (12,5%). sin ANY AF CaM/CaO (0%), con AF 3 grado only (0%) -OvCa px sin AF (0%), con AF CaM (100%), con AF CaO (50%), sin ANY AF CaM/CaO (20%), con AF 3 grado only (0%) -BrCa y OvCa en px sin AF (100%), con AF CaM (50%), con AF CaO (100%), sin ANY AF CaM/CaO (16,7%) -Male BrCa (0%) -Unaffected sin AF (0%), con AF CaM (7,4%), con AF CaO (15%), con AF CaM/CaO (0%), sin ANY AF CaM/CaO (25%), con AF 3 grado only (5,9%)	*BRCA1* - *BRCA2* (secuenciación y MLPA)	Definidos por los autores

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
31	Mutation detection rates associated with specific selection criteria for *BRCA1*/2 testing in 1854 high-risk families: A monocentric Italian study	Azollini J et al	2016	European Journal of Internal Medicine	Descriptivo de la tasa de mutaciones en genes *BRCA* en una cohorte de familias de BrCa OvCa.	Italia	Evaluar las tasas de mutación asociadas a características clínicas específicas, comparando la prevalencia de mutaciones y estimando el valor predictivo de cada criterio de selección único.	Casos índice de 1854 familias: 1775 mujeres (1478 CaM; 166 CaO; 131 CaM/CaO) 79 hombres con CaM	29,2% (541/1854) *BRCA1*/2 18,9% (350/1854) *BRCA1* 10,3% (191/1854) *BRCA2*	NA	NA	Grupo tamizado (42%; 158/377); 101 en *BRCA1* y 57 en *BRCA2*. Grupo full secuencia (24,3%; 359/1477); 232 en *BRCA1* y 125 en *BRCA2* MLPA (2,3%; 26/1125); 17 en *BRCA1* y 9 en *BRCA2*. - Familias OvCa mas mutaciones (46,6%), y BrCa/OvCa (56%); vs en familias solo BrCa (20%). Aún sin AF se obtuvo en casos BrCa/OvCa un 43,3% y OvCa <46y un 26,7% -Mayor mutaciones en familias con CMTN antes de los 43y. -OvCa solo en familias fue el mejor predictor de mutaciones (rango 32%-80%) -Mas bajos: Solo BrCa <36y (8%) ; o AF 3 o mas a cualquier edad (7,2%)	*BRCA1* - *BRCA2* (en 377 tamización seguido de secuenciacion; en 1477 secuenciación completa; en 1125 MLPA)	Definidos por los autores
32	A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia	Cock-Rada AM et al.	2018	Familial Cancer journal	Descriptivo de frecuencia y tipo de mutaciones germinales en genes SCMOH en pacientes colombianas en un centro de referencia de Medellín.	Colombia	Describir la frecuencia y tipo de mutaciones germinales en genes SCMOH en pacientes colombianas en un centro de referencia de Medellín.	85 mujeres colombianas de alto riesgo	17,6% (15/85) *BRCA1*/2 8,2% (7/85) *BRCA1* 9,4% (8/85) *BRCA2*	4,7% (4/85) Otros genes 1 en cada uno de los siguientes (*PALB2*, *ATM*, MSH2, PMS2)	22,4% (19/85)	Px con *BRCA1* mutadoeran todas CMTN (media edad de 31 años) Px con *BRCA2* con mayor proporción de CaM rh+ (media de edad 38,5 años) VUS se reportó en el 35%	Panel multigen de 25 genes (Myriad)	NCCN 2015

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
33	Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach	Oliver J et al.	2019	Frontiers in Oncology	Descriptivo de resultados genéticos de pacientes que cumple criterios de SCMOH de 11 instituciones de salud de Argentina, Colombia, Guatemala, Mexico y Peru.	Latino-América (Argentina, Colombia, Guatemala, Mexico)	Describir los resultados de la primera fase del estudio genómico del SCMOH obtenidos con el establecimiento de Consorcio SCMOH-LACAM con 5 países	222 individuos con resultados NGS Argentina 57 Mexico 68 Guatemala 19 Colombia 78	10,8% (24/222) *BRCA1/2* 4,5% (10/222) *BRCA1* 6,3% (14/222) *BRCA2*	6,3% (14/222) Otros genes *Solo genes de Lynch, *ATM* y *PALB2* (6/222; 2,7%)	17,1% (38/222)	Solo *BRCA1/2* son el 11% (24/222); y el 61,5% de todas las mutaciones (24/39). *BRCA2* mutado es mas frecuente en LATAM. Argentina 10/57 (17,5%). Solo BRCAs 14,0% México 12/68 (17,6%). Solo BRCAs 11,8% Guatemala 3/19 (15,8%). Solo BRCAs 10,5% Colombia 13/78 (16,7%). Solo BRCAs 7,7% En Colombia las mutaciones en otros genes fue la más alta (8/14; 57,1%). Un colombiano tiene 2. VUS 41% (90/222) en general.	Panel multigen de 143 genes	NCCN 2018
34	Breast Cancer Survival of *BRCA1/BRCA2* Mutation Carriers in a Hospital-Based Cohort of Young Women	Marjanka K et al.	2017	Journal of the National Cancer Institute	Estudio de cohorte multicéntrico de pacientes con CaM <50 años en 10 hospitales holandeses (1970-2003)	Holanda	Investigar el pronóstico y la supervivencia a largo plazo en pacientes jóvenes con cáncer de mama con una mutación de la línea germinal *BRCA1* o *BRCA2* en comparación con no portadoras	6478 pacientes con CaM <50 años	4,4% (285/6478) *BRCA1/2* 3,2% (210/6478) *BRCA1* 1,2% (75/6478) *BRCA2*	NA	NA	Edad media de diagnóstico menor en *BRCA1+* (39 años) versus *BRCA2+* (42 años) Los *BRCA1+* con más frecuencia grado 3, CMTN y medulares; y menos frecuente lobulillares. Los *BRCA2+* con más proporción de gg+	*BRCA1 - BRCA2* (solo 92 mutaciones prevalentes en países bajos).	Mujeres CaM <50 años primario no seleccionadas por AF
35	Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7051 Japanese patients and 11 241 controls	Momozawa Y et al	2018	Nature Communi-cations	Estudio de casos y controles de asociación de variantes en 11 genes de CaM hereditario en px afectadas no seleccionadas y 11 241 controles femeninos japonesas	Japón	Estimar la contribución de variantes patogénicas germinales de 11 genes de riesgo para CaM en población japonesa	7051 mujeres con CaM no seleccionadas 11 241 controles mujeres 53 hombres con CaM	CaM: 4,2% (293/7051) *BRCA1/2* 1,45% (102/7051) *BRCA1* 2,71% (191/7051) *BRCA2* Controles poblacionales: 0,21% (24/11 241) *BRCA1/2* 0,04% (5/11 241) *BRCA1* 0,17% (19/11 241) *BRCA2*	1,6% (111/7051) Otros genes *PALB2* (28; 0,40%) *CHEK2* (26; 0,37%) *ATM* (22; 0,31%) TP53 (16; 0,23%) PTEN (11; 0,16%) NF1 (8; 0,11%) CDH1 (2; 0,03%) NBN (1; 0,01%) 0,4% (43/11241) controles poblacionales	5,73% (404/7051) CaM *3 dobles heterocigotos 0,6% (67/11241) controles poblacionales	En CaM <40y el 15% (76/506) con mutación y baja en edades mas avanzadas. En CaM <50y es 8,43% (187/2217) Edad de dx en no portadores 56,1y versus 36,6 y en PTEN, 50,9 y en *BRCA1*, y 51y en *BRCA2*. El 24,5% (13/53) hombres con CaM con mutación germinal	Panel multigen en 11 genes (NGS)	Casos de CaM no seleccionados

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
36	Prevalence of *BRCA* Mutations Among Women with TripleNegative Breast Cancer (CMTN) in a Genetic Counseling Cohort	Greenup R el al.	2013	Ann Surg Oncol	Estudio retrospectivo de pacientes con CMTN atendidas en dos Clínicas de Cáncer Hereditario (2000-2012), para determinar el estatus de mutación BRCA	US	Determinar la prevalencia de *BRCA1*/2 mutado en CMTN por raza y edad	450 pacientes con CMTN y resultados genéticos	30,7% (138/450) *BRCA1*/2 24% (106/450) *BRCA1* 7,1% (32/450) *BRCA2*	NA	31% (139/450)	*BRCA1*/2 mutado por raza/etnia: Caucasico 33% (106/318) AA 21% (17/83) Asia 29% (6/21) Hispanos 20% (1/5) Ashkenazi 50% (4/8) CMTN <40y (44%; 64/146), versus entre 40-59y (26,4%; 70/265) versus entre 60->70y (13,2%; 5/38)	*BRCA1* - *BRCA2* (métodos no especificados)	Pacientes con CMTN no seleccionados
37	Prevalence of pathogenic *BRCA1*/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history	Engel C et al	2018	BMC Cancer	Estudio retrospectivo de pacientes con 802 px con CMTN registradas en bases de datos de 15 hospitales del consorcio Aleman (GC-HBOC o en GeparSixto) (1999-2012) para calcular la prevalencia de *BRCA1*/2 mutado	Alemania	Determinar la prevalencia de mutaciones *BRCA* en CMTN unilateral sin AF, según la edad de diagnóstico	802 pacientes con CMTN	15,8% (127/802) *BRCA1*/2 14,7% (118/802) *BRCA1* 1,1% (9/802) *BRCA2*	NA	NA	Media de edad de dx en *BRCA1* fue 34,1 años versus 47,2 años en *BRCA2* CMTN <30y con 33% (28/85) *BRCA1*/2 mutado versus 6,9% (4/58) entre 60 a 69y. CMTN <60y (123/790; 15,6%)	*BRCA1* - *BRCA2* (NGS, o tamización seguido de secuenciación; complentario MLPA)	Pacientes con CMTN unilateral sin AF de CaM ni CaO

Tabla suplementaria 1. Tabla de evidencia de los 41 artículos seleccionados con la extracción de los datos de prevalencias de mutaciones germinales

N°	TÍTULO	PRIMER AUTOR	AÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO / METODOLOGÍA	PAÍS	OBJETIVO PRIMARIO	N (MUESTRA)	PREVALENCIA *BRCA1* Y *BRCA2*	PREVALENCIA OTROS GENES	PREVALENCIA MUTACIONES TOTAL	POR FENOTIPO O CRITERIOS	ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO	CRITERIOS
38	Prevalence of *BRCA1*/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer	Kast K et al	2016	Cancer Genetics	Estudio descriptivo retrospectivo de familias con CaM/ CaO del consorcio Aleman (GC-HBOC) con resultado de mutaciones *BRCA1*/2 para evaluar la importancia de los AF	Alemania	Caracterizar la prevalencia de mutaciones patogénicas germinales en *BRCA1*/2 en familias antecedentes de CaM/CaO	21 401 familias de alto riesgo según criterios del consorcio Aleman (GC-HBOC)	24,1% (5164/21401) *BRCA1*/2 15,9% (3398/21401) *BRCA1* 8,3% (1766/21401) *BRCA2*	NA	NA	-Familias con al menos 2 CaO (41,9%) o un CaM y un CaO (41,6%), con mayores tasas de mutación. -En familias con un CaM hombre y una mujer afectada con CaM o CaO (35,8%). -Mujer con CaM y CaO <50y (49%) -CaM <36y sin AF (13,7%) CaO mas asociado a *BRCA1*; y CaM hombres mas asociado a *BRCA2*	*BRCA1* - *BRCA2* (NGS, o tamización seguido de secuenciación; complentario MLPA)	Consorcio Alemán de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (GC-HBOC) para estudios germinales (1996-2014)
39	Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in patients with triple-negative breast cancer	Wong-Brown et al	2015	Breast Cancer Research and Treatment	Descriptivo de cohorte retrospectiva de pacientes con CMTN del Banco de tejidos de CaM de Australia (ABCTB) y la Universidad Médica Pomeranian de Polonia	Australia Polonia	Definir la prevalencia de mutaciones germinales *BRCA1*/2 en CMTN no seleccionados de Australia y Polonia	439 CMTN de Australia 335 CMTN de Polonia	Australia: 9,3% (41/439) *BRCA1*/2 5,9% (26/439) *BRCA1* 3,4% (15/439) *BRCA2* Polonia: 9,9% (33/335) *BRCA1*/2 5,4% (18/335) *BRCA1* 4,5% (15/335) *BRCA2*	NA	NA	La mayoría de CMTN con mutación *BRCA1*/2 se encontraron en <60y. Por edad y AF: -Con AF CaM/CaO <40 y (17,1 %); 40-60 y (22 %); >60 y (2,4 %) -Sin AF: <40 y (4,9 %); 40-60 y (36,6 %); >60 y (17,1 %)	*BRCA1* - *BRCA2* (NGS)	Pacientes con CMTN

Revista Colombiana de Cancerología

Enero / 2023 Rev Colomb Cancerol. 2023;27(Supl.1):42-51

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento sistémico para el cáncer de mama HER2 positivo avanzado. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Systemic treatment for advanced HER2 positive breast cancer. Review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Juanita Martínez-Villacrés[1], Ángela M. Luna-Meza[2], Diego F. Ballén[2], Raúl Suarez-Rodríguez[1], Anderson Saenz-Ladino[1], Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo[3], Fernando Contreras-Mejía[3], Carlos Lehmann-Mosquera[4], Javier Ángel-Aristizábal[4], Ricardo Brugés-Maya[3], Luis Guzman-AbiSaab[4], Ximena Briceño-Morales[4], Eduardo Rojas[3], Mauricio García-Mora[4], Iván Mariño-Lozano[4], Sandra E. Diaz-Casas[4]

[1] *Especialista en entrenamiento en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[2] *Especialista en entrenamiento en Oncología Clínica, Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[3] *Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[4] *Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

Autora para correspondencia: *Sandra E. Díaz Casas* ***Correo electrónico:*** *sdiaz@cancer.gov.co*

Fecha de sometimiento: 04/03/2022
Fecha de aceptación: 06/06/2022
Disponible en internet: 1/02/2023

https://doi.org/10.35509/01239015.868

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasm and the one with the highest mortality in women worldwide. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is overexpressed in approximately 20% of breast cancer patients and is associated with an increased risk of tumor recurrence and mortality. Before the development of monoclonal antibodies directed against HER2, HER2-positive breast cancer was associated with a poor prognosis. The use of anti-HER2 targeted therapies has significantly improved overall survival rates both in the adjuvant setting and in metastatic disease. In recent years, new drugs have emerged that block this signaling pathway, which has made it possible to establish several lines of treatment with anti-HER2 therapy in patients with metastatic disease. For this reason, the clinical oncology/breast and soft tissue functional units made the decision to conduct a review of the available scientific evidence as of October 2021 to establish recommendations for the therapeutic approach to patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the National Cancer Institute (INC).

Keywords: Breast neoplasm, neoplasm metastasis, tyrosine kinase-type cell surface receptor HER2, trastuzumab, immunoconjugates

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y de mayor mortalidad en las mujeres en todo el mundo. El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se sobreexpresa en aproximadamente el 20% de las pacientes con cáncer de mama y se asocia a mayor riesgo de recidiva tumoral y mortalidad. Antes del desarrollo de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2, el cáncer de mama HER2 positivo estaba asociado con un pronóstico desfavorable. El uso de las terapias dirigidas anti HER2 ha mejorado significativamente las tasas de supervivencia global tanto en el escenario adyuvante como en la enfermedad metastásica. En los últimos años han surgido nuevos medicamentos que bloquean esta vía de señalización, lo cual ha permitido establecer varias líneas de tratamiento con terapia anti HER2 en las pacientes con enfermedad metastásica. Por esta razón, las unidades funcionales de Oncología Clínica/Seno y Tejidos Blandos tomaron la decisión de realizar una revisión de la evidencia científica disponible a octubre de 2021, para establecer las recomendaciones en el abordaje terapéutico de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Palabras clave: cáncer de mama, metástasis de la neoplasia, receptor HER2 de superficie celular tipo tirosina quinasa, trastuzumab, conjugado anticuerpo-fármaco

Introducción

Para el año 2020, de acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN, el cáncer de mama es el de mayor incidencia en mujeres, con más de 2 millones de casos (15 509 en Colombia) y es la principal causa de mortalidad, con 684 996 fallecimientos (4411 en Colombia) (1).

En el mundo, aproximadamente entre el 6% y el 10% de todos los tumores malignos de la mama recién diagnosticados se encuentran en etapa metastásica, y el 30% de las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano desarrollarán enfermedad metastásica a distancia (2). La base de datos de la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), registra que el 16,9% de pacientes con cáncer de mama ingresan con enfermedad metastásica de novo (3).

A pesar de una supervivencia global a 5 años de 89,2% para estadios tempranos, la mortalidad global por cáncer de mama sigue siendo muy elevada, con una SG en el escenario avanzado metastásico que se reduce hasta un 49% a 5 años con tratamiento (4). A nivel global, se han realizado esfuerzos por desarrollar guías y establecer consensos para el manejo del cáncer de mama avanzado (CMA), el cual comprende tanto estadios localmente avanzados inoperables como el escenario metastásico (5).

El cáncer de mama HER2 positivo representa entre el 15 y 20%, se asocia a mayor agresividad biológica y menores tasas de supervivencia global en la era previa a la terapia dirigida, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 4,6 meses y global de 20,3 meses (2,6).

Un nivel alto de expresión de HER2, medido por inmunohistoquímica o hibridación in situ, es un factor predictor de sensibilidad a terapia dirigida con agentes anti HER2 (7). Las terapias dirigidas contra el receptor HER2 han cambiado el pronóstico de la enfermedad, mejorando las tasas de supervivencia global, por lo que se deben utilizar en todos los pacientes con CMA HER2 positivo (8). En los pacientes que progresen con una terapia anti HER2 combinada con un agente citotóxico o endocrino, se recomienda continuar el bloqueo anti HER2 con las líneas siguientes disponibles, siempre y cuando no se presenten efectos secundarios o existan contraindicaciones para su uso (9).

El primer medicamento dirigido para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo fue el trastuzumab; este anticuerpo monoclonal se une al dominio extracelular IV del HER2 impidiendo su activación; su eficacia también está relacionada con el bloqueo de vías de señalización intracelular, aumento de la degradación del HER2 y la activación de una respuesta inmune a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (10). Sin embargo, la monoterapia con trastuzumab tiene baja eficacia en enfermedad metastásica, pero su combinación con quimioterapia basada en taxanos y bloqueo dual de HER2 con pertuzumab ha demostrado mejoría en los desenlaces oncológicos y es considerado actualmente el estándar de tratamiento en primera línea para enfermedad metastásica (2,10).

En los últimos años, la incorporación de otras terapias anti HER2, como pertuzumab, inhibidores de tirosina-quinasa (ITKs) y conjugados anticuerpo-fármaco han logrado mejoría en los desenlaces oncológicos (9).

Sin embargo, la secuencia óptima de las terapias dirigidas anti HER2 se desconoce en la actualidad y la conducta terapéutica depende de los tratamientos administrados previamente, el intervalo libre de recaída de la enfermedad, la respuesta clínica obtenida con las terapias anteriores, la carga tumoral, las comorbilidades del paciente, los eventos adversos, las preferencias del paciente y la disponibilidad de los medicamentos (5,6), teniendo en cuenta que algunos de ellos son de acceso limitado en muchos países de Latinoamérica, lo que hace necesario establecer protocolos con los fármacos que se encuentran disponibles y con aprobación del Invima, en nuestro país.

Objetivos

- Definir las líneas de tratamiento a utilizar en las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo atendidas en el INC.
- Revisar la evidencia científica disponible a octubre de 2021, relacionada con el manejo sistémico del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Justificación

- Un alto porcentaje de las pacientes con cáncer de mama, que ingresan a la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología, se presentan con enfermedad metastásica de novo (16,9%) (3).
- 30% de las pacientes con cáncer de mama temprano desarrollaran enfermedad metastásica y de estas, el 20% tendrá sobreexpresión del HER2 (2).
- El conocimiento de la biología molecular, y los mecanismos de resistencia a las terapias anti HER2, han permitido el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo en distintas líneas de tratamiento.
- Los ensayos clínicos aleatorizados con la terapia anti HER2 han impactado significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de las pacientes con cáncer de mama metastásico.

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes, como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado con términos del Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, para “Her 2”, “Breast cancer”, “metastasic”, “advanced breast cancer”, con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores boleanos. Se eligieron los ensayos clínicos aleatorizados publicados en idioma inglés desde el primer registro hasta octubre de 2021, que evaluarán el tratamiento para el cáncer de mama avanzado HER2 positivo. La búsqueda fue realizada por los dos especialistas en entrenamiento asignados para la revisión de los artículos por título y resumen (JMV, AML). Posteriormente, se realizó una presentación oral de los ensayos clínicos, previa supervisión por dos de los docentes del servicio. Esta presentación incluyó una revisión académica de los puntos más importantes de cada ensayo clínico seleccionado, donde participaron los docentes y especialistas en entrenamiento de las Unidades funcionales de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica, se discutieron los puntos de discrepancia y se estableció el abordaje terapéutico con relación a las líneas de tratamiento para el manejo de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

Resumen de la evidencia disponible (Tabla 1)

Combinación de trastuzumab, pertuzumab y taxanos

La combinación de trastuzumab y pertuzumab en asociación con docetaxel es el estándar de tratamiento en primera línea para CMA HER2 positivo (5). La aprobación de este esquema de tratamiento se basa en los resultados del estudio CLEOPATRA (pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer), un estudio fase III, que incluyó 808 pacientes y comprobó la eficacia de adicionar pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el escenario metastásico o localmente avanzado no resecable (11). Las pacientes podían haber recibido trastuzumab en el escenario neoadyuvante o adyuvante si esta terapia había sido terminada al menos 12 meses antes de la detección de la recaída. El desenlace primario del estudio era la supervivencia libre de progresión (SLP) que fue mayor en el grupo que recibió pertuzumab frente al placebo (SLP 18,7 meses vs 12,4 meses), con mayores tasas de respuesta global, 80,2% vs. 69,3% y un impacto significativo en la supervivencia global (SG) de 57,1 meses en el grupo de pertuzumab frente a 40,8 meses en el grupo de placebo (HR=0,69; $IC_{95\%}$ 0,58 – 0,82; p<0,001). Los eventos adversos más comunes fueron diarrea, rash y cefalea.

Los resultados en el seguimiento a 8 años mostraron que el 37% de pacientes incluidos se encontraban vivos y 16% libres de progresión de la enfermedad en el grupo de pertuzumab (12). Esta terapia está aprobada por el INVIMA desde el año 2014.

El bloqueo dual combinado con otros taxanos fue explorado en el estudio PERUSE (Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer) (13), un estudio abierto fase IIIb, que incluyó 1436 pacientes, con desenlace primario centrado en la seguridad y tolerancia de acuerdo con el taxano empleado, el cuál era escogido a criterio del investigador (docetaxel 54%, paclitaxel 41% o nabpaclitaxel 5%). Los resultados muestran que el uso de docetaxel aumenta la frecuencia de neutropenia febril frente

a paclitaxel o nabpaclitaxel, mientras que el uso de paclitaxel y nabpaclitaxel generan con mayor frecuencia neuropatía periférica. En cuanto a la tasa de respuesta global (80%) y la SLP (20,6 meses) los resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio CLEOPATRA. La actualización del PERUSE confirma estos resultados con una mediana de SG de 65,3 meses sin diferencia entre el taxano empleado (14). Con base en estos resultados, se considera como una opción el uso de paclitaxel o nabpaclitaxel en combinación al bloqueo dual como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en recaída o metastásico de acuerdo con el perfil de seguridad y de eventos adversos para cada paciente.

Combinación de terapia anti HER2 y terapia hormonal

En el año 2009, el estudio TAnDEM (Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer) fue el primer estudio fase III que combinó un agente de terapia hormonal (anastrazol) con trastuzumab sin adicionar quimioterapia en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con expresión de receptores hormonales y HER2. En el análisis por intención a tratar se evidenció una mejoría de la SLP en el grupo de trastuzumab + anastrazol 4,8 meses vs 2,4 meses en el grupo de anastrazol monoterapia (HR=0,63; $IC_{95\%}$ 0,47-0,84). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG (15).

Posteriormente, en el año 2011, el estudio eLEctra (Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer) comparó la eficacia y seguridad de la combinación trastuzumab y letrozol vs letrozol monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo en primera línea de tratamiento. Se reportaron diferencias significativas en la mediana de tiempo a la progresión 14,1 meses vs 3,3 meses (HR=0,67; p=0,23) y en una tasa de beneficio clínico 65% vs 39% (OR 2,99; $IC_{95\%}$ 1,01-8,84) a favor del brazo terapia combinada (16).

Finalmente, en el 2018, el estudio PERTAIN (First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer) fase II, incluyó 129 pacientes con la combinación de trastuzumab y un inhibidor de aromatasa, con o sin pertuzumab, en el tratamiento de primera línea de pacientes con CMA HER2 positivo y receptores hormonales positivos. Inicialmente, las pacientes recibían inducción con docetaxel o paclitaxel por 18 a 24 semanas, según la decisión del investigador. La mediana de SLP fue 18,8 meses en el grupo de intervención que incluía pertuzumab frente a 15,8 meses en el grupo de trastuzumab (HR=0,65; $IC_{95\%}$ 0,48-0,89; p=0,007) (17). Concluyeron a partir de este estudio que la combinación de pertuzumab, trastuzumab y un inhibidor de aromatasa es un tratamiento efectivo en el tratamiento de las pacientes con este perfil biológico tumoral. En el 2021, se presentaron los resultados finales tras 6 años de seguimiento, en los cuales se mantenía el beneficio en SLP al adicionar pertuzumab a trastuzumab e inhibidor de aromatasa, con una SG similar (60 vs 57 meses, HR 1,1; $IC_{95\%}$ 0,7–1,5; p=0,8), con un mayor beneficio en el subgrupo que no recibió quimioterapia de inducción (18). Con base en este estudio, en la actualidad la combinación de trastuzumab, pertuzumab e inhibidor de aromatasa es la alternativa de tratamiento para las pacientes que por diferentes situaciones no son candidatas para recibir quimioterapia y cuya enfermedad tiene expresión de receptores hormonales.

Conjugados anticuerpo-fármaco

El estudio EMILIA (Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer) evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina (T-DM1) en comparación con lapatinib más capecitabine, para CMA HER2 positivo en segunda línea de tratamiento (19). Este ensayo Fase III incluyó 991 pacientes que habían progresado durante el tratamiento con trastuzumab y taxanos en el escenario metastásico o en un intervalo menor a 6 meses después de completar el tratamiento adyuvante. El T-DM1 demostró una mejora estadísticamente significativa para la SLP y SG. La mediana de SLP fue de 9,6 meses para TDM-1, en comparación con los 6,4 meses con el uso de lapatinib-capecitabine (HR=0,65; $IC_{95\%}$ 0,55–0,77; P<0,001). La tasa de respuesta global fue mayor en el grupo de T-DM1 (44%) frente a lapatinib-capecitabine (31%), con menos eventos adversos reportados grado 3 o mayores para trastuzumab emtansine, 41% vs. 57% respectivamente. En el último seguimiento publicado, la mediana de SG fue 29,9 meses en el grupo de T-DM1

vs 25,9 meses en el grupo de lapatinib-capecitabine (HR=0,75; $IC_{95\%}$ 0,64-0,88) (20). Los eventos adversos de grado ≥ 3 observados con mayor frecuencia con T-DM1 incluyeron trombocitopenia y aumento de las pruebas de función hepática. Es necesario resaltar que al inicio del estudio EMILIA, la terapia con pertuzumab en combinación con trastuzumab y taxano, no había sido aprobada para uso de primera línea en el escenario metastásico; por ello, pese a que el estudio no excluía a pacientes con uso previo de pertuzumab, esta población fue muy pequeña en el estudio. En Colombia, el TDM-1 se encuentra aprobado por el Invima para uso como monoterapia desde el año 2014.

El estudio fase III TH3RESA (Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer) evaluó el uso de T-DM1 vs tratamiento estándar de elección por médico tratante en 602 pacientes con CMA, previamente tratados con trastuzumab, lapatinib y taxanos, con progresión a 2 o más tratamientos anti HER2 (mediana de cuatro líneas de tratamiento previo). La mediana de SG fue significativamente mayor con T-DM1 (22,7 vs 15,8 meses, HR 0,68; $IC_{95\%}$ 0,54-0,85; p=0,0007) (21), con un perfil de seguridad similar al reportado en el estudio EMILIA. Basados en estos datos, el T-DM1 también se recomienda en el tratamiento de tercera línea de pacientes con CMA HER2 positivo, que han progresado previamente con la terapia anti HER2.

El trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) es un conjugado fármaco-anticuerpo que emplea un inhibidor de topoisomerasa I en combinación con el trastuzumab en una relación 8 a 1, evidenciando una alta actividad desde los estudios iniciales. El estudio DESTINY-Breast01 (Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer) fase II, un ensayo multicéntrico de un solo grupo publicado en el año 2020, incluyó 184 pacientes con CMA HER2 positivo que habían progresado a un tratamiento previo con T-DM1, los cuales tenían incluso una mediana de 6 líneas de tratamiento sistémico previo. Los resultados demostraron tasas de respuesta del 60,9% incluyendo 6% de pacientes con respuesta completa y una mediana de SLP de 16,4 meses (22). Su perfil de seguridad está principalmente relacionado con el desarrollo de neumonitis intersticial (13,6%).

En septiembre de 2021 se presentaron los resultados del estudio DESTINY-Breast03 (Trastuzumab Deruxtecan vs trastuzumab emtansine in patients with Her 2 metastasic breast cancer), que evaluó el tratamiento con T-Dxd frente a T-DM1 en segunda línea de tratamiento, en 524 pacientes con CMA HER2 positivo. La intervención con T-Dxd demostró una reducción significativa en el riesgo de progresión, con una mediana de SLP no alcanzada (18,5 meses – intervalo superior no alcanzado) vs 6.8 meses con T-DM1 (5,6-8,2), (HR=0,28; $IC_{95\%}$ 0,22-0,37; p<0,001) (28). Este beneficio se extendió a todos los subgrupos de tratamiento. Estos resultados han modificado el estándar de tratamiento de segunda línea en las pacientes con CMA. Sin embargo, a la fecha el medicamento aún no se encuentra disponible en nuestro país y no ha sido aprobado por la FDA para segunda línea de tratamiento.

Tabla 1. Resumen de la evidencia científica en CMA HER2 positivo

Estudio	Línea de tratamiento	Intervención	Mediana de SLP	Mediana de SG
Anticuerpos				
CLEOPATRA	1	A: Docetaxel + Trastuzumab + pertuzumab B: Docetaxel + Trastuzumab + Placebo	18,7 vs 12,4 meses HR=0,69 (0,59-0,81)	57,1 vs 40,8 meses HR=0,69 (0,58-0,82)
PERUSE	1	A: Docetaxel + H + P (54%) B. Paclitaxel + H + P (41%) C: Nabpaclitaxel + H + P (5%)	19,6 vs 23 vs 18,1 meses	66,5 vs 64 vs 70,9 meses

Estudio	Línea de tratamiento	Intervención	Mediana de SLP	Mediana de SG
Terapia anti HER2 y terapia hormonal				
TAnDEM	1	A: Anastrozole + Trastuzumab B: Anastrozole	4,8 vs 2,4 meses HR=0,63 ($IC_{95\%}$, 0,47 to 0,84)	28,5 vs 23,9 meses; P=0,325
PERTAIN	1	A: pertuzumab + trastuzumab + AI B: Trastuzumab + AI	18,8 vs 15,8 meses HR=0,65 (0,48-0,89)	
Conjugados anticuerpo-fármaco:				
EMILIA	2	A: T-DM1 B: Lapatinib + Capecitabine	9,6 vs 6,4 meses HR=0,65 (0,55 – 0,77)	30,9 vs 25,1 meses HR=0,68 (0,55-0,85)
TH3RESA	3	A: T-DM1 B: tratamiento de elección	22,7 vs 15,8 meses HR=0,68 (0,54-0,85)	
DESTINY BREAST - 01	2	A: T-Dxd	16,4 meses	26,6 meses
DESTINY BREAST - 03	3	A : T-Dxd B : T-DM1	18,5 meses – intervalo superior no alcanzado vs 6,8 meses con T-DM1 HR=0,28 (0,22-0,37)	
Inhibidores de tirosina-quinasa				
EGF100151	2	A: Lapatinib + capecitabina B: Capecitabine	HR=0,55 (0,4-0,74)	15,6 vs 15,3 meses HR=0,78 (0,55-1,12)
HER2 CLIMB	3	A: Tucatinib + trastuzumab + capecitabina B: Placebo + trastuzumab + capecitabine	7,8 vs 5,6 meses HR=0,54 (0,42 -0,71)	21,9 vs 17,4 meses HR= 0,66 (0,50-0,88)
NALA	3	A: Neratinib + capecitabina B: Lapatinib + capecitabine	8,6 vs 6,6 meses HR=0,76 (0,63-0,93)	24,0 vs 22,2 meses HR=0,88 (0,72-1,07)

Inhibidores de tirosina-quinasa (ITKs)

El lapatinib, es una pequeña molécula inhibidora reversible del dominio tirosina quinasa de EGFR y HER2; se considera una opción de manejo en pacientes que han progresado con terapia estándar basada en la combinación de trastuzumab y pertuzumab en asociación con quimioterapia (23).

El estudio EGF100151 (Lapatinib plus capecitabine in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab) fase III, aleatorizado, comparó el uso de lapatinib con capecitabine frente a capecitabine monoagente en el tratamiento de 324 pacientes con CMA HER2 positivo con progresión al tratamiento previo con antraciclinas, taxanos y trastuzumab. El desenlace primario evaluado fue SLP, el cual fue de 6,2 meses con la terapia combinada frente a 4,3 meses con monoterapia (HR=0,57; $IC_{95\%}$ 0,43-0,77; p<0,001); la mediana de SG fue similar en ambos grupos, siendo 15,6 meses en terapia combinada vs 15,3 meses en monoterapia (HR=0,78; $IC_{95\%}$ 0,55-1,12; p=0,177) (24). Los eventos adversos más comunes fueron diarrea, síndrome mano-pie, náuseas, vómitos y fatiga sin diferencias estadísticamente significativos entre los grupos (25).

Tucatinib es una molécula que actúa como inhibidor selectivo de HER2, con efecto represivo también en una inhibición posterior de la fosforilación de AKT y ERK (7), cuyo uso está respaldado por el estudio HER2 CLIMB (Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast) fase III, multicéntrico, donde se asignaron 612 pacientes con CMA HER2 positivo, manejadas previamente con trastuzumab – pertuzumab y TDM-1 a recibir tucatinib vs placebo, en combinación con trastuzumab y capecitabine. La SLP al año fue del 33,1% en el grupo de combinación de tucatinib y 12,3% en el grupo de combinación de placebo (HR=0,54; $IC_{95\%}$ 0,42-0,71; P<0,001), la SLP fue de 7,8 meses y 5,6 meses, respectivamente. La mediana de SG fue de 21,9 meses y 17,4 meses, respectivamente. En pacientes con metástasis cerebrales, la SLP al año fue del 24,9% en el grupo de combinación de tucatinib y 0% en el grupo de combinación de placebo (HR=0,48; $IC_{95\%}$ 0,34 -0.69; P<0,001) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue 7,6 meses y 5,4 meses respectivamente (26). Los eventos adversos frecuentes en el grupo de tucatinib incluyeron diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, fatiga y vómitos. Con lo cual se concluye que en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y metástasis cerebrales, la adición de tucatinib a trastuzumab y capecitabine resultó en mejores resultados en términos de SLP y SG en comparación con el placebo.

NALA (Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens) fue un estudio fase III, aleatorizado, que evaluó la eficacia de la combinación Neratinib, que es un inhibidor irreversible de tirosina-quinasa de HER1, HER2 y HER4 con Capecitabine vs. Lapatinib con Capecitabine en 621 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que habían recibido previamente dos o más regímenes anti HER2 en el escenario metastásico. Los desenlaces primarios fueron supervivencia libre de progresión y supervivencia global. El tratamiento con neratinib y capecitabine mejoró de manera significativa la supervivencia libre de progresión (HR=0,76; $IC_{95\%}$ 0,63-0,93; P=0,0059) con una diferencia de medias de 2,2 meses ($IC_{95\%}$ 1-3,3) (27). No se logró un beneficio estadísticamente significativo en OS. Si bien se presentaron más eventos adversos grado 3 o 4 (diarrea, náuseas y vómito) con la intervención, no se encontraron diferencias significativas en la evaluación de la calidad de vida entre los dos regímenes de tratamiento.

Hasta la fecha de búsqueda para la revisión actual, el único ITK para CMA HER2 positivo aprobado por el INVIMA para su uso en nuestro país es Lapatinib.

En el cáncer de mama metastásico HER2 positivo, el tratamiento óptimo en últimas líneas de terapia aún no se encuentra definido y la resistencia a terapias anti HER continúa siendo tema de estudio (7,28). Para líneas posteriores, trastuzumab se puede administrar con varios agentes de quimioterapia como vinorelbine, taxanos (si no se administraron previamente), capecitabine, eribulina, doxorrubicina liposomal (29), platinos, gemcitabine o quimioterapia metronómica. La decisión debe individualizarse y tener en cuenta los diferentes perfiles de toxicidad, la exposición previa, las preferencias del paciente y la disponibilidad de los medicamentos en el país (5).

Conclusiones

- El desarrollo de terapias dirigidas contra HER2 ha cambiado la historia natural del CMA HER2 positivo, impactando de forma significativa la supervivencia global y libre de progresión de las pacientes.
- El arsenal terapéutico para el manejo de estos pacientes incluye anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa y conjugados anticuerpo-fármaco que por su actividad han transformado el panorama de tratamiento actual de la enfermedad.

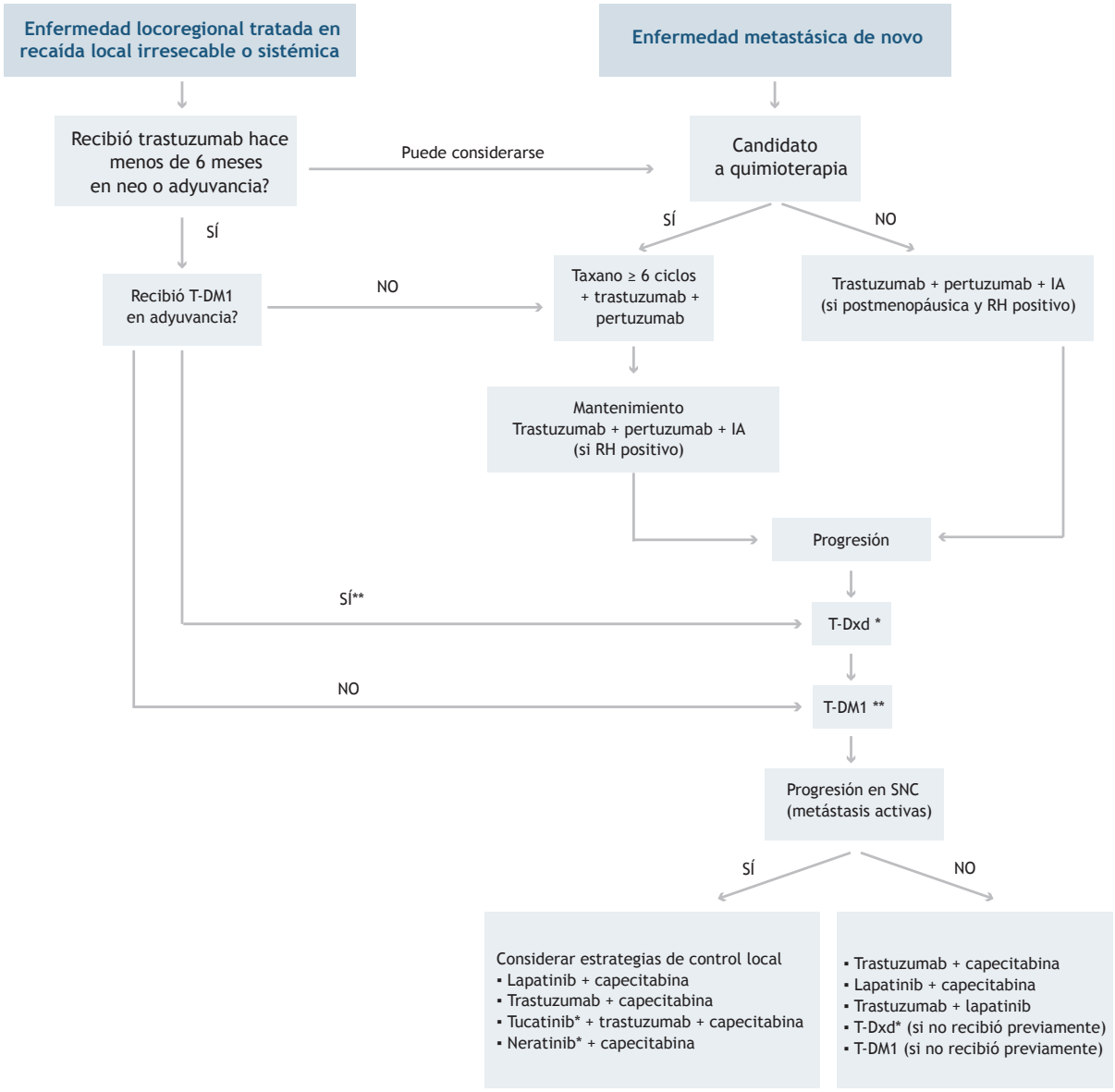
Conducta adoptada por las Unidades Funcionales de Oncología Clínica / Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (Flujograma 1)

La primera línea de tratamiento en el escenario de CMA avanzado HER2 positivo, con la evidencia actual, es la combinación trastuzumab, pertuzumab y docetaxel o en su defecto con otro taxano de acuerdo con el perfil de eventos secundarios y tolerancia del paciente.

Trastuzumab-emtansina (T-DM1) es la segunda línea preferida para la progresión a trastuzumab, ya que para la fecha el T-Dxd no ha sido aprobado por la FDA y no está disponible en el país.

- Tucanib es una alternativa para el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales activas, pero en el momento no está disponible en el país. Por tanto, la cirugía en metástasis cerebrales en pacientes elegibles para resección quirúrgica y la radioterapia sumada a la terapia anti HER2 disponible son los tratamientos de elección.
- Se recomienda mantener el bloqueo de la vía HER2 en todas las líneas de tratamiento y el uso de hormonoterapia combinada con terapia anti HER2 en pacientes con receptores hormonales (RH) positivos y en quienes no estén en tratamiento con quimioterapia.

Flujograma 1. Algoritmo de tratamiento para cáncer de mama avanzado HER2 positivo en el INC



IA: Inhibidor de aromatasa
** Medicamento no disponible a la fecha en Colombia*
*** Evidencia retrospectiva, tener en cuenta tiempo de recaída*

Declaración de conflictos de interés:

Ninguno

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al*. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. https://doi.org/10.3322/caac.21660

2. Martínez-Sáez O, Prat A. Current and future management of HER2-positive metastatic breast cancer. JCO Oncol Pract. 2021; OP.21.00172. https://doi.org/10.1200/OP.21.00172

3. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Diaz S, Nuñez-Lemus M, *et al*. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy and the molecular classification of locally advanced breast cancer in a Latin American cohort. Oncologist. 2019;24(12):1360-70. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300

4. Collins DM, Madden SF, Gaynor N, AlSultan D, Le Gal M, Eustace AJ, *et al*. Effects of HER family-targeting tyrosine kinase inhibitors on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in HER2-expressing breast cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(3):807-18. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2007

5. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, *et al*. 5th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010

6. Slamon, DJ, Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde A *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2. 2001;344(11):783-92. https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101

7. Salkeni MA, Rizvi W, Hein K, Higa GM. Neu perspectives, therapies, and challenges for metastatic HER2-positive breast cancer. Breast Cancer Targets Ther. 2021;13:539-57. https://doi.org/10.2147/BCTT.S288344

8. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, *et al*. Annals of oncology advance access published October 29, 2014. Ann Oncol. 2014;1-15. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu486

9. Lambertini M, Vaz-Luis I. Is HER2-positive metastatic breast cancer still an incurable disease? Lancet Oncol. 2020;21(4):471-2. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30058-9

10. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol. 2007;18(6):977-84. https://doi.org/10.1093/annonc/mdl475

11. Swain SM, Sung-Bae Kim, Cortés J, Jungsil Ro, Semiglazov V, Campone, M *et al*. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013;14(6):461-71. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X

12. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, *et al*. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(4):519-30. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0

13. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, *et al*. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol. 2019;30(5):766-73. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz061

14. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, *et al*. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. Ann Oncol. 2021. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.024

15. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, *et al*. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009;27(33):5529-37. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847

16. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, *et al*. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - Results of the eLEcTRA trial. Breast. 2012;21(1):27-33. http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.006

17. Rimawi M, Ferrero JM, De La Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, *et al*. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial. J Clin Oncol. 2018;36(28):2826-35. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7863

18. Targeted Oncology, SABCS 2020: PERTAIN updates in HER2+, HR+ MBC. HER2+ BC: A year in review and updates from SABCS - Episode 9. Available from: https://www.targetedonc.com/view/sabcs-2020-pertain-updates-in-her2-hr-mbc

19. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, *et al*. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-91. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124

20. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, *et al*. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):732-42. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1

21. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, *et al*. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): Final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial Lancet Oncol. 2017;18(6):743-54. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30313-3

22. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):610-21. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510

23. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, *et al*. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 study. J Clin Oncol. 2012;30(21):2585-92. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725

24. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, *et al*. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3):533-43. https://doi.org/10.1007/s10549-007-9885-0

25. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: Final survival analysis of a phase iii randomized trial. Oncologist. 2010;15(9):924-34. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181

26. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, *et al*. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609

27. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, *et al*. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. J Clin Oncol. 2020;38(27):3138-49. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147

28. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol. 2007;18(6):977-84. https://doi.org/10.1093/annonc/mdl475

29. Chia S, Clemons M, Martin LA, Rodgers A, Gelmon K, Pond GR, Panasci L. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: A multicenter phase II trial. J Clin Oncol. 2006;24(18):2773-8. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.8331

Revista Colombiana de Cancerología

Enero / 2023 Rev Colomb Cancerol. 2023;27(Supl.1):52-71

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Seguimiento de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Follow-up of the patient with breast cancer history. Review of the evidence and approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Ximena Briceño-Morales[1], Andrea Zuluaga-Liberato[2], Clara Briceño-Morales[3,6], Luis Guzmán-AbiSaabd[4], Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo[5], Ricardo Brugés-Maya[5], Carlos Lehmann-Mosquera[4], Mauricio García-Mora[4], Javier Ángel-Aristizábal[4], Iván Fernando Mariño-Lozano[4], Carlos Alfonso Duarte-Torres[4], Fernando Contreras-Mejía[5], Eduardo Rojas[5],Sandra E. Diaz-Casas[4]

[1] *Especialista en entrenamiento en Mastología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[2] *Especialista en entrenamiento en Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[3] *Especialista en entrenamiento en Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[4] *Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[5] *Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

[6] *Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia*

Autora para correspondencia: *Sandra E. Díaz Casas* ***Correo electrónico:*** *sdiaz@cancer.gov.co*

Fecha de sometimiento: 04/03/2022
Fecha de aceptación: 06/06/2022
Disponible en internet: 1/02/2023

https://doi.org/10.35509/01239015.865

Abstract

Cancer survivors are defined as those individuals who have completed their initial treatment and have no evidence of disease. In the case of breast cancer survivors, follow-up involves not only surveillance of locoregional and distant relapse, as well as screening for second primary breast cancers, but also evaluation of the effects related to the therapies received. Nowadays, there is controversy about what should be the method, the frequency, the duration and the type of health personnel that carry out the follow-up of these patients. The guides of the different scientific societies show a significant variability in the recommendations in this regard. This document aims to review the best available evidence on procedures for the detection of locoregional relapse, distant metastases, contralateral second breast cancer, and adverse events related to breast cancer treatments. Additionally, the percentages and sites of tumor recurrence are examined in relation to clinical stage and tumor biology.

Keywords: Breast neoplasm, follow-up studies, cancer survivors, early diagnosis, neoplasm recurrence local, cancer care facilities.

Resumen

Los supervivientes de cáncer se definen como aquellos individuos que han completado su tratamiento inicial y no tienen evidencia de la enfermedad. Para el caso de las pacientes supervivientes de cáncer de mama, el seguimiento involucra no sólo la vigilancia de la recaída locorregional y a distancia, así como la tamización de segundos primarios mamarios, sino también la evaluación de los efectos relacionados con las terapias recibidas. Hoy en día, existe controversia sobre cuál debe ser el método, la frecuencia, la duración y tipo de personal de la salud que realice el seguimiento de estas pacientes. Las guías de las distintas sociedades científicas muestran una variabilidad importante en las recomendaciones a este respecto. Este documento pretende revisar la mejor evidencia disponible sobre los procedimientos para la detección de la recaída locorregional, de las metástasis a distancia, de un segundo cáncer de mama contralateral y de los eventos adversos relacionados con los tratamientos para el cáncer de mama. Adicionalmente, se examinan los porcentajes y sitios de recidiva tumoral con relación al estadio clínico y a la biología tumoral.

Palabras clave: cáncer de mama, estudios de seguimiento, supervivientes de cáncer, diagnóstico precoz, recurrencia local de la neoplasia, instituciones oncológicas.

Introducción

Según datos de GLOBOCAN 2020 (1), cerca de 50 millones de personas viven con cáncer en el mundo, y el 15% (7 790 717) de los casos corresponde a cáncer de mama. En países desarrollados como Estados Unidos, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de mama es del 90% (2). Debido a la falta de una evidencia contundente y de buena calidad sobre las mejores prácticas para el seguimiento de las pacientes con antecedente de cáncer de mama, existe una amplia variación en la atención posterior al tratamiento con intención curativa (3).

Los supervivientes de cáncer se definen como aquellos individuos que han completado el tratamiento inicial para el cáncer y que no tienen evidencia de enfermedad (4). Con respecto al cáncer de mama, es importante contar con directrices claras acerca del seguimiento de la supervivencia, ya que el riesgo de un segundo primario mamario oscila entre un 2-11% a lo largo de la vida, lo que es 2-6 veces más alto que el riesgo de la población general de desarrollar un primer cáncer de mama (5). Adicionalmente, entre un 20-30% de estas pacientes presentarán una recaída locorregional o a distancia (6,7), riesgo que permanece hasta por 20 años desde el diagnóstico (8). Finalmente, las recaídas potencialmente tratables ocurren a una tasa constante de 1-1,5% por año, durante al menos 10 años (9).

En ausencia de terapia hormonal adyuvante, las pacientes con tumores luminales en estadios tempranos tienen un riesgo del 10% de recaer a 5 años; por el contrario, si se trata de mujeres con antecedente de cáncer de mama localmente avanzado, este riesgo es 5 veces mayor (50%) (10). En ambos escenarios, el riesgo se disminuye a la mitad con el uso del tamoxifeno adyuvante (11). De otro lado, cerca del 40% de las pacientes con tumores HER2 positivo experimentarán una recurrencia a 10 años (12); no obstante, en pacientes con tumores tempranos que reciben trastuzumab adyuvante, este riesgo es del 2,2% a 7 años (13). Por último, aproximadamente la mitad de todas las pacientes con antecedente de cáncer de mama triple negativo van a presentar una recidiva tumoral, en algún momento, desde el diagnóstico inicial (14).

De acuerdo con los datos de la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), a 5 años la tasa global de recurrencia para las pacientes con antecedente de cáncer de mama avanzado, tratadas con quimioterapia neoadyuvante, es de 17,6%. La mayoría de estas recidivas ocurren a distancia (68,5%), y en el grupo de pacientes sin respuesta patológica completa en el 93,2% (Chevallier 3 y 4). Las pacientes con tumores luminal B/HER2 negativo son las que más recaen (38,3%), seguidas por las de pacientes con tumores triple negativo (31,5%) y HER2 positivo (15,1%) (15).

Es importante mencionar en este punto que, hasta el momento, la solicitud rutinaria de exámenes de sangre o de imágenes corporales, diferentes de la mamografía, en el seguimiento de las pacientes asintomáticas con antecedente de cáncer de mama, no ha demostrado ningún beneficio en supervivencia (supervivencia global (SG) o supervivencia libre de enfermedad (SLE)). Sin embargo, esta práctica sí duplica los costos asociados con el seguimiento (16), crea una falsa sensación de seguridad en los médicos y en las pacientes, y puede impactar negativamente la calidad de vida (CV) de estas mujeres (17,18).

Objetivos

El objetivo principal de este manuscrito es analizar la evidencia disponible relacionada con el método, la frecuencia, la duración y el tipo de personal de la salud que debe estar involucrado en el seguimiento de las supervivientes de cáncer de mama. Como objetivo secundario, se pretende revisar la literatura relacionada con la detección de una recaída locorregional, de un segundo cáncer de mama (ipsilateral o contralateral) y de enfermedad a distancia, así como los eventos adversos relacionados con los tratamientos oncológicos. Para finalizar, se analizan los porcentajes y sitios de recidiva tumoral con relación al estadio clínico y a la biología tumoral del cáncer de mama, buscando definir una estrategia de seguimiento para las pacientes con antecedente de cáncer de mama, atendidas en el INC por las UF de Seno y Tejidos Blandos y de Oncología Clínica.

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado con términos del

Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, para: *"breast neoplasm", "follow-up studies", "aftercare", "office visits", "diagnostic techniques", "procedures/diagnosis", "routine diagnostic test", "recurrence, local neoplasm recurrence", "physical examination" y "breast cancer subtype",* con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores boleanos. Se obtuvieron 240 artículos durante la búsqueda. Se eligieron únicamente los metaanálisis, los ensayos clínicos controlados (ECC), las guías de práctica clínica y los estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, que evaluaran las estrategias de seguimiento para la detección de la recaída local, regional o a distancia, en pacientes con cáncer de mama no mestastásico, tratadas quirúrgicamente. Sólo se seleccionó literatura en inglés, publicada hasta julio de 2021.

Adicionalmente, se realizó una segunda búsqueda con los términos *"osteoporosis", "hiperlipidemias", "endometrial neoplasm", "cardiotoxicity", "aromatase inhibitors", "tamoxifen", "anthracycline", "trastuzumab", "follow-up studies" y "breast cancer",* con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores boleanos. Se obtuvieron 105 artículos de la búsqueda. Se eligieron los metaanálisis, los ECC, las guías de práctica clínica y los estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, que evaluaran las estrategias de seguimiento para la detección de los eventos adversos relacionados con el tratamiento oncológico del cáncer de mama no metastásico. Nuevamente, sólo se seleccionó literatura en inglés, publicada hasta julio de 2021.

Las búsquedas fueron realizadas por tres de los investigadores, con posterior tamización de los artículos por título y resumen, eligiendo en total 82 artículos. La revisión de la evidencia fue socializada al interior de los servicios en una presentación a cargo de las tres especialistas en entrenamiento (XBM, AZL, CBM), previa supervisión por uno de los docentes (SEDC) de la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos. Finalmente, las discrepancias se plantearon en una reunión interdisciplinaria entre las Unidades de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica, para establecer los cambios en el seguimiento de las pacientes con antecedente de cáncer de mama, atendidas en el INC.

Revisión de la evidencia

Periodicidad del seguimiento

La historia clínica y el examen físico son componentes fundamentales en el seguimiento de las pacientes con antecedente de cáncer de mama (9,19), pero la periodicidad con la cual deben realizarse es discutida. La revisión por sistemas debe permitir no sólo la identificación temprana de la recaída, sino también el reconocimiento oportuno de los problemas relacionados con el tratamiento previo y el manejo adyuvante activo (20). El examen físico debe incluir la mama afectada o la pared torácica o la mama reconstruida (en caso de mastectomía), la mama contralateral, las fosas axilares y supraclaviculares y los sistemas cardiopulmonares, musculo-esquelético, nervioso y el área abdominal (17).

Se seleccionaron cinco publicaciones relacionadas con la periodicidad con la que se debe realizar el seguimiento clínico de las supervivientes de cáncer de mama. De momento, no existe evidencia de alta calidad a este respecto, y aún existe controversia sobre cuál debe ser el intervalo de las visitas del seguimiento clínico, pues la literatura es contradictoria.

La revisión sistemática publicada por Montgomery *et al*. (9), señala que el 30-40% de las recaídas potencialmente tratables son detectadas por las propias pacientes durante su autoexamen de la mama. Adicionalmente, muestra una inversión en el tiempo de los porcentajes de detección de este tipo de recidiva, entre la mamografía y el examen clínico. Antes del año 2000, sólo el 15% de las recurrencias potencialmente tratables eran detectadas por medio de la mamografía, mientras que el 46% se diagnosticaban mediante el examen clínico. Pero ya en el siglo XXI, la detección de este tipo de recurrencias es de 40% y 15%, para la mamografía y el examen clínico respectivamente. Los autores concluyen que, en la actualidad, la vigilancia clínica de rutina tiene poco poder en la detección de las recaídas potencialmente tratables, en comparación con las técnicas mamográficas modernas.

En cuanto a la periodicidad con la que se debe realizar el examen físico en las supervivientes de cáncer de mama, evidencia nivel III recomienda el autoexamen de la mama cada mes, y sugiere evaluaciones de rutina por parte del personal

médico, siempre y cuando las pacientes se encuentren asintomáticas (21). La investigación de Gulliford *et al*. (22), que reclutó sólo 196 pacientes y las siguió durante 16 meses, no tuvo el poder estadístico suficiente para demostrar la seguridad de la vigilancia anual. El estudio de Kokko *et al*. (16), un ECC que aleatorizó 472 mujeres a dos regímenes de seguimiento con intervalos distintos, demostró que 3 meses vs 6 meses de seguimiento son equivalentes en términos de detección de la recurrencia (66 recurrencias vs 57 recurrencias, para 3 y 6 meses, respectivamente). Este último estudio no distinguió entre las recaídas locorregionales o a distancia, y tampoco mencionó datos acerca de la supervivencia de las pacientes. Finalmente, la guía conjunta de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) y de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), recomienda que el seguimiento clínico de las supervivientes de cáncer de mama se realice cada 3-6 meses los 3 primeros años (después de finalizado el tratamiento primario), cada 6-12 meses los siguientes dos años, y posteriormente de forma anual (21,23). Por el contrario, el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) de Inglaterra, aboga por el seguimiento durante sólo dos o tres años, y no da consejos sobre la frecuencia con la que se deben realizar las evaluaciones médicas (9).

En conclusión, parece razonable continuar la vigilancia de las supervivientes de cáncer de mama con visitas semestrales, que incluyan la historia clínica y el examen físico, los tres a cinco primeros años tras el diagnóstico del cáncer. A partir de entonces el seguimiento clínico puede ser anual.

Imágenes mamarias

Similarmente a lo que ocurre con el apartado anterior, no existe evidencia de alta calidad que respalde ni la metodología ideal del seguimiento ni el beneficio en supervivencia de la vigilancia con imágenes mamarias a las supervivientes de cáncer de mama. La mayoría de las recomendaciones provienen de análisis combinados de estudios retrospectivos y de opiniones de expertos (17,24,25). A la fecha, no hay ECC que analicen el papel de la mamografía de vigilancia en la detección de la recurrencia locorregional, o en el diagnóstico de un segundo cáncer de mama, en este grupo de pacientes.

Aunque la literatura es limitada, en algunos estudios el seguimiento con mamografía se ha asociado a un aumento en la detección de la recaída locorregional tratable y de segundos primarios en estadios tempranos (26-28), lo que, teóricamente, pone a las pacientes en un escenario de mejor pronóstico. El metaanálisis de Bock *et al*. (19), incluyó 12 estudios y 5045 mujeres, y señaló que en pacientes asintomáticas, el 40% de las recurrencias locorregionales aisladas fueron diagnosticadas durante los controles clínicos o los exámenes de rutina (incluyendo la mamografía en la mayoría de los estudios). El metaanálisis de Lu *et al*. (29) incluyó 13 estudios y 2263 pacientes, y encontró que la detección temprana de las recurrencias durante el seguimiento, proporcionó una supervivencia significativamente mejor en comparación con las recurrencias detectadas tardíamente (HR=1,68; $IC_{95\%}$ 1,48-1,91). La supervivencia fue más alta cuando la recurrencia se identificó mediante mamografía vs examen físico (HR=2,44; $IC_{95\%}$ 1,78-3,35), o en mujeres sin síntomas vs con síntomas (HR=1,56; $IC_{95\%}$ 1,36-1,79). Según los investigadores, dado que cerca del 40% de las recidivas locorregionales se detectan de forma temprana, si todas las recurrencias se diagnosticaran precozmente habría una reducción del 17-28% en la mortalidad de las pacientes con cáncer de mama recurrente.

Con relación a la identificación de un cáncer de mama contralateral, varios estudios retrospectivos respaldan el uso de la mamografía en supervivientes de cáncer de mama (30-32), en quienes la literatura reporta una tasa de detección del cáncer de mama contralateral del 45-90% (33). Una de las publicaciones más recientes y con la n más grande (n=5,589), mostró que aquellas pacientes con cáncer de mama contralateral metacrónico, diagnosticado mediante la mamografía de rutina, tenían mejores tasas de supervivencia en comparación con aquellas en quienes el diagnóstico se realizaba por otros métodos (ej. examen clínico) (HR=3,18; $IC_{95\%}$ 1,59-6,34). Aunque hubo una tendencia hacia una mejor supervivencia en las pacientes que cumplieron con el seguimiento clínico regular vs el no seguimiento clínico regular (HR=1,69; $IC_{95\%}$ 0,72-3,96), llamativamente no fue el caso de las pacientes que cumplieron con la realización de la mamografía anual vs la no realización de la mamografía anual (HR=1,02; $IC_{95\%}$ 0,50-2,09). Este hallazgo fue atribuido por los investigadores a la variabilidad en el comportamiento tumoral (27).

En contraposición con lo anteriormente expuesto, alguna literatura afirma que la mamografía tiene un peor rendimiento en las mujeres con antecedente de cáncer de mama. Según el estudio de Houssami *et al*. (34), la sensibilidad de la mamografía en supervivientes de cáncer de mama fue significativamente menor que en aquellas sin el antecedente del cáncer (65,4% vs 76,5%; p<0,001). Igualmente, los investigadores encontraron una mayor tasa de cáncer de intervalo en las mujeres con historia personal de cáncer de mama vs sin historia personal de cáncer de mama (34,6% vs 23,5%; p<0,001). Otros estudios como los de Ciatto y Wapnir (35,36), desarrollados en el decenio de los noventa, ya habían alertado sobre el bajo rendimiento de la mamografía de control en pacientes con cáncer de mama llevadas a cirugía conservadora hy radioterapia, probablemente asociado a la distorsión y los cambios mamográficos posquirúrgicos y posirradiación.

No obstante, la vigilancia con mamografía parece estar relacionada con una disminución en la mortalidad por cáncer de mama (17). Lash *et al*. (37,38) encontraron que en pacientes mayores de 65 años, con antecedente de cáncer de mama en estadio I-II, cada mamografía de vigilancia adicional se asoció con una disminución en el riesgo de morir por cáncer de mama, cercana al 31% (HR=0,69; $IC_{95\%}$ 0,52-0,92). Schootman *et al*. (39) hallaron que en mujeres mayores de 66 años, con historia de cáncer de mama en estadio 0-III, aquellas que tenían al menos una mamografía en los dos años previos a la muerte, tenían una menor probabilidad de morir por cáncer de mama, en comparación con aquellas que no se habían practicado ninguna mamografía los dos años previos al deceso (OR 0,80; $IC_{95\%}$ 0,70-0,92). Adicionalmente, el riesgo de morir por todas las causas también se redujo entre las mujeres que tenían por lo menos una mamografía dos años antes de su muerte vs las que no (OR 0,72; $IC_{95\%}$ 0,66-0,78). Finalmente, Paszat y *et al*. (40) informaron que la mamografía de vigilancia se asoció con una reducción significativa en el riesgo de morir por cáncer de mama, en comparación con la no vigilancia mamográfica (HR=0,28; $IC_{95\%}$ 0,22-0,37). Sin embargo, cuando analizaron por separado los desenlaces, entre las mujeres que experimentaron una recurrencia ipsilateral, la reducción del riesgo fue marginal (HR=0,36; $IC_{95\%}$ 0,13-1,00); y en aquellas con un segundo primario contralateral, la reducción no fue estadísticamente significativa (HR=0,86; $IC_{95\%}$ 0,20-3,77).

En pacientes con historia de cáncer de mama, las guías de las distintas sociedades científicas internacionales recomiendan el seguimiento con mamografía anual (20,21,24,41-44), pero hay una variabilidad importante en las recomendaciones sobre el momento del inicio y el cese de la vigilancia mamográfica (45). Con respecto a la periodicidad, aunque hay evidencia de estudios retrospectivos que sugiere que el seguimiento semestral permite una mayor identificación de recurrencias tempranas (46), esto no parece generar ningún beneficio clínico adicional (47). Sobre el inicio del seguimiento después de la cirugía conservadora, la mayoría de la literatura apunta a la ausencia de un beneficio claro con la mamografía tomada antes del año (48,49). En principio, no debería solicitarse la mamografía antes de los seis primeros meses tras la finalización de la radioterapia (21,41,49,50).

Con respecto a la ecografía mamaria, o no se recomienda, o no se especifica su uso rutinario como parte del seguimiento de las supervivientes de cáncer de mama (20,21,41,44). La literatura sobre el tema es contradictoria (51). El estudio más importante, el ACRIN *(American College of Radiology Imaging Network)* 6666, evaluó el impacto de la adición de la ecografía a la mamografía, en la vigilancia de mujeres con mamas densas y un factor de riesgo adicional (biopsia mamaria previa con atipia, RT mediastinal, mutación en BRCA, etc.), incluyendo un 53% de mujeres con antecedente de cáncer de mama. En este estudio, la tasa de detección de cáncer de mama fue similar entre la ecografía y la mamografía (52,3% vs 53,2%; p=0,90), pero con un mayor número de rellamados (10,7% vs 9,4%; p=0,03) y biopsias (5,5% vs 2,0%; p<0,001) cuando se adicionó la ecografía (52). Varios estudios retrospectivos han mostrado que la sensibilidad de la ecografía mamaria durante la vigilancia de pacientes con historia personal de cáncer de mama no parece exceder el 50% (53,54). En general, la ecografía aumenta la tasa de falsos positivos y por lo tanto, disminuye el valor predictivo positivo de las imágenes mamarias (55).

Durante el seguimiento, la ecografía mamaria tampoco parece tener ningún impacto en la supervivencia de las pacientes con antecedente de cáncer de mama (51), pero sí genera un costo adicional por cada cáncer de mama detectado. Lo anterior se evidenció en un estudio retrospectivo

(n=622) reciente, en donde la vigilancia ecográfica de las supervivientes de cáncer de mama ocasionó un incremento económico por cada evento de cáncer diagnosticado (468 dólares australianos), sin que el análisis de supervivencia demostrara algún beneficio en la detección de la recurrencia: ecografía vs mamografía; p=0,71 (53).

La resonancia magnética de mamas (RM) no se recomienda como parte del seguimiento de rutina de las pacientes con antecedente de cáncer de mama esporádico (20,41-44). En este contexto, la evidencia sobre su uso proviene de estudios retrospectivos pequeños realizados en una sola institución (45). Aun cuando existe literatura que señala su potencial beneficio en pacientes con historia personal de cáncer de mama (56), una revisión sistemática publicada por Quinn *et al*. mostró un amplio rango de variación en el rendimiento de la RM para la detección de la recurrencia, con una sensibilidad que osciló entre el 75-100%, y una especificidad entre el 66-100%. A la fecha, la RM no ha demostrado ser superior a la triple prueba (examen clínico, mamografía y biopsia) en el seguimiento de las supervivientes de cáncer de mama (57). Incluso, alguna evidencia sugiere que la sensibilidad y la especificidad de la mamografía son similares a las de la RM. El estudio de Wernli *et al*. (58) analizó los datos de más de 13 mil pacientes con antecedente de cáncer de mama en estadio 0-III, y mostró que la mamografía de vigilancia no fue inferior a la RM en términos de sensibilidad (RM: 61,4% vs mamografía: 70,3%; p=0,84), especificidad (RM: 88,2% vs mamografía: 88,5%; p=0,49) o en la detección de cáncer de intervalo (OR 1,1; p=0,70). La literatura señala que la RM incrementa la tasa de falsos positivos y el número de biopsias innecesarias (20,58).

Por último, el examen físico continúa siendo la piedra angular del diagnóstico de la recurrencia (17). La revisión sistemática publicada por Barnsley *et al*. (59) buscó específicamente analizar el asunto del seguimiento mamográfico en pacientes con cáncer de mama y reconstrucción mamaria. Sólo se incluyeron series y reportes de caso. Aunque los investigadores encontraron que "algunas" recurrencias locales fueron diagnosticadas únicamente por mamografía, existe muy poca información al respecto y la heterogeneidad de los estudios impidió sintetizar los datos en un metaanálisis. Hoy en día, no está recomendada la evaluación imagenológica de rutina a la mama reconstruida (41).

En conclusión, la mamografía es la única imagen mamaria que se recomienda como parte del seguimiento de rutina de las supervivientes de cáncer de mama, aunque la evidencia que respalda su uso es limitada. La mamografía de rutina permite tanto la identificación "más temprana" de una recurrencia locorregional, como el diagnóstico precoz de un segundo primario mamario (generalmente en estadios tempranos). No obstante, no se ha podido confirmar que la periodicidad del seguimiento mamográfico deba ser anual, así como tampoco se ha establecido el momento ideal para solicitar la primera mamografía después de la cirugía conservadora de la mama. Finalmente, aunque hay literatura que sostiene que la mamografía de seguimiento se asocia a una mejor supervivencia, no es claro que este hallazgo sea transversal a todas las pacientes con el antecedente de cáncer de mama (involucrando todos los estadios tumorales y subtipos biológicos), ni que aplique para la mortalidad relacionada con la recaída regional o a distancia, ni con el segundo cáncer de mama. Otras imágenes mamarias diferentes de la mamografía (ecografía o RM), no se recomiendan.

Pruebas de laboratorio y otras imágenes corporales

De la evidencia disponible, relacionada con los métodos de laboratorio e imágenes diagnósticas utilizados en el seguimiento de las pacientes supervivientes de cáncer de mama, se eligieron 27 publicaciones. Como ya se mencionó, y de forma insistente, no existe evidencia de alta calidad que ayude a dirigir el seguimiento con pruebas de laboratorio ni otras imágenes corporales en estas pacientes.

El metaanálisis de Moschetti *et al*. (60), que incluyó dos ECC, para un total de 2563 mujeres (61,62), demostró que, en pacientes asintomáticas, el seguimiento intensivo (examen físico, pruebas de función hepática cada 3 meses, radiografía de tórax cada 6 meses y gammagrafía ósea, ecografía de abdomen y mamografía anuales) no tuvo diferencias en comparación con el seguimiento rutinario (examen físico y mamografía únicamente), en términos de la tasa de detección de la enfermedad metastásica (31% vs 21%), la SG (HR=0,98; $IC_{95\%}$ 0,84-1,15) o la SLE (HR=0,84; $IC_{95\%}$ 0,71-1,00). En el análisis por subgrupos, no se

encontraron diferencias según la edad, el tamaño tumoral o el compromiso ganglionar, en la SG a 5 años. Aunque estos dos ECC fueron grandes y tuvieron un seguimiento prolongado, ambos son italianos, se realizaron en el decenio de los ochenta y utilizando unas modalidades de diagnósticos por imágenes con sensibilidades reducidas.

Otro ECC, con 472 pacientes y 5454 visitas médicas, comparó la costo-efectividad del seguimiento con exámenes rutinarios vs exámenes solicitados únicamente según la clínica de la paciente. Los estudios solicitados de forma rutinaria en cada visita eran: el hemoleucograma, los niveles séricos de calcio, la velocidad de sedimentación globular, las enzimas hepáticas, el marcador tumoral CA 15-3, la radiografía de tórax semestral, y la ecografía de abdomen y la gammagrafía ósea bienales. Tras una mediana de seguimiento de 4,2 años, no se encontraron diferencias en la tasa de detección de metástasis, la SLE o SG entre los dos grupos, pero sí aumentaron los costos 2,2 veces en el grupo de pacientes donde se solicitaron los exámenes de forma rutinaria (16,18).

En la era moderna se han realizado diferentes estudios que buscan evaluar la utilidad de los marcadores tumorales en la detección de una recaída oculta, luego del tratamiento inicial del cáncer de mama no metastásico. Los marcadores tumorales circulantes más estudiados han sido el antígeno carcinoembrionario (ACE), el CA 15-3 y CA 27,29 (63,64). Estudios prospectivos han comprobado que con el CA 15-3 y ACE se pueden detectar de forma independiente las recaídas, incluso antes de que exista compromiso imagenológico evidente. La sensibilidad es mayor para el CA 15-3, pero mejora cuando se combina con el ACE (Tabla 1). Su principal utilidad radica en la detección de las recaídas a distancia, con una sensibilidad mayor para el compromiso visceral y para los subtipos luminales, pero sin ningún impacto demostrado en cuanto a la SG (65-68). Pocos estudios han evaluado el efecto del inicio temprano del tratamiento en pacientes asintomáticas, con sospecha de una recaída en la enfermedad por elevación exclusiva de los marcadores tumorales. El ECC de Kovner, Merimsky *et al*. (69,70), aleatorizó 52 pacientes a recibir tamoxifeno con la elevación de los marcadores tumorales vs el inicio del tratamiento una vez se confirmara la recurrencia. Los resultados a 5 años no mostraron diferencias en términos de las recaídas (25,8% vs 17,4%, p=0,46). Otro estudio, esta vez retrospectivo, incluyó 68 pacientes que tenían dos valores consecutivos de marcadores tumorales elevados, pero sin evidencia imagenológica de la enfermedad. Algunas pacientes recibieron tratamiento temprano cuando había elevación de los marcadores tumorales, y otras, tratamiento sólo con la confirmación de la recaída por imágenes. A 7 años, se evidenció una mejoría en la SG en el grupo del tratamiento temprano (42% vs 19%, p=0,009) (71,72). Así pues, los resultados sobre este tema son contradictorios.

El papel de las células tumorales circulantes (CTC) se evaluó en el ECC SUCCESS A, que reportó la asociación entre las CTC detectadas dos años después de completar la quimioterapia adyuvante, en 1087 pacientes con cáncer de mama en estadio II-III. Los resultados mostraron un aumento en el riesgo de morir (3,9 veces) y de recaer (2,3 veces) cuando se detectaban dichas CTC (73,74). Su valor pronóstico no fue significativo en los tumores HER2 positivo. Por su parte, en un análisis secundario de un ECC que evaluó dos esquemas de quimioterapia en pacientes con tumores luminales, se encontró que la detección de las CTC cinco años después del diagnóstico estaba asociada con un incremento en 13 veces el riesgo de recaer vs aquellas pacientes que no tuvieron CTC. La evidencia actual es escasa y no soporta el uso rutinario de las CTC como un marcador para evaluar la recurrencia temprana, ni como un factor predictivo (75).

Para concluir el ítem de los exámenes de laboratorio, resulta necesario resaltar que la fosfatasa alcalina, un paraclínico ocasionalmente solicitado en el seguimiento de las mujeres con historia personal de cáncer de mama, no es sensible ni específico en la detección de las metástasis óseas (76), por lo que no se debe solicitar de forma rutinaria, ni aun cuando se sospecha compromiso metastásico a hueso.

Como se mencionó desde la introducción, en el seguimiento de las pacientes con antecedente de cáncer de mama, no se deben solicitar otras imágenes corporales (diferentes de la mamografía) a menos que se sospeche una recurrencia a distancia de la enfermedad (20,77,78). La solicitud rutinaria de este tipo de imágenes no ha demostrado ningún impacto en la SG de las supervivientes de cáncer de mama. A continuación se hace la relación de la evidencia de las imágenes comúnmente solicitadas en este contexto:

1. Imágenes de tórax (radiografía o tomografía): No se recomiendan para la detección de metástasis pulmonares en pacientes asintomáticas, ya que tienen una sensibilidad del 30% y una especificidad del 85% (79,80).

2. Gammagrafía ósea: No hay evidencia de que la detección temprana de las metástasis óseas cambie el curso clínico de la enfermedad. Según el metaanálisis de Yang *et al.*, la sensibilidad de la gammagrafía ósea para la detección de las metástasis óseas es del 86% y la especificidad del 81% (81).

3. Imágenes abdominopélvicas: No se recomienda la ecografía hepática ni la TAC abdominopélvica de rutina. En un estudio retrospectivo que incluyó 2426 pacientes con cáncer de mama, en quienes se realizaron 6628 TACs en un periodo de 9 años, se detectaron únicamente 13 pacientes con metástasis (tasa de detección del 0,5%). En este estudio, se realizaron 204 imágenes adicionales: en el 84,6% los resultados fueron normales, benignos o indeterminados (82).

4. Tomografía por emisión de positrones (PET-CT): Aunque en el metaanálisis de Pennant *et al*. se observó que es más sensible (89%) y específica (93%) que las imágenes convencionales para el diagnóstico temprano de la enfermedad recurrente, no hay estudios que evalúen su papel en la SG o en la CV de las pacientes con cáncer de mama (83).

En conclusión, si bien los estudios que evalúan la utilidad de las pruebas de laboratorio y otras imágenes corporales presentan una importante heterogeneidad en su metodología, en el momento de la realización (época reciente vs época antigua) y en su rendimiento diagnóstico para la detección de recaídas a distancia, ningún estudio ha logrado demostrar un beneficio en los desenlaces fuertes (SLE, SG, CV), por lo que no se recomienda su uso rutinario en pacientes asintomáticas, con antecedente de cáncer de mama. Así pues, el seguimiento intensivo, con exámenes de laboratorio e imágenes corporales distintas a la mamografía, no mejora la supervivencia de las pacientes, pero en cambio sí se asocia a tasas significativamente altas de falsos positivos y negativos (84), con procedimientos médicos adicionales innecesarios, con una mayor toxicidad económica (16) y la falsa sensación de seguridad en los médicos y las pacientes (17,18). A la fecha, no hay suficiente evidencia para realizar recomendaciones de seguimiento según el subtipo molecular del cáncer de mama.

Tabla 1. Rendimiento de los marcadores tumorales en la detección de las metástasis a distancia, en pacientes con cáncer de mama temprano, luego del tratamiento primario (65-68)

Marcador Tumoral	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ACE	31-46%	96-99%	67%	88%
CA 15-3	36-54%	96-99%	78%	82%
CA 27-29	58%	98%	83%	93%
ACE + Ca 15-3	49-64%	93%	57%	89%

ACE: antígeno carcinoembrionario; CA 15-3: antígeno de cáncer 15-3; CA 27-29: antígeno de cáncer 27-29; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Evaluación y seguimiento de los eventos adversos relacionados con el tratamiento oncológico (Tabla 2)

Las mujeres con cáncer de mama pueden experimentar distintos eventos adversos tempranos o tardíos relacionados con el tratamiento, incluyendo fatiga, artralgias, cardiotoxicidad, cambios en el sistema reproductivo, osteoporosis, dislipidemia y segundos tumores primarios, por lo que el seguimiento de estas pacientes debe incluir una adecuada revisión por sistemas y los siguientes estudios:

1. Evaluación de la salud ósea: La terapia endocrina produce una pérdida de la densidad mineral ósea debido a la regulación a la baja de los estrógenos y la testosterona, lo que puede alterar el recambio óseo y la actividad osteoblástica. En un metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), que incluyó 31 920 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivos, se evidenció que el riesgo de fractura a 5 años con un inhibidor de aromatasa (IA) es de 8,2% vs 5,5% con tamoxifeno (85). Por este motivo, la guía de ASCO para el manejo de la osteoporosis en supervivientes sin enfermedad metastásica, recomienda realizar tamización con densitometría ósea inicial y bienal, a todas las pacientes con uno o más factores de riesgo para fracturas osteoporóticas, incluyendo pacientes en tratamiento con IA, tamoxifeno + agonista de la GnRH y pacientes con menopausia inducida por la quimioterapia. Adicionalmente, recomienda el uso de herramientas de evaluación del riesgo como el Fracture Risk Assessment Tool (FRAX: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9) para cuantificar el riesgo estimado de fracturas patológicas, incentivar la realización de actividad física y evitar el tabaquismo y consumo de alcohol (86).

2. Evaluación ginecológica: El efecto terapéutico del tamoxifeno se deriva de sus propiedades antiestrogénicas; sin embargo, tiene una actividad estrogénica modesta a nivel endometrial, por lo que puede estar asociado con hiperplasia, pólipos y carcinoma invasivo. El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en pacientes con tamoxifeno es 2-3 veces el riesgo de la población general (87). Sin embargo, el beneficio de realizar la tamización para cáncer de endometrio con la ecografía transvaginal (USTV) o la biopsia de endometrio no ha mostrado superar sus riesgos. En un estudio prospectivo de 304 pacientes posmenopáusicas, asintomáticas y con terapia adyuvante con tamoxifeno, se realizó USTV anual por 6 años. Tomando un punto de corte >9 mm de grosor endometrial, este método tuvo un bajo rendimiento para la detección de cáncer de endometrio, con una sensibilidad del 63,3%, especificidad del 60,4%, VPP del 43,3% y VPN del 77,5% (88). Por esta razón, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda no realizar tamización para cáncer de endometrio en pacientes asintomáticas en tratamiento con tamoxifeno (87), y la guía de la ACS/ASCO recomienda realizar únicamente una evaluación ginecológica anual en pacientes posmenopáusicas con tamoxifeno (20) sin otras imágenes adicionales.

3. Evaluación de la cardiotoxicidad: El tratamiento antineoplásico puede resultar en cardiotoxicidad temprana o tardía. Esta puede variar desde la disfunción ventricular izquierda hasta la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), hipertensión arterial (HTA), arritmias, isquemia miocárdica, enfermedad valvular, enfermedad tromboembólica, hipertensión pulmonar y pericarditis. El riesgo de ICC aumenta de forma proporcional a la dosis acumulada de antraciclina, siendo alrededor del 5% con 400 mg/m^2 de doxorrubicina y del 48% con 700 mg/m^2 (89). Por otro lado, el uso de la terapia antiHER2 con trastuzumab tiene una incidencia de ICC de 0-3,9%, aunque la adición de pertuzumab no ha demostrado que aumente el riesgo de cardiotoxicidad (90). Por este motivo, el consenso de expertos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía en conjunto con la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares, recomienda, en pacientes con antraciclinas, realizar una medición de la función ventricular (FEVI) en tres momentos: al inicio del tratamiento, al finalizarlo y a los 6 meses. Si la dosis es >240 mg/m^2 de doxorrubicina (o su equivalente), recomiendan la medición de la FEVI por cada 50 mg/m^2 adicional. En el caso de la terapia anti HER2, se debe realizar una medición de la FEVI inicial y cada 3 meses durante el tratamiento (91).

Tabla 2. Seguimiento de los eventos adversos relacionados con el tratamiento oncológico (85-92)

Recomendaciones para el seguimiento de eventos adversos asociados al tratamiento en la paciente superviviente de cáncer de mama		
Ítem	**Recomendación**	**Consideraciones especiales**
Evaluación de la salud ósea	• Realizar densitometría ósea basal y luego, cada 2 años, en pacientes postmenopáusicas, pacientes con IA, tamoxifeno + agonista de GnRH, y pacientes con menopausia inducida por quimioterapia • Utilizar herramientas de evaluación del riesgo como el Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) para cuantificar el riesgo estimado de presentar fractura patológica	Incentivar la realización de actividad física y evitar el tabaquismo y el consumo de alcohol
Evaluación Ginecológica	• En ausencia de sangrado vaginal anormal, no se recomienda realizar la USTV, en pacientes consumiendo tamoxifeno • Se debe tener una evaluación ginecológica anual	La USTV ni la biopsia endometrial son sensibles ni específicas para la detección del cáncer de endometrio
Evaluación de cardio-toxicidad	• Antraciclinas: Se recomienda realizar evaluación de función ventricular cardíaca basal, al finalizar el tratamiento y a los 6 meses de finalizado el tratamiento • Terapia anti HER2: Se recomienda realizar evaluación de función ventricular cardíaca basal, luego cada 3 meses hasta finalizar el tratamiento	Si la dosis es >240 mg/m^2 de doxorrubicina (o su equivalente), se recomienda la medición de la FEVI previo a cada 50 mg/m^2 adicional de doxorrubicina
Evaluación de dislipidemia	• Iniciar el tamizaje con un perfil lipídico a pacientes ≥45 años sin factores de riesgo, pacientes postmenopáusicas, pacientes en tratamiento hormonal con IA o con ≥1 factor de riesgo cardiovascular (HTA, DM2, obesidad, ECV, enfermedad autoinmune, aneurisma aórtico torácico, ERC) • Para el tamizaje, realizar en sangre venosa periférica colesterol total, HDL, TG y cálculo de LDL si los TG son <400 mg/dL (utilizando la fórmula de Friedewald), o con una medición directa de LDL si los triglicéridos están >400 mg/dL • En caso de tener un perfil lipídico normal, se puede repetir su medición a los 2 años	Educar sobre la importancia de mantener un estilo y hábitos de vida saludables (dieta y peso corporal adecuados, ejercicio, dejar de fumar, etc.) En caso de diagnosticarse dislipidemia, se debe realizar el seguimiento y tratamiento por medicina general, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica colombiana de dislipidemia, teniendo las siguientes consideraciones: En población sin enfermedad cardiovascular se recomienda utilizar la escala de Framinham recalibrada para Colombia, para clasificar el riesgo y poder dirigir el tratamiento Si la paciente está en manejo hormonal con IA o tamoxifeno no hay contraindicación para recibir hipolipemiantes En pacientes bajo tratamiento farmacológico hipolipemiante, realizar seguimiento del perfil lipídico a las 8 semanas si no hay una respuesta adecuada, o anual si hay una respuesta adecuada

IA: Inhibidor de aromatasa; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; USTV: ecografía transvaginal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cerebro-vascular; ERC: enfermedad renal crónica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; LDL: lipoproteínas de baja densidad

4. Evaluación de la dislipidemia: Los IA pueden aumentar los niveles de colesterol y el riesgo de diabetes mellitus (DM). La ganancia de peso puede causar hipertensión y resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. La guía de la ACS/ASCO recomienda monitorear los niveles séricos de lípidos y el riesgo cardiovascular según las sugerencias existentes para las pacientes de alto riesgo. Además, recomienda educar sobre la importancia de mantener un estilo y hábitos de vida saludables (20). Para la detección de la dislipidemia en los adultos, las Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Colombiano recomiendan (92):

   a) Iniciar el tamizaje con un perfil lipídico a pacientes ≥45 años sin factores de riesgo, pacientes posmenopáusicas, pacientes en tratamiento hormonal con un IA o con ≥1 factor de riesgo cardiovascular (HTA, DM2, obesidad, enfermedad cerebrovascular, enfermedad autoinmune, aneurisma aórtico torácico o enfermedad renal crónica).

   b) Solicitar colesterol total, HDL, triglicéridos (TG) y cálculo de LDL si los TG son <400 mg/dL (utilizando la fórmula de Friedewald), o con una medición directa de LDL si los TG están >400 mg/dL.

   c) En caso de tener un perfil lipídico normal se puede repetir su medición a los 2 años.

   d) En caso de diagnosticarse dislipidemia, se debe realizar el seguimiento y tratamiento por medicina general, según las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica Colombiana de dislipidemia, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

      - En pacientes sin enfermedad cardiovascular, se recomienda utilizar la escala de Framinham recalibrada para Colombia, para clasificar el riesgo y poder dirigir el tratamiento.

      - Si la paciente está en manejo hormonal con IA o tamoxifeno, no hay contraindicación para recibir hipolipemiantes.

      - En pacientes bajo tratamiento farmacológico hipolipemiante, se debe realizar seguimiento del perfil lipídico a las 8 semanas si no hay una respuesta adecuada, o anual si la hay.

¿Quién debe realizar el seguimiento?

Para responder a la pregunta de quién debería realizar el seguimiento de las supervivientes de cáncer de mama, se eligieron cinco publicaciones: dos ECC y tres artículos relacionados, que analizaron lo concerniente a los costos y a la evaluación de la CV de este grupo de mujeres.

La Dra. Eva Grunfeld ha establecido los parámetros para el seguimiento de las pacientes supervivientes de cáncer de mama por más de dos décadas, y ha demostrado que la vigilancia de rutina por médicos de atención primaria, en lugar de médicos especialistas (en Inglaterra y Canadá), se traduce en iguales desenlaces médicos (93,94), menor costo (95) y mejor satisfacción (96), sin afectar su CV (97).

En un primer estudio, se incluyeron (94,96) 296 mujeres con cáncer de mama en remisión en estadios I-III, que recibían seguimiento de rutina en hospitales generales de Inglaterra, y que fueron asignadas al azar a continuar manejo en clínicas ambulatorias, de acuerdo con la práctica habitual (grupo del hospital), o vigilancia por parte de su médico de cabecera (grupo de medicina general). La satisfacción de las pacientes con la atención médica recibida se midió mediante un cuestionario aplicado tres veces, durante un periodo de 18 meses. En los resultados iniciales, el seguimiento por parte de medicina general no se asoció con un aumento en el tiempo para el diagnóstico de la recurrencia (21 días vs 22 días, para los grupos de atención en el hospital vs medicina general, respectivamente), o con un aumento de la ansiedad o deterioro en la CV relacionada con la salud (94). La actualización de este estudio reveló que las pacientes asignadas al grupo de médicos generales presentaban mayor satisfacción que aquellas que continuaban el seguimiento en el centro hospitalario. En el primer grupo de pacientes también aumentó significativamente la satisfacción con respecto a sus niveles previos (96).

En un siguiente ECC (93), Grunfeld *et al.* compararon la atención a la supervivencia suministrada por médicos de atención primaria, con la ofrecida por médicos especialistas. En este estudio se aleatorizaron 968 mujeres con antecedente de cáncer de mama temprano, consideradas libres de enfermedad al momento de la asignación, y que habían sido diagnosticadas entre 9 y 15 meses atrás. Este trabajo no encontró

diferencias clínicamente significativas en los desenlaces oncológicos de las pacientes, incluida la tasa de muertes (6% vs 6,2%, para las pacientes evaluadas por los médicos de atención primaria y médicos especialistas, respectivamente) y la tasa de eventos clínicos graves relacionados con la recurrencia (3,5% vs 3,7%, para las pacientes evaluadas por los médicos de atención primaria y médicos especialistas, respectivamente). Tampoco hubo diferencias en los niveles de CV ($p<0,05$).

En conclusión, la transición de la atención de la supervivencia del centro oncológico al entorno de atención primaria no ha demostrado tener efectos negativos, así como el seguimiento por parte de medicina general tampoco se asocia con peores desenlaces. Incluso, las mujeres con antecedente de cáncer de mama en estadios I y II (estadios tempranos) pueden ser vigiladas por enfermeras entrenadas. En términos de costo-efectividad, el seguimiento especializado puede no ser necesario para todas las supervivientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los estudios de la Dra. Grunfeld fueron realizados en países del primer mundo, en donde se empodera y se educa a las pacientes y al personal médico sobre la enfermedad, con protocolos de vigilancia estrictos, con un mejor acceso a los servicios de salud, y con mecanismos de remisión directa al especialista, lo que facilita el tratamiento oportuno ante la aparición de signos y síntomas de alarma. En países del Tercer Mundo y con sistemas de salud precarios, o con diagnósticos más tardíos del cáncer de mama, estos hallazgos no son extrapolables.

Finalización del seguimiento

Debido a que el riesgo de recurrencia del cáncer de mama y las complicaciones asociadas a los tratamientos permanecen de forma indefinida (20), no existe una edad máxima propuesta para la finalización del seguimiento. La mayoría de las guías internacionales recomiendan la vigilancia clínica e imagenológica anual, "en adelante", a partir del año tres a cinco (98). Existe cada vez más literatura que sugiere que la frecuencia y la duración del seguimiento debe responder principalmente a las necesidades de las pacientes, y que las guías de manejo no pueden reemplazar el abordaje personalizado (5,99).

Específicamente en pacientes ancianas, se ha discutido el rol de la mamografía de vigilancia y el mejor momento para suspenderla. Debido a que las comorbilidades son frecuentes en ellas, y a que muchas morirán por causas diferentes del cáncer de mama, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento pueden ser muy significativos. Autores como Freedman *et al*. (5) sugieren realizar un abordaje basado en la funcionalidad en lugar de la edad. Conforme la edad aumenta, disminuye la posibilidad de morir por cáncer de mama y así mismo el beneficio del seguimiento. Considerando que la tasa de falsos positivos de la mamografía bienal es del 14-27% a 10 años, y que este porcentaje se duplica si la mamografía se realiza de forma anual (99), estos autores recomiendan continuar la vigilancia mamográfica bienal a partir de los 70-80 años, permitiendo una transición a un programa de vigilancia menos intensivo (5). La Guía del Adulto Mayor de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) plantea discutir los riesgos vs beneficios de continuar la mamografía de vigilancia en supervivientes con una expectativa de vida <5 años (100), dado que sus beneficios son desconocidos (101). Así, una vez las pacientes alcanzan la edad de 80 años o tienen una expectativa de vida <5 años, podría considerarse la suspensión de la mamografía pero continuando con las evaluaciones clínicas regulares (5).

En conclusión, a la fecha ningún ECC ha examinado la cuestión de cuándo las pacientes con antecedente de cáncer de mama deben ser dadas de alta del seguimiento (102), pero parece razonable suspender, al menos la vigilancia mamográfica, cuando la expectativa de vida de estas mujeres se vea superada por los potenciales riesgos de la mamografía de rutina. En mujeres mayores de 80 años o con una expectativa de vida <5 años, la frecuencia y la duración del seguimiento deben responder principalmente a las necesidades de las pacientes.

Las Tablas 3 y 4 resumen las recomendaciones para el seguimiento y la evaluación de los eventos adversos relacionados con el tratamiento oncológico, en las supervivientes de cáncer de mama, de las principales sociedades científicas internacionales (20,41,78,103).

Tabla 3. Seguimiento de la superviviente de cáncer de mama según las guías internacionales

	NCCN	ACS/ASCO	ESMO
Historia Clínica y examen físico	Cada 4-6 meses por los primeros 5 años. Anual desde el año 5	Cada 3-6 meses por los primeros 3 años, luego cada 6-12 meses por los siguientes 2 años, luego anual	Cada 3-4 meses por los primeros 2 años (cada 6 meses para pacientes de bajo riesgo y DCIS), cada 6-8 meses por los siguientes 3 años, luego anual
Mamografía	6 meses después de RT en cx conservadora. Luego anual. No realizar imágenes mamarias en mamas reconstruidas	Anual	Anual
Ecografía mamaria	-	-	Opcional
Resonancia magnética mamaria	Considerar como una opción en pacientes con riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama primario ≥20%	No se recomienda	Puede estar indicada en pacientes jóvenes, especialmente en casos de tejido mamario denso y predisposición genética o familiar
Laboratorios de rutina	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda
Imágenes de rutina	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda
Marcadores tumorales	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda

Tabla 4. Seguimiento de los eventos adversos relacionados con el tratamiento oncológico

	NCCN	ACS/ASCO	ESMO
Examen pélvico	Anual en pacientes con tamoxifeno y útero intacto	Anual en pacientes postmenopáusicas en terapia con SERM	Anual en pacientes con tamoxifeno
Ecografía transvaginal	No se recomienda	-	No se recomienda
Densitometría ósea	Basal y periódicamente en pacientes con IA o que hayan tenido falla ovárica secundaria al tratamiento	Basal y cada 2 años en pacientes postmenopáusicas con IA, premenopáusicas con tamoxifeno y/o agonistas de GnRH, pacientes con menopausia prematura inducida por CT.	Regular en pacientes con IA o supresión ovárica
Ecocardiograma	Considerar ecocardiograma transtorácico dentro del año siguiente de la finalización de la antraciclina en pacientes con dosis acumulada alta (doxorrubicina ≥250 mg/m^2 o su equivalente), o con dosis acumulada baja pero con ≥1 factor de riesgo de falla cardiaca	-	-
Perfil lipídico	Según riesgo cardiovascular	Según indicación médica	Pacientes con terapia hormonal

SERM: modulador selectivo de receptores de estrógenos; IA: Inhibidor de aromatasa; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; CT: quimioterapia

Conducta adoptada por la UF de Seno y Tejidos Blandos y la Unidad de Oncología Clínica del INC, para el seguimiento de las pacientes supervivientes de cáncer de mama (Tabla 5)

- Realizar el examen clínico de las mamas cada 3-6 meses los cinco primeros años después de finalizar el tratamiento inicial para el cáncer de mama, o durante el periodo en que la paciente se encuentre con terapia hormonal adyuvante. Después del quinto año o a la finalización de la hormonoterapia adyuvante, el examen clínico de las mamas debe ser anual.
- Realizar la mamografía anual, unilateral (en caso de mastectomía) o bilateral (en caso de cirugía conservadora), iniciando a los 6 meses desde la finalización de la radioterapia en caso de cirugía conservadora, o al año en caso de mastectomía.
- La ecografía mamaria sólo está indicada en pacientes jóvenes, con mamas densas, o ante la presencia de hallazgos mamográficos que requieran una imagen mamaria complementaria (nódulo, asimetría, áreas de distorsión de la arquitectura, etc.).
- No está justificada la RM de las mamas como parte del seguimiento de rutina.
- En mujeres asintomáticas, la evidencia no muestra un beneficio en SG con la realización de otros paraclínicos o imágenes de rutina, para la identificación temprana de metástasis a distancia; estos se deben solicitar únicamente ante la presencia de síntomas o signos clínicos.
- Después de completar la adyuvancia, las pacientes pueden continuar su seguimiento por médicos de atención primaria debidamente entrenados.
- Se le debe explicar a las pacientes en seguimiento por antecedente de cáncer de mama, que la solicitud de los paraclínicos (laboratorios e imágenes) no tiene impacto en la supervivencia por cáncer de mama.
- Toda paciente con antecedente de cáncer de mama debe consultar de forma inmediata ante cualquier signo de alarma: nódulo mamario, cambios en las características de la piel de la mama, inversión o retracción del pezón, telorrea, síntomas respiratorios de reciente aparición, cefalea persistente que no mejora con el tratamiento médico convencional, dolor abdominal persistente, dolor óseo en cadera, columna, entre otros.

Tabla 5. Conducta adoptada por las Unidades Funcionales de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología

Recomendaciones para el seguimiento de la paciente superviviente de cáncer de mama para la detección de recaídas		
Ítem	**Recomendación**	**Consideraciones especiales**
Historia clínica y examen físico	• Tumores luminales de bajo riesgo con terapia hormonal por 5 años: Seguimiento por oncología clínica y cirugía de mama y tejidos blandos intercalados cada 6 meses durante 2 años. Anual por cada servicio del segundo al quinto año y luego seguimiento anual por medicina general • Tumores luminales de alto riesgo con terapia hormonal 7-10 años: Seguimiento por oncología clínica y cirugía de mama y tejidos blandos intercalado cada 6 meses durante 2 años, luego intercalado anual hasta completar hormonoterapia • Tumores triple negativos o HER2 positivo: Seguimiento por oncología clínica y cirugía de mama y tejidos blandos intercalado cada 6 meses durante 5 años, luego intercalado bienal	Al finalizar la adyuvancia, el seguimiento lo puede continuar un médico de atención primaria entrenado

Recomendaciones para el seguimiento de la paciente superviviente de cáncer de mama para la detección de recaídas		
Ítem	**Recomendación**	**Consideraciones especiales**
Mamografía	• Inicio al sexto mes después de la finalización de la radioterapia, en pacientes con cirugía conservadora y a los 12 meses después de la cirugía en pacientes sometidas a mastectomía • Periodicidad anual; unilateral en pacientes con antecedente de mastectomía y bilateral en pacientes llevadas a cirugía conservadora	En las pacientes llevadas a reconstrucción mamaria, no se recomienda de rutina
Ecografía	No se recomienda de rutina	Solicitar únicamente en pacientes jóvenes, ante la presencia de mamas densas o hallazgos anormales en la mamografía
RM de mamas	No se recomienda de rutina	Sólo se recomienda en pacientes con un riesgo de cáncer de mama >20% a lo largo de la vida, como aquellas con mutaciones patogénicas en los genes *BRCA1/2*, en quienes la mamografía sea insuficiente, o para evaluar la integridad de las prótesis mamarias
Otras imágenes (Rx./TAC de tórax, ecografía/ TAC de abdomen o pelvis, gammagrafía ósea, PET-CT, etc.)	No se recomiendan de rutina	Realizar únicamente si se sospecha recurrencia de la enfermedad a distancia con relación a los síntomas expresados por la paciente, o los hallazgos clínicos identificados en el examen de seguimiento
Marcadores tumorales	No se recomiendan de rutina	No son sensibles ni específicos para la detección de recurrencia del cáncer de mama

Rx: radiografía; TAC: tomografía; PET-CT: tomografía por emisión de positrones

Conflictos de interés

Ninguno.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. https://doi.org/10.3322/caac.21660

2. National Cancer Institute. National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. Natl Cancer Inst. 2013;103(7). Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/

3. Cheung WY, Neville BA, Cameron DB, Cook EF, Earle CC. Comparisons of patient and physician expectations for cancer survivorship care. J Clin Oncol. 2009;27(15):2489-95. https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.3232

4. American Society of Clinical Oncology. Sobrevivencia al cáncer. CancerNet. 2013;1-32. Available from: www.cancer.net/espanol

5. Freedman RA, Keating NL, Partridge AH, Muss HB, Hurria A, Winer EP. Surveillance mammography in older patients with breast cancer—Can we ever stop? JAMA Oncol. 2017;3(3):402. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3931

6. Sisler J, Chaput G, Sussman J, Ozokwelu E. Follow-up after treatment for breast cancer: Practical guide to survivorship care for family physicians. Can Fam Physician. 2016;62(10):805-811. PMID: 27737976.

7. Bansal GJ, Telford T, Pinto K. Breast cancer survivors: Is routine "mammograms only" enough or is it time for personalised follow up?. Int J Cancer Clin Res. 2019;6:116. https://doi.org/10.23937/2378-3419/1410116

8. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830

9. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: Does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. Br J Cancer. 2007;97(12):1632-41. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604065

10. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(3):288-300. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323

11. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011;378(9793):771-84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8

12. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. Breast Cancer Res. 2015;17(1):56. https://doi.org/10.1186/s13058-015-0568-1

13. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(2):134-41. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281

14. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-72. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8

15. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Diaz S, Nuñez-Lemus M, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy and the molecular classification of locally advanced breast cancer in a Latin American cohort. Oncologist. 2019;24(12):1-11. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300

16. Kokko R, Hakama M, Holli K. Follow-up cost of breast cancer patients with localized disease after primary treatment: A randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2005;93(3):255-60. https://doi.org/10.1007/s10549-005-5199-2

17. Ruddy KJ, Partridge AH. Approach to the patient following treatment for breast cancer. UpToDate. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer

18. Lafranconi A, Pylkkänen L, Deandrea S, Bramesfeld A, Lerda D, Neamtiu L, et al. Intensive follow-up for women with breast cancer: Review of clinical, economic and patient's preference domains through evidence to decision framework. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1). https://doi.org/10.1186/s12955-017-0779-5

19. de Bock GH, Bonnema J, van Der Hage J, Kievit J, van de Velde CJH. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: A meta-analysis and systematic review. Vol. 22, Journal of Clinical Oncology. 2004. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.080

20. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(6):611-35. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3809

21. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013;31(7):961-5. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9859

22. Gulliford T, Opomu M, Wilson E, Hanham I, Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: Initial findings from the hotline study. Br Med J. 1997;314(7075):174-7. https://doi.org/10.1136/bmj.314.7075.174

23. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol. 2006;24(31):5091-7. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8575

24. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. Breast. 2013;22(3):203-10. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.03.006

25. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, Van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: A systematic review. Breast. 2002;11(3):228-35. https://doi.org/10.1054/brst.2001.0404

26. De La Rochefordière A, Mouret-Fourme E, Asselain B, Scholl SM, Campana F, Broët P, et al. Metachronous contralateral breast cancer as first event of relapse. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36(3):615-21. https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00372-0

27. Lu W, Schaapveld M, Jansen L, Bagherzadegan E, Sahinovic MM, Baas PC, et al. The value of surveillance mammography of the contralateral breast in patients with a history of breast cancer. Eur J Cancer . 2009;45(17):3000-7. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.007

28. Ciatto S, Guido M, Marco Z. Prognostic impact of the early detection of metachronous contralateral breast cancer. Eur J Cancer. 2004;40(10):1496-501. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.03.010

29. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van De Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2009;114(3):403-12. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0023-4

30. Mellink WAM, Holland R, Hendriks JH, Peeters PHM, Rutgers T, Daal V. The Contribution. 1987;1844-8. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910401)67:7<1844::aid-cncr2820670705>3.0.co;2-w

31. Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. Can Med Assoc J. 1976;114(1):27-30. PMID: 943222.

32. Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, Pope TL, Fechner RE, Broaddus W, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? Cancer. 1986;57(3):597-602. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860201)57:3%3C597::aid-cncr2820570334%3E3.0.co;2-5

33. Houssami N, Ciatto S. Mammographic surveillance in women with a personal history of breast cancer: How accurate? How effective? Breast. 2010;19(6):439-45. http://doi.org/10.1016/j.breast.2010.05.010

34. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, Sickles EA, Kerlikowske K, Buist DSM, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. JAMA - J Am Med Assoc. 2011;305(8):790-9. https://doi.org/10.1001/jama.2011.188

35. Ciatto S, Cataliotti L, Pacini P, Distante V, Bianchi S, Simoncini R, et al. Cancer reoccurrence in the conserved breast: Diagnostic features in a consecutive series of 102 cases. Int J Oncol. 1993;3(2):337-9. https://doi.org/10.3892/ijo.3.2.337

36. Wapnir IL, Alden-Corbett S, Zicherman B, Greco RS. Mammographic changes following biopsy and lumpectomy-breast irradiation. N J Med. 1993;90(1): 55-9. PMID: 8380491.

37. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. Breast J. 2006;12(1):2-6. https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00177.x

38. Lash TL, Fox MP, Buist DSM, Wei F, Field TS, Frost FJ, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. J Clin Oncol. 2007;25(21):3001-6. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.9572

39. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, Aft R, Gillanders WE. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2008;111(3). https://doi.org/10.1007/s10549-007-9795-1

40. Paszat L, Sutradhar R, Grunfeld E, Gainford C, Benk V, Bondy S, et al. Outcomes of surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: A population-based case series. Breast Cancer Res Treat. 2009;114(1):169-78. https://doi.org/10.1007/s10549-008-9986-4

41. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast cancer. J R Soc Med . 2016;70(8):515-7. Available from: https://www2.trikobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf

42. Moy L, Newell MS, Mahoney MC, Bailey L, Barke LD, Carkaci S, et al. ACR appropriateness criteria stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women. J Am Coll Radiol. 2016;13(11):e43-52. http://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.09.023

43. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298

44. National Institute for Health and Care Excellence. Review of clinical guideline (CG80): breast cancer. 2012. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg80

45. Lam DL, Houssami N, Lee JM. Imaging surveillance after primary breast cancer treatment. Am J Roentgenol. 2017;208(3):676-86. http://www.doi.org/10.2214/AJR.16.16300

46. Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM, Leung JWT, Brenner RJ, Flowers CI, et al. Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy. Radiology. 2012;264(2):371-7. https://doi.org/10.1148/radiol.12111458

47. McNaul D, Darke M, Garg M, Dale P. An evaluation of post-lumpectomy recurrence rates: Is follow-up every 6 months for 2 years needed? J Surg Oncol. 2013;107(6):597-601. https://doi.org/10.1002/jso.23298

48. Allen A, Cauthen A, Vaughan J, Dale P. The clinical utility and cost of postoperative mammography completed within one year of breast conserving therapy: Is it worth It? Am Surg. 2017;83(8):871-874. PMID: 28822394.

49. Hymas R V., Gaffney DK, Parkinson BT, Belnap TW, Sause WT. Is short-interval mammography necessary after breast conservation surgery and radiation treatment in breast cancer patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys . 2012;83(2):519-24. http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.029

50. Lin K, Eradat J, Mehta NH, Bent C, Lee SP, Apple SK, et al. Is a short-interval postradiation mammogram necessary after conservative surgery and radiation in breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(4):1041-7. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.02.017

51. Yoon JH, Kim MJ, Kim EK, Moon HJ. Imaging surveillance of patients with breast cancer after primary treatment: Current recommendations. Korean J Radiol. 2015;16(2):219-28. https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.219

52. Berg WA, Bandos AI, Mendelson EB, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED. Ultrasound as the primary screening test for breast cancer: Analysis from acrin 6666. J Natl Cancer Inst. 2016;108(4):1-8. https://doi.org/10.1093/jnci/djv367

53. Bromley L, Xu J, Loh SW, Chew G, Lau E, Yeo B. Breast ultrasound in breast cancer surveillance; incremental cancers found at what cost? Breast. 2020;54:272-7. https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.11.007

54. Kim SY, Cho N, Kim SY, Choi Y, Kim ES, Ha SM, et al. Supplemental breast US screening in women with a personal history of breast cancer: A matched cohort study. Radiology. 2020;295(1):54-63. https://doi.org/10.1148/radiol.2020191691

55. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA - J Am Med Assoc. 2012;307(13):1394-404. https://doi.org/10.1001/jama.2012.388

56. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, Hippe DS, Rendi MH, Kalish G, et al. Screening MRI in women with a personal history of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2016;108(3):1-8. https://doi.org/10.1093/jnci/djv349

57. Quinn EM, Coveney AP, Redmond HP. Use of magnetic resonance imaging in detection of breast cancer recurrence: A systematic review. Ann Surg Oncol. 2012;19(9):3035-41. https://doi.org/10.1245/s10434-012-2341-3

58. Wernli KJ, Ichikawa L, Kerlikowske K, Buist DSM, Brandzel SD, Bush M, et al. Surveillance breast MRI and mammography: Comparison in women with a personal history of breast cancer. Radiology. 2019;292(2):311-8. https://doi.org/10.1148/radiol.2019182475

59. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: A systematic review. Plast Reconstr Surg. 2007;120(5):1125-32. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000279143.66781.9a

60. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5). https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub3

61. Ghezzi P, Magnanini S. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. JAMA. 1994;271:1587-92. https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510440047031

62. Del Turco MR, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: A randomized trial. JAMA J Am Med Assoc. 1994;271(20):1593-7. https://doi.org/10.1001/jama.271.20.1593

63. Bonilla-Sepúlveda. Tumor markers in breast cancer. Systematic review. Ginecol Obs Mex. 2020;88(12):860-9. https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269

64. Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: Protection and control of the cell surface. Nat Rev Cancer. 2004;4(1):45-60. https://doi.org/10.1038/nrc1251

65. Molina R, Zanón G, Filella X, Moreno F, Jo J, Daniels M, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 1995;36(1):41-8. https://doi.org/10.1007/BF00690183

66. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi G, Theriault R, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. J Clin Oncol. 1997;15(6):2322-8. https://doi.org/10.1200/jco.1997.15.6.2322

67. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: A prospective study. Eur J Cancer. 2002;38(9):1189-93. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00429-4

68. Mariani L, Miceli R, Michilin S, Gion M. Serial determination of CEA and CA 15.3 in breast cancer follow-up: An assessment of their diagnostic accuracy for the detection of tumour recurrences. Biomarkers. 2009;14(2):130-6. https://doi.org/10.1080/13547500902770090

69. Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, Wigler N, Chaitchik S. Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;35(1):80-3. https://doi.org/10.1007/BF00686288

70. Merimsky O, Kovner F, Inbar M, Hareuveni M, Rosenboim Y, Chaitchik S. Tamoxifen for disease-negative but MCA-positive breast cancer patients. Oncol Rep. 1997;4(4):843-7. https://doi.org/10.3892/or.4.4.843

71. Nicolini A, Anselmi L, Michelassi C, Carpi A. Prolonged survival by "early" salvage treatment of breast cancer patients: A retrospective 6-year study. Br J Cancer. 1997;76(8):1106-11. https://doi.org/10.1038/bjc.1997.515

72. Nicolini A, Carpi A, Michelassi C, Spinelli C, Conte M, Miccoli P, et al. "Tumour marker guided" salvage treatment prolongs survival of breast cancer patients: Final report of a 7-year study. Biomed Pharmacother. 2003;57(10):452-9. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.09.004

73. Sparano JA, Lynn Henry N. Surveillance after treatment of localized breast cancer: Time for reappraisal? J Natl Cancer Inst. 2019;111(4):339-41. https://doi.org/10.1093/jnci/djy153

74. Trapp E, Janni W, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, De Gregorio A, et al. Presence of circulating tumor cells in high-risk early breast cancer during follow-up and prognosis. J Natl Cancer Inst. 2019;111(4):380-7. https://doi.org/10.1093/jnci/djy152

75. Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, Wolff AC, Northfelt DW, Dang CT, et al. Association of circulating tumor cells with late recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018;4(12):1700-6. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2574

76. Pedrazzini A, Gelber R, Isley M, Castiglione M, Goldhirsch A. First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1986;4(3):389-94. https://doi.org/10.1200/JCO.1986.4.3.389

77. Salani R, Andersen BL. Gynecologic care for breast cancer survivors: Assisting in the transition to wellness. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(5):390-7. http://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.858

78. Tevaarwerk A, Denlinger CS, Sanft T, Ansbaugh SM, Armenian S, Baker KS, et al. Survivorship, Version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(6):676-685. https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0028

79. Kokko R, Hakama M, Holli K. Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: A randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2003;81(1):33-9. https://doi.org/10.1023/A:1025419114857

80. Hurria A, Leung D, Trainor K, Norton L, Hudis C. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. J Oncol Manag. 2003;12(5): 13-5. PMID: 14619990.

81. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: A meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol. 2011;21(12):2604-17. https://doi.org/10.1007/s00330-011-2221-4

82. Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH, Winston CB, Yoo HH, Panicek DM. Breast cancer: Assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. Am J Roentgenol. 2001;176(6):1433-6. https://doi.org/10.2214/ajr.176.6.1761433

83. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. Health Technol Assess (Rockv). 2010;14(50):1-120. https://doi.org/10.3310/hta14500

84. Henry LN, Hayes DF, Ramsey SD, Hortobagyi GN, Barlow WE, Gralow JR. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. J Natl Cancer Inst. 2014;106(4):1-7. https://doi.org/10.1093/jnci/dju034

85. Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341-52. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1

86. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(31):2916-46. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01696

87. Committee Opinion No. 601. Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol. 2014;123(6):1394-7. https://doi.org/10.1097/01.aog.0000450757.18294.cf

88. Fung MFK, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. Gynecol Oncol. 2003;91(1):154-9. https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00441-4

89. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: Where these entities intersect: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;137(8). https://www.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556

90. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-31. https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1703643

91. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15(10):1063-93. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192

92. Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. 2014. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC-Dislipidemi-completa.pdf

93. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: A comparison of family physician versus specialist care. J Clin Oncol. 2006;24(6):848-55. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.2235

94. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: Randomised trial. Br Med J. 1996;313(7058):665-9. https://doi.org/10.1136/bmj.313.7058.665

95. Grunfeld E, Gray A, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Coyle D, et al. Follow-up of breast cancer in primary care vs specialist care: Results of an economic evaluation. Br J Cancer. 1999;79(7-8). https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690197

96. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J, et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: Results from a randomized controlled trial. Br J Gen Pract. 1999;49(446):705-10. PMID: 10756611.

97. Grunfeld E, Yudkin P, Adewuyl-Dalton R, Vessey MP, Mant D. Follow up in breast cancer. Quality of life unaffected by general practice follow up. BMJ. 1995;311(6996):54. https://doi.org/10.1136%2Fbmj.311.6996.54

98. Spronk I, Korevaar JC, Schellevis FG, Albreht T, Burgers JS. Evidence-based recommendations on care for breast cancer survivors for primary care providers: A review of evidence-based breast cancer guidelines. BMJ Open. 2017;7(12). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015118

99. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: A review. JAMA - J Am Med Assoc. 2014;311(13):1336-47. https://doi.org/10.1001/jama.2014.2834

100. VanderWalde N, Jagsi R, Dotan E, Baumgartner J, Browner IS, Burhenn P, et al. NCCN Guidelines insights: Older adult oncology, Version 2.2016. J Natl Compr Cancer Netw. 2016;14(11):1357-70. https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0146

101. Freedman RA, Keating NL, Pace LE, Lii J, McCarthy EP, Schonberg MA. Use of surveillance mammography among older breast cancer survivors by life expectancy. J Clin Oncol. 2017;35(27). https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1209

102. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: A systematic review of the literature. Br J Cancer. 2007;96(11):1625-32. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603771

103. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(8):1194-1220. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173

Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia

Por el control del cáncer

ww.cancer.gov.co