

Guía de Práctica Clínica: Cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama en Chile fue protocolizado bajo la Guía Clínica Auge de 2015. Sin embargo, desde la publicación de ese documento oficial del Ministerio de Salud, se ha avanzado enormemente en su conocimiento, especialmente desde el punto de vista molecular. Asimismo, se han incorporado avances tecnológicos y terapias, promisorias, drogas nuevas, que han aportado al tratamiento, sobrevida y calidad de vida de los pacientes.

Durante los últimos tres años, un equipo multidisciplinario de especialistas en mastología (del sistema público y privado), al alero de la Sociedad Chilena de Mastología, ha trabajado en el desarrollo de un número pequeño de preguntas para la Guía de Práctica Clínica que actualiza el abordaje de esta enfermedad. Ello, tras el análisis de literatura basada en evidencia sobre las intervenciones disponibles para el manejo del cáncer de mama a nivel internacional, además de resultados de estudios chilenos. Asimismo, propone estas siete preguntas y sus desenlaces de interés siguiendo los estándares y metodologías propuestas internacionalmente para la elaboración de estos documentos.

Como sociedad médica publicamos esta información en nuestro sitio web www.mastología.cl para que pacientes, médicos generales y especialistas en esta patología puedan tener acceso a esta información.

RESUMEN INTRODUCCIÓN:

MÉTODOS: El panel elaboró y graduó las recomendaciones siguiendo la metodología GRADE. Para estimar el efecto de cada intervención, se identificó revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados. Además, se realizó una búsqueda de estudios realizados con población chilena. Para cada una de las preguntas, el panel determinó la dirección y fuerza de la recomendación mediante una tabla de la Evidencia a la Decisión.

RECOMENDACIONES: **Recomendación 1:** La sociedad de mastología sugiere no usar disección axilar en pacientes con cáncer de mama estadios I y II con 1 o 2 linfonodos centinela positivos, sin compromiso extranodal, sometidas a mastectomía parcial y radioterapia adyuvante (recomendación condicional basada en certeza de evidencia baja de los efectos). **Recomendación 2:** La sociedad de mastología sugiere medir Ki67 en adición a RE, RPg y HER2 en pacientes con cáncer de mama invasivo (recomendación condicional basada en certeza de evidencia baja de los efectos). **Recomendación 3:** La sociedad de mastología sugiere no usar radioterapia post-mastectomía total en pacientes con cáncer de mama etapa clínica I y II N0 con respuesta patológica completa luego de QMT neoadyuvante (recomendación condicional basada en certeza de evidencia muy baja de los efectos). **Recomendación 4:** La sociedad de mastología sugiere usar radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama etapa III sometidas a

QMT neoadyuvante y mastectomía con respuesta patológica completa (recomendación condicional basada en certeza de evidencia muy baja de los efectos). **Recomendación 5:** La sociedad de mastología recomienda no usar seguimiento de rutina con Resonancia Magnética en pacientes tratadas con riesgo promedio de recurrencia (recomendación fuerte basada en certeza de evidencia muy baja de los efectos). **Recomendación 6:** La sociedad de mastología sugiere no usar pertuzumab de rutina en neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) (recomendación condicional basada en certeza de evidencia baja de los efectos). **Recomendación 7:** La sociedad de mastología sugiere usar inhibidores de ciclina en adición a hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico RH (+) HER2 (-) (recomendación condicional basada en certeza de evidencia moderada de los efectos).

DISCUSIÓN: Esta guía de práctica clínica provee recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre el efecto de las intervenciones, así como de los valores y preferencias de las personas.

Financiamiento: La metodología de esta guía fue financiada por la Sociedad Chilena de Mastología.

INTRODUCCIÓN

Propósito de la GPC, audiencia y población objetivo:

El propósito de esta guía es presentar recomendaciones basadas en evidencia sobre algunas intervenciones disponibles para el manejo del cáncer de mama. Su audiencia objetivo corresponde a todos los profesionales de la salud y su población objetivo corresponde a personas con diagnóstico confirmado de cáncer de mama.

MÉTODOS

El panel elaboró y graduó las recomendaciones siguiendo la metodología GRADE, de acuerdo a los estándares propuestos por The Institute of Medicine y The Guidelines International Network (1).

Composición del panel

Mediante invitaciones personales fueron convocados todos los profesionales de la salud de alguna manera involucrados en el tratamiento del cáncer de mama.

Formulación de preguntas y selección de desenlaces

El panel elaboró preguntas definiendo explícitamente la población de interés, la intervención y la comparación. Luego de un proceso de priorización, seis preguntas fueron seleccionadas (Tabla 1).

Para cada una de las preguntas se seleccionaron los desenlaces de interés siguiendo un proceso estandarizado: primero, el panel identificó todos los posibles desenlaces atingentes, para luego evaluar su importancia relativa para la decisión.

Revisión de la evidencia respecto de los efectos de las intervenciones

Para estimar el efecto relativo de cada intervención, se identificó revisiones sistemáticas pertinentes mediante una búsqueda en MEDLINE, EMBASE y The Cochrane Library (Noviembre 2017) (apéndice 1). Las revisiones sistemáticas seleccionadas a partir de la búsqueda fueron incorporadas en una matriz de epistemonikos que permitió definir los estudios primarios contenidos en éstas y seleccionar, a partir de la matriz, los estudios primarios relevantes para cada pregunta. Cuando no se identificó ningún estudio adicional no contenido en las revisiones sistemáticas, se utilizó los resultados del meta-análisis original sin cambios. Cuando se identificó uno o más estudios randomizados no contenidos en una revisión sistemática, se actualizó el meta-análisis usando el programa RevMan 5.3 (Version 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) mediante el método de Mantel–Haenszel y el modelo de efectos aleatorios.

Para cada desenlace seleccionado, se evaluó la certeza en la evidencia siguiendo la metodología GRADE (2). Dos investigadores juzgaron el riesgo de sesgo del conjunto de evidencia, la inconsistencia entre los resultados de los estudios individuales, la precisión de los estimadores combinados en el meta-análisis, la aplicabilidad de la evidencia encontrada a la pregunta y la probabilidad de sesgo de publicación. En el caso de los estudios randomizados incluidos en revisiones sistemáticas, se aceptó el juicio de riesgo de sesgo para los estudios individuales de los autores de la revisión. Para los estudios randomizados no incluidos en revisiones sistemáticas, se evaluó el riesgo de sesgo a nivel de cada desenlace siguiendo los principios de la Cochrane Risk of Bias Tool (3).

Finalmente, los efectos relativos y absolutos de las intervenciones, así como la evaluación de la certeza de la evidencia se presentaron al panel en una tabla de resumen de evidencia.

Revisión de evidencia adicional

Para identificar estudios describiendo la importancia relativa de los distintos desenlaces seleccionados, así como de la valoración de los pacientes de las distintas intervenciones, se realizó una búsqueda de estudios observacionales en MEDLINE y EMBASE. También se realizó una búsqueda de estudios de costo efectividad o de uso de recursos MEDLINE y EMBASE. Por último, se realizó una búsqueda de estudios chilenos evaluando las intervenciones contenidas en esta guía en MEDLINE (apéndice 1).

Determinación de la dirección y fuerza de la recomendación

Para cada una de las preguntas, el panel determinó en consenso la dirección y fuerza de la recomendación siguiendo la metodología GRADE. Para ello se elaboró una tabla de la Evidencia a la Decisión utilizando el programa GRADEpro Guideline Development Tool (McMaster GRADE Center, Hamilton, Ontario, Canada, 2016). Cada tabla resume la evidencia disponible respecto de los efectos de la

intervención, la certeza en la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, así como información respecto a la accesibilidad, aceptabilidad e impacto en la equidad de cada intervención. El panel decidió no incluir evidencia de costos en la determinación de la dirección y fuerza de la recomendación.

Cómo utilizar esta guía

Las recomendaciones fueron clasificadas como “fuerte” o “condicional”. La Tabla 2 muestra la interpretación correcta de los distintos grados de recomendación.

RECOMENDACIONES

1. En pacientes con cáncer de mama estadios I y II con 1 o 2 linfonodos centinela positivo sometidas a cirugía conservadora o mastectomía total y radioterapia ¿se debe realizar disección axilar versus no disección axilar?

Recomendación 1: La sociedad de mastología sugiere en pacientes con cáncer de mama estadios I y II con 1 o 2 linfonodos centinela positivos utilizando técnica mixta (azul patente y tecnecio 99) sin compromiso extranodal sometidas a mastectomía parcial y radioterapia adyuvante no completar disección axilar (recomendación condicional basada en certeza de evidencia baja de los efectos).

Consideraciones de subgrupo: En el caso de pacientes que no recibirán radioterapia adyuvante, se debe evaluar la realización de disección axilar considerando la presencia de otros factores de riesgo (pacientes con cáncer de mama estadios I y II con 1 o 2 linfonodos centinela positivos sin compromiso extranodal que no recibirán radioterapia adyuvante, se debe realizar disección axilar).

Resumen de la evidencia

Identificamos seis revisiones sistemáticas (RS) (4-9), seleccionando un estudio clínico aleatorizado (ECA) (10) a partir de éstas. El estudio evaluó la disección axilar completa versus la no disección en pacientes con cáncer de mama etapa clínica T1 o T2 N0 M0 sometidas a linfonodo centinela y tratamiento conservador que presentaron márgenes negativos (en el apéndice 2 se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD)).

Beneficios

La realización de disección axilar en comparación a no realizarla, podría aumentar la mortalidad y la recurrencia locoregional. Por cada 1.000 pacientes con cáncer de mama estadios I y II con 1 o 2 linfonodos centinela positivos sin compromiso extranodal sometidas a mastectomía parcial y radioterapia adyuvante en que se efectúa disección axilar, podrían presentarse 28 muertes más (RR 1.29; IC95% 0.88 a 1.89) y 17 personas más podrían tener una recurrencia locoregional (RR 1.95; IC95% 0.83 a 4.54) en comparación a cuando no se realiza disección.

Riesgos

La realización de disección axilar en comparación a no realizarla probablemente aumentará las infecciones de heridas operatorias, las parestesias axilares y podría aumentar el linfedema. Por cada 1.000 pacientes con cáncer de mama estadios I y II con 1 o 2 linfonodos centinela positivos sin compromiso extranodal sometidas a mastectomía parcial y radioterapia adyuvante en que se efectúa disección axilar, probablemente 53 más tendrán infección de herida operatoria (RR 2.80; IC95% 1.43 a 5.49), 304 más tendrán parestesias axilares (RR 4.40; IC95% 2.92 a 6.61) y 45 más podrían presentar linfedema (RR 1.73; IC95% 0.93 a 3.24).

Justificación de la recomendación

El panel consideró no realizar disección axilar podría aumentar la probabilidad de morir y de tener recurrencia locoregional. Sin embargo, la certeza en la evidencia es baja, lo que justifica una recomendación condicional.

Consideraciones de implementación

2. En el carcinoma infiltrante ¿se debe realizar 3 marcadores tumorales (RE, RPg y HER2) v/s cuatro marcadores (RE, RPg, HER2 y Ki67)? Recomendación 2: La sociedad de mastología sugiere medir Ki67 en adición a RE, RPg y HER2 en pacientes con cáncer de mama invasivo (recomendación condicional basada en certeza de evidencia baja de los efectos).

Resumen de la evidencia

No encontramos ningún estudio evaluando el impacto de la medición de Ki67 en adición a RE, RPg y HER2 en el manejo de pacientes con cáncer de mama invasivo.

Identificamos una revisión sistemática (REF) que evaluó el valor pronóstico de niveles altos versus bajos de Ki67. Según el resultado de esta revisión, el nivel de Ki67 es un factor predictor independiente en la sobrevida global y de la sobrevida libre de enfermedad (Hazard Ratio 1.57, IC 95% 1.33-1.87 y 1.50, IC 95% 1.34-1.69 respectivamente).

Beneficios

No identificamos evidencia evaluando el impacto de la medición de Ki67 en los desenlaces importantes para las mujeres.

Riesgos

No identificamos evidencia evaluando los potenciales riesgos de la medición de Ki67.

El panel consideró que la medición de Ki67 en adición a RE, RPg y HER2 en pacientes con cáncer de mama invasivo, podría ayudar a caracterizar mejor el pronóstico, y de esa forma, ofrecer tratamientos más ajustados a las probabilidades

reales de supervivencia y/o control de la enfermedad. Sin embargo, no existe evidencia directa que muestre que la medición de Ki67 impacte en las decisiones de tratamiento o en los desenlaces importantes para las personas, por lo que se optó por una recomendación condicional.

3. En pacientes con cáncer de mama etapa I y II N0, sometidas a QMT neoadyuvante y mastectomía con respuesta patológica completa (ypT0N0), ¿se debe realizar radioterapia adyuvante en comparación a omitir radioterapia?

Recomendación 3: La sociedad de mastología sugiere no usar radioterapia post mastectomía total en pacientes con cáncer de mama etapa clínica I y II N0 con respuesta patológica completa luego de QMT neoadyuvante (recomendación condicional basada en certeza de evidencia muy baja de los efectos).

Resumen de la evidencia

No se encontraron RS ni ECA que contestaran esta pregunta. Por lo que se utilizó un estudio retrospectivo de mujeres con cáncer de mama primario que tuvieron respuesta patológica completa luego de quimioterapia neoadyuvante (11). En el apéndice 4 se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD).

Beneficios

Debido a que no se encontraron casos de recurrencia locoregional a 10 años en el total de pacientes etapa I y II reclutadas en el estudio, no se pudo estimar el riesgo relativo.

Riesgos

No se encontró desenlaces asociados a riesgo de radioterapia en el estudio identificado. Sin embargo, es importante recalcar el riesgo de cardiotoxicidad y/o neumonitis asociado a la radioterapia.

Justificación de la recomendación

El panel considero realizar una recomendación en contra del uso de radioterapia post mastectomía total en pacientes con cáncer de mama etapa clínica I y II N0 con respuesta patológica completa luego de QMT neoadyuvante, debido a que no se encontraron casos de recurrencia locoregional en ninguno de los dos grupos del estudio y que la radioterapia no está exenta de riesgos. El subgrupo de pacientes con etapa clínica II y ganglio positivo previo a QMT neoadyuvante no se encuentra bien representado en el estudio, por lo que la recomendación podría no aplicar en ese caso.

Consideraciones de implementación

4. En pacientes con cáncer de mama etapa III, sometidas a QMT neoadyuvante y mastectomía con respuesta patológica completa (ypT0N0), ¿se debe realizar radioterapia adyuvante en comparación a omitir radioterapia?

Recomendación 4: La sociedad de mastología sugiere usar radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama etapa III sometida a QMT neoadyuvante y mastectomía con respuesta patológica completa (recomendación condicional basada en certeza de evidencia muy baja de los efectos)

Resumen de la evidencia

No se encontraron RS ni ECA que contestaran esta pregunta. Por lo que se utilizó un estudio retrospectivo de mujeres con cáncer de mama primario que tuvieron respuesta patológica completa luego de quimioterapia neoadyuvante (11). En el apéndice 5 se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD).

Beneficios

El uso de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama etapa III que tuvieron respuesta completa a tratamiento podría disminuir la recurrencia locoregional y aumentar la sobrevida de manera específica y de forma global en comparación a no utilizar radioterapia. Por cada 100 pacientes sometidas a radioterapia adyuvante, se podrían evitar 27 recurrencias locoregionales (RR 0.19 IC95% 0.06 a 0.67) y podrían sobrevivir de manera específica 45 personas más (RR 2.09, IC95% 1.06 a 4.11) y de forma global 44 más (RR 2.32; IC95% 1.03 a 5.23).

Riesgos

No se encontró desenlaces asociados a riesgo de radioterapia en el estudio identificado. Sin embargo, el panel consideró que es importante recalcar el riesgo de cardiotoxicidad y neumonitis asociado a la radioterapia.

Justificación de la recomendación

El panel considero que los posibles beneficios de la radioterapia en la recurrencia locoregional y en la sobrevida podrían sobrepasar los riesgos de esta, por lo que realizó una recomendación a favor del uso de radioterapia adyuvante en la mayoría de los pacientes con cáncer de mama etapa III sometida a QMT neoadyuvante y mastectomía con respuesta patológica completa.

5. En mujeres con cáncer de mama tratado, ¿se debe realizar el seguimiento con resonancia mamaria (RM) y mamografía o examen físico y mamografía más ecografía mamaria?

Recomendación 5:

La sociedad de mastología recomienda no usar resonancia mamaria como examen de seguimiento de rutina en pacientes tratadas por cáncer de mama

con riesgo promedio de recurrencia (recomendación fuerte basada en certeza de evidencia muy baja de los efectos).

Resumen de la evidencia

No identificamos ningún estudio evaluando el impacto del seguimiento con resonancia mamaria y mamografía o examen físico versus mamografía más ecografía mamaria en desenlaces importantes para las pacientes. Solo se identificó un estudio de exactitud diagnóstica que evaluó la sensibilidad y especificidad de la resonancia mamaria y del seguimiento clínico más mamografía estándar comparado con el seguimiento a 1-2 años como gold estándar (REF). El estudio mostró una sensibilidad de 1.00 (IC 95%: 0.66 a 1.00) y una especificidad de 0.93 (IC 95%: 0.86 a 0.97) para la resonancia, comparado con una sensibilidad de 1.00 (IC 95%: 0.66 a 1.00) y una especificidad de 0.67 (IC 95%: 0.56 a 0.76) con el seguimiento clínico más mamografía estándar.

Beneficios

Si comparamos la evaluación clínica más mamografía estándar, el seguimiento con RM puede disminuir el número de pacientes con resultados falsos positivos. Por cada 1000 pacientes evaluados, se podrían evitar 236 resultados falsamente positivos. Sin embargo, el seguimiento con resonancia no parece generar un aumento en el número de pacientes con resultados falsamente negativos.

Riesgos

No encontramos evidencia de los efectos adversos del seguimiento con resonancia mamaria.

Justificación de la recomendación

El panel consideró que el uso rutinario de resonancia para el seguimiento de mujeres tratadas por cáncer de mama y con riesgo promedio de recurrencia no traería beneficios para las pacientes y claramente aumenta los costos.

Las recomendaciones fuertes basadas en certeza baja o muy baja son excepcionales. Sin embargo, en este caso el panel consideró que existe considerable incertidumbre respecto de los beneficios del seguimiento con resonancia, pero existe certeza de que su uso rutinario aumenta considerablemente los costos.

6. En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) que recibirán QMT neoadyuvante, ¿deben recibir taxanos + trastuzumab + pertuzumab vs taxanos + trastuzumab?

Recomendación 6: La sociedad de mastología sugiere no usar pertuzumab de rutina en neoadyudancia en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) (recomendación condicional basada en certeza de evidencia baja de los efectos).

Resumen de la evidencia

Identificamos cuatro RS (12-15) que fueron analizadas, seleccionando un ensayo clínico pivotal etiqueta abierta (16) y su extensión con resultados a 5 años (17). El estudio randomizó a pacientes con cáncer de mama HER2 (+), operable, localmente avanzado o inflamatorio con tumores primarios mayores a 2 cm de diámetro a recibir 4 ciclos de QMT neoadyuvante: trastuzumab más docetaxel o pertuzumab y trastuzumab más docetaxel o pertuzumab y trastuzumab o pertuzumab más docetaxel. En el apéndice 7 se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD).

Beneficios

Al adicionar pertuzumab al esquema de taxanos más pertuzumab en comparación a no adicionarlo a dicho esquema, podría disminuir los casos de muerte o progresión de la enfermedad a 5 años, aumentar la respuesta global y probablemente aumentar la respuesta patológica completa. Por cada 1000 pacientes en los que se adiciona pertuzumab, 20 menos podrían morir o tener progresión de su enfermedad a los 5 años (RR 0.89; IC95% 0.49 a 1.63), 65 más podrían tener respuesta global (RR 1.08 IC95% 0.96 a 1.22) y 168 más probablemente tendrán respuesta patológica completa (RR 1.58; IC95% 1.10 a 2.27).

Riesgos

Al adicionar pertuzumab al esquema de taxanos más pertuzumab en comparación a no adicionarlo a dicho esquema, podrían disminuir los casos de neutropenia, y leucopenia y podrían aumentar los casos de neutropenia febril o insuficiencia cardíaca a 5 años. Por cada 1000 pacientes en los que se adiciona pertuzumab, 113 menos podrían presentar neutropenia grado 3 o 4 (RR 0.83, IC95% 0.67 a 1.03), 66 menos podrían presentar leucopenia grado 3 o 4 a los 5 años (RR 0.46; IC95% 0.18 a 1.17), 19 más podrían presentar neutropenia febril grado 3 o 4 a los 5 años (RR 1.20; IC95% 0.54 a 2.66) y 65 más podrían presentar insuficiencia cardíaca a los 5 años (RR 4.50; IC95% 1.00 a 20.34).

Justificación de la recomendación

El panel considero que los beneficios son pequeños y los costos son grandes, por lo que para la mayoría de los pacientes no sería una alternativa viable.

Consideraciones de implementación

7. En pacientes con cáncer de mama metastásico RH (+) HER2 (-) ¿deben recibir hormonoterapia con inhibidores de ciclina dependiente de quinasa vs hormonoterapia sola?

Recomendación 7: La sociedad de mastología sugiere usar inhibidores de ciclina en adición a hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico RH (+) HER2 (-) (recomendación condicional basada en certeza de evidencia moderada de los efectos)

Resumen de la evidencia

Identificamos seis RS (18-23) que fueron analizadas, seleccionando 2 ECA a partir de ellas (24, 25), los cuales fueron metaanalizados a través del programa Revman. El estudio de Finn 2016 randomizó a mujeres con cáncer de mama avanzado RH (+) HER2 (-) sin tratamiento previo a recibir palbociclib más letrozol o placebo más letrozol y el estudio de Hortobagyi 2016 randomizó al mismo grupo de pacientes a recibir ribociclib más letrozol o placebo más letrozol. En el apéndice 8 se encuentra la tabla de resumen de hallazgos (SoF) y la tabla de la evidencia a la decisión (EtD).

Beneficios

El uso de hormonoterapia con inhibidores de ciclina dependiente de quinasa vs hormonoterapia sola probablemente disminuirá los casos de muerte o progresión de la enfermedad, aumentará la respuesta global y podría aumentar el beneficio clínico. Por cada 100 pacientes tratadas con inhibidores de ciclina en adición a hormonoterapia, probablemente 19 menos morirán o presentarán progresión de su enfermedad (RR 0.68; IC95% 0.61 a 0.76), probablemente 10 más podrían tener respuesta global (RR 1.34; IC95% 1.10 a 1.62) y 11 más podrían tener beneficio clínico (RR 1.15; IC95% 1.04 a 1.26).

Riesgos

El uso de hormonoterapia con inhibidores de ciclina dependiente de quinasa vs hormonoterapia sola probablemente aumentará los casos de neutropenia y los casos de leucopenia. Por cada 100 pacientes tratadas con inhibidores de ciclina en adición a hormonoterapia, probablemente 60 más presentarán neutropenia (RR 56.59; IC95% 25.49 a 125.64) y 16 más presentarán leucopenia (RR 43.77; IC95% 12.57 a 152.45).

Justificación de la recomendación

El panel considero realizar una recomendación condicional a favor del uso de inhibidores de ciclina dependiente de quinasa

Consideraciones de implementación

Discusión.

La presente Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de mama (2017) ofrece recomendaciones elaboradas por un grupo multidisciplinario de expertos, basándose su confección en la mejor evidencia disponible.

Por lo extenso del documento hemos omitido las tablas de análisis, para el que se interesa puede solicitarlas a nuestro sitio web y se hará llegar.

Coordinadora de la Guía:

Dra. M. Eugenia Bravo

Asesores metodológicos. Búsqueda y síntesis de la evidencia:

Dr. Ignacio Neumann

Dra. Francisca Rodríguez

Redacción de la sección de descripción y epidemiología:

Dra. Francisca Rodríguez

Grupo colaborativo:

Dra. Mónica Ahumada

Dra. Christine Adaniel

Dra. Bernardita Aguirre

Dra. Marcela Amar

Dra. Carolina Bencke

Dra. María José Del Río

Dr. Juan Manuel Donaire

Dra. Paula Escobar

Dra. Fancy Gaete

Dr. Carlos Gallardo

Dra. Gladys Ibañez

Dra. María Graciela Olivares

Dra. Valentina Ovalle

Dra. Militza Petric

Dr. Moisés Russo

Dra. Constanza Rojas

Dr. Claudio Salas

Dra. Catalina Vial

Referencias:

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94. Epub 2011/01/05.
2. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6. Epub 2011/01/07.
3. J.P. Higgins DA. Assessing the risk of bias in included studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.0.1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2008.
4. Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP, Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015;41(8):958-66.
5. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analyses. *Springerplus*. 2016;5:85.
6. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, Chen C, Hou WH, Lee WH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *International Journal of Surgery*. 2016;34:73-80.
7. Ram R, Singh J, McCaig E. Sentinel node biopsy alone versus completion axillary node dissection in node positive breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Breast Cancer*. 2014;2014 (no pagination)(513780).
8. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(4):812-25.
9. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;129(3):675-89.
10. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Annals of Surgery*. 2010;252(3):426-32; discussion 32-3.
11. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau S-WC, Yu T-K, et al. Postmastectomy Radiation Improves the Outcome of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Who Achieve a Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2007;68(4):1004-9.
12. Bria E, Carbognin L, Furlanetto J, Pilotto S, Bonomi M, Guarneri V, et al. Impact of neoadjuvant single or dual HER2 inhibition and chemotherapy backbone upon pathological complete response in operable and locally advanced breast cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. *Cancer Treatment Reviews*. 2014;40(7):847-56.

13. Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: A network meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106 (9) (no pagination)(10).
14. Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, et al. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC cancer*. 2014;14:625.
15. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, et al. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clinical Breast Cancer*. 2013;13(5):315-24.
16. 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):25-32.
17. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, 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. *The Lancet Oncology*. 17(6):791-800.
18. Koleva-Kolarova RG, Oktorova MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;55:16-25.
19. Wilson FR, Varu A, Mitra D, Cameron C, Iyer S. Network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapies for treatment of postmenopausal women with HR+/ HER2-advanced/ metastatic breast cancer. *Value in Health*. 2016;19 (7):A714.
20. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *Esmo Open*. 2016;1(6):e000093.
21. Goldvaser H, Ribnikar D, Fazelzad R, Seruga B, Templeton AJ, Ocana A, et al. Influence of non-measurable disease on progression-free survival in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;59:46-53.
22. Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Current Medical Research & Opinion*. 2017:1-25.
23. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenowski I, Peterson J, Kaplan J, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;35:1-7.
24. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(20):1925-36.
25. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(18):1738-48.