

CÁNCER DE MAMA ¿QUÉ CAMBIOS IMPACTARON SU PERSPECTIVA EN 2019?

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO

MEDICINA ONCOLÓGICA, HEMATOLOGÍA. VALENCIA, ESTADO CARABOBO, VENEZUELA

RESUMEN

Pretendemos con esta revisión incorporar los recientes avances en prevención, diagnóstico y tratamiento (local y sistémico) del cáncer de mama. El método que hemos seleccionado para tal fin, es la revisión de importantes guías internacionales (2018-2019), correspondientes a recomendaciones de sociedades internacionales y reconocidos grupos de consenso. Para ello clasificamos los pacientes en tres categorías de acuerdo a la expresión de receptores hormonales, y a la amplificación del gen ERBB2.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, tratamiento, quimioterapia, radioterapia, receptores hormonales.

SUMMARY

We intend with this review to incorporate recent advances in prevention, diagnosis and treatment (local and systemic) of the breast cancer. The method we have selected for this purpose is the revision of important international guides (2018-2019), corresponding to recommendations of international societies and recognized consensus groups. To do this we classify patients into three categories according to the expression of hormonal receptors, and the amplification of the ERBB2 gene.

KEY WORDS: Cancer, breast, chemotherapy, radiation therapy, hormonal receptors.

Recibido: 22/11/2019 Revisado: 02/12/2019

Aceptado para publicación: 06/01/2020

Correspondencia: Dra. Ana C Contreras Castillo.

E-mail: anacontreras6@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* License

INTRODUCCIÓN

En Venezuela, la incidencia de cáncer de mama en mujeres en el año 2015 fue de 6 293 casos y 2 204 pacientes fallecieron por esa causa en 2014 ⁽¹⁾. A continuación se mostrarán algunas innovaciones recientes en la metodología de prevención, diagnóstico y tratamiento. Se observa que cada día una mayor proporción de pacientes se comportan como portadoras de enfermedad crónica y, no obstante, tienen largas supervivencias. También describiremos los subtipos reconocidos, cada uno de los cuales requerirá un tratamiento específico.

Basándonos en las nuevas clasificaciones moleculares, trataremos por separado a cada uno de ellos:

1. Receptor hormonal positivo
2. HER2 neu (ERBB2)
3. Triple negativo (TN)

Se han evaluado solo algunos aspectos, que incluyen, desde la detección temprana hasta el tratamiento quirúrgico, radioterapéutico y sistémico.

PLATAFORMAS GENÓMICAS

Las plataformas genómicas y los programas de secuenciación genética masiva han permitido una mejor caracterización del tumor y, en consecuencia, un tratamiento más específico. Se trata de la evaluación del riesgo de recurrencia a distancia a los 10 años (*Recurrence Score - Oncotype®*) y del riesgo de recurrencia para cáncer de mama en etapas iniciales y no más de tres ganglios afectados (*Mammaprint®*). Estas dos plataformas se han usado en el país y ambas tienen categoría IA, *ESMO* ⁽²⁾.

Su utilidad es considerable como soporte en indicación de quimioterapia (QT) en los siguientes casos:

Casos N₀, receptor hormonal positivo y HER2 negativo, cualquier T y hasta tres ganglios

positivos. Aún en T₃N₀ se sugiere realizar firma genética.

En *St. Gallen*, 2019 ⁽³⁾, se presentaron los resultados del estudio Taylor: pacientes con una puntuación de hasta 25 en *Recurrence Score (RS)*, tratadas en su mayoría solo con hormonoterapia obtuvieron excelente beneficio en comparación con las tasas de recaída a distancia a 10 años recibiendo QT seguida de hormonoterapia. Este resultado nos conduce a evitar la QT en mayores de 50 años y con una puntuación de recidiva de 11 a 25, en pacientes de cualquier edad con una puntuación de recidiva de 0 a 10 y en aquellas de 50 años de edad, o más jóvenes, con una puntuación de recidiva de 11 a 15 ^(4,5).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En presencia de lesiones multifocales o multicéntricas, debe tomarse muestra para biopsia de cada una de ellas (*ESMO* I, A) y, en lo posible, marcar el sitio de cada biopsia para facilitar la resección del tumor con mayor exactitud y así proporcionar al patólogo el material adecuado para su análisis ⁽²⁾.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Infiltración linfocitaria peritumoral (TILs): su presencia se asocia a un mejor pronóstico y, al parecer, a una mejor respuesta al tratamiento.

Aunque una mayoría de especialistas expertos sugieren que se presente esta información en el informe anatómo-patológico, aún no existe consenso en relación con modificar las dosis de terapia antineoplásica en presencia de TILs ⁽³⁾.

Si la biopsia resultare HER2 positivo, debería hacerse la prueba en la pieza definitiva, especialmente en carcinoma invasivo grado I, RE negativo y RP positivo (incluidos tipos especiales, como el tubular, el mucinoso o el cribiforme) o carcinoma adenoideo quístico/ carcinoma secretor (ambos generalmente TN) ⁽⁶⁾.

IMÁGENES

La imagen inicial debe incluir mamografía y ultrasonido (mama y axila) para todas las pacientes. Solo en caso de incertidumbre o indicaciones especiales usamos la resonancia magnética nuclear (RMN) después de revisar la mamografía. *ESMO* categoría I, A ⁽²⁾.

El uso de RMN más mamografía en mujeres con cáncer de mama familiar, con o sin mutación de *BRCA* comprobada, favorece la detección temprana del cáncer de mama comparado con la mamografía sola, sin que ello signifique que este estudio tenga alguna incidencia en la tasa de mortalidad. Es una recomendación III, A de las guías de *ESMO* 2019. En caso de mutación *BRCA*, la recomendación para indicar RMN sería categoría I, A. Otras entidades que justificarían su uso serían un cáncer lobulillar, mama densa y la sospecha de multifocalidad/multicentricidad (*ESMO* categoría IA, B) y presencia de implantes mamarios ⁽²⁾.

Aunque la mamografía en tres dimensiones (tomosíntesis digital) y el ultrasonido 3D tienen gran potencial, especialmente en mama densa, aún no suponen indicaciones de estudio rutinarias.

TRATAMIENTO

Nos centraremos fundamentalmente en la tendencia actual a usar tratamientos quirúrgicos, radioterapéuticos y quimioterápicos cada vez más personalizados y precisos, así como en algunas modalidades de inmunoterapia para determinado subtipo.

CIRUGÍA

Las pacientes con estadios iniciales y axila negativa deberían someterse a la técnica de ganglio centinela (GC) (II, A). Si el GC resulta positivo (micrometástasis o 1-2 centinelas con metástasis), lo ideal sería la radioterapia (RT) con campos tangenciales (II A, *ESMO*) ⁽²⁾.

En la reciente reunión de *Saint Gallen* 2019 ⁽³⁾

se recomienda omitir la exploración de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales de bajo riesgo (T1, Luminal A y mayor de 70 años).

Si no disponemos de RT ganglionar regional, se recomienda la disección ganglionar axilar para la mastectomía y ganglio centinela positivo (1-2 ganglios positivos). Otra situación donde sugieren los expertos la disección ganglionar axilar sería cuando la paciente evoluciona de cN1 a cN0 tras un tratamiento sistémico de inicio en presencia de micrometástasis en un GC.

En carcinoma ductal *in situ* existe consenso en cuanto a usar RT tras una cirugía preservadora o una mastectomía. La RT tras una cirugía preservadora reduce la tasa de recurrencia local, pero no impacta la supervivencia global ⁽⁷⁾.

Si se trata de pacientes menores de 50 años con grado 1-2, el único tratamiento pudiera ser una cirugía con margen superior a 5 mm ⁽³⁾.

RADIOTERAPIA

La RT no solo es recomendable después de una cirugía conservadora, sino también en caso de pacientes con mastectomía y de alto riesgo: márgenes de resección positivos, compromiso ganglionar, tumores T3 y T4 (*ESMO* I, A) ⁽²⁾.

En caso de GC positivo, la RT representa una alternativa válida, independientemente del tipo de cirugía de mama (*ESMO* II, A) ⁽²⁾.

Se puede recomendar a la mayoría de los pacientes la RT hipo-fraccionada (4 000 cGy en 15 fracciones o 4 250 cGy en 16 fracciones) con independencia del grado tumoral, estatus de receptores, HER2, edad y márgenes; efectividad y efectos adversos similares a las dosis estándar (I, A *ESMO* 2019, *ASTRO* 2018) ^(2,8).

Se sugiere tratamiento radiante a región ganglionar para pacientes con 4 o más ganglios comprometidos. Si la paciente tiene de 1 a 3 ganglios afectados, o presenta enfermedad residual después de tratamiento sistémico de inducción, la radiación sería (para algunos

colegas) una alternativa válida si aquella tiene el subtipo TN ⁽²⁾.

Pacientes sin disección axilar y 1-2 ganglios positivos deberían recibir RT tras mastectomía y RT regional ganglionar.

Existe consenso con respecto a RT tras una mastectomía para pacientes con reconstrucción inmediata: el procedimiento reconstructivo no cambia el protocolo.

En carcinoma ductal *in situ*, la RT tras una cirugía disminuye el riesgo de recurrencia local, y la supervivencia es similar a la obtenida después de una mastectomía ⁽²⁾.

TERAPIA SISTÉMICA

Si clasificamos, a efectos de tratamiento sistémico, los subtipos de cáncer de mama, pudiéramos destacar estos tres grupos:

1. Receptor hormonal positivo
2. Her2 positivo (ERBB2)
3. Triple negativo

1. RECEPTOR HORMONAL POSITIVO PRE-MENOPÁUSICAS

Pre-menopáusicas con receptor hormonal positivo y una firma genética desfavorable serían candidatas a supresión de función ovárica (SFO) (*St. Gallen* 2019) ⁽³⁾.

La mayoría de los especialistas aconsejaría SFO a pre-menopáusicas con deseos de fertilidad, especialmente a aquellas que no expresan receptor de estrógeno.

Se les recomendaría tamoxifeno durante más de 5 años, especialmente en estadios II y III (*ESMO I, A*) ⁽²⁾.

Si la indicación es de neoadyuvancia en pacientes con subtipo Luminal A, hay consenso en administrar terapia hormonal por un lapso que, aun cuando no está determinado podría exceder de los 6 meses, hasta obtener la máxima respuesta.

Para los pacientes que recibieron QT y que presentan menstruación 1 año o 2 después de concluido el tratamiento, se recomienda asociar

terapia de SFO a la hormonoterapia (*ESMO I, A*) ⁽²⁾.

Las pre-menopáusicas de alto riesgo podrían recibir inhibidor de aromatasas en lugar de tamoxifen, siempre y cuando vaya asociada con terapia de SFO y un control periódico de los niveles de estrógeno (*ESMO I, A*) ⁽²⁾.

Aunque no se recomienda como método único para preservar la fertilidad en pacientes pre-menopáusicas que siguen un tratamiento quimioterápico, la SFO protege la función ovárica y no influye negativamente en los resultados oncológicos (*ESMO I, A*) ⁽²⁾.

PRE-MENOPÁUSICAS CON SFO O ABLACIÓN CON AGONISTA DE LHRH Y POSMENOPÁUSICAS

Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (inhibidor CDK4/6) pueden indicarse **en primera línea** en cáncer de mama metastásico RH hormonal positivo y HER2 negativo: abemaciclib, palbociclib, o ribociclib combinado con IA (anastrozole, letrozole, o exemestane) o fulvestrant (*NCCN* 2019) ⁽⁹⁾.

Ribociclib en cáncer de mama metastásico

El ribociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de las ciclinas 4/6 aprobado en 2017 por EMA ⁽¹⁰⁾ para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y HER2 negativo. Unido al Letrozol, representa una opción categoría 1 según *NCCN* 2019 para cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo ⁽⁹⁾.

La *FDA* (*Food and Drug Administration*) ha aprobado el ribociclib asociado a terapia endocrina estándar como primer inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina 4/6 en pacientes premenopáusicas y perimenopáusicas con RH positivo, HER2 negativo y enfermedad avanzada o metastásica. La combinación ha prolongando la supervivencia libre de progresión al comparar

con terapia endocrina sola ⁽¹¹⁾.

No disponemos de evidencia que privilegie a alguno de estos agentes sobre otro en eficacia y seguridad. Lo que puede afirmarse es que el palbociclib produce menos episodios de diarrea comparado con el ribociclib ⁽¹²⁾.

PACIENTES POSMENOPÁUSICAS

En pacientes posmenopáusicas estadio I es recomendable no administrar hormonoterapia (IA o tamoxifeno) durante más de cinco años. En estadio II con ganglios positivos se beneficiarían de 10 años de hormonoterapia ⁽³⁾.

El anastrozol por 7,5 años es tan eficaz en términos de supervivencia libre de enfermedad como el mantenerlo durante 10 años (*SABCS 2017*) ⁽¹³⁾.

El fulvestrant como monoterapia o acompañado de inhibidor de quinasas dependiente de ciclinas 4/6 es una opción en primera línea en pacientes con enfermedad avanzada. La combinación de ribociclib con fulvestrant como tratamiento endocrino inicial o, en caso de progresión bajo terapia endocrina, ha sido aprobada por *FDA* para posmenopáusicas RH positivo, HER2 negativo y enfermedad avanzada o metastásica ⁽¹¹⁾.

Varias combinaciones han sido autorizadas para pacientes posmenopáusicas con receptor hormonal positivo. En el caso de progresión bajo tratamiento con inhibidores de aromatasa, la combinación de IA con el inhibidor de M-TOR (everolimus +IA) ha incrementado la supervivencia libre de progresión ⁽¹⁴⁾, así como el uso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4/6 unidos a inhibidores de aromatasa ⁽¹⁵⁾.

Si hay indicación de terapia endocrina en posmenopáusicas (enfermedad recurrente o estadio IV y sin indicación de QT por compromiso visceral de riesgo) la asociación de inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4/6 (inhibidor CDK4/6) con inhibidores de aromatasa o con fulvestrant tiene categoría 1 (*NCCN 2019*) ⁽⁹⁾.

2. HER2 POSITIVO

El subtipo HER2 se asociaba a un mal pronóstico hasta el advenimiento del trastuzumab. Hay consenso en tratar con trastuzumab y taxanos a las pacientes Her2 positivo y estadio I. Pertuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti - EGFR, HER3 y HER4), asociado a trastuzumab tras antraciclinas → taxanos logró supervivencias hasta de 5 años en pacientes con metástasis. Es una opción en pacientes HER2 positivo de alto riesgo (estadios II con ganglios positivos y estadios III) que requieren tratamiento de inducción (*ESMO II, B*) ⁽²⁾.

Además de incrementarse el riesgo de toxicidad cardíaca cuando se asocia trastuzumab + antraciclinas, debe evitarse, la administración concurrente de trastuzumab y pertuzumab con antraciclina (*NCCN 2019*) ⁽⁹⁾.

En caso de resistencia a esos dos fármacos, el trastuzumab-DM1 (TDM1), una droga que combina QT (emtansina) con trastuzumab, puede lograr incremento en la supervivencia. El TDM1 es la terapia de elección para pacientes con enfermedad residual en mama y/o axila posterior al tratamiento con antraciclina taxanos + trastuzumab.

También TDM1 es la indicación óptima tras neoadyuvancia con TCHP (trastuzumab, pertuzumab, carboplatino y docetaxel) o antraciclinas + ciclofosfamida → taxano + trastuzumab + pertuzumab y presencia enfermedad residual tumoral, en axila o en ambos (*NCCN, Categoría 1*) ⁽⁹⁾.

Con la evidencia mencionada es evidente que el pronóstico de las pacientes HER2 positivo ha mejorado considerablemente.

Aunque recientes ensayos han mostrado que no es significativa la diferencia en cuanto a efectividad en el tratamiento anti-HER2 por un lapso inferior a un año, el estándar sigue siendo 12 meses de terapia. Los estudios PHARE (3 300 pacientes) y PERSEPHONE (4 000 pacientes) han aportado información muy valiosa en este

sentido⁽¹⁶⁾. Un meta-análisis de todos los estudios vinculantes con seguimiento de pacientes a largo plazo que evalúe la duración de trastuzumab nos informará con más claridad acerca de la duración del tratamiento con trastuzumab.

QUIMIOTERAPIA

Según resultados del estudio TaylorRx se recomienda QT para menores de 50 años y ganglios negativos cuyo RS esté entre 21 a 25 y para cualquier edad con puntuación de 26 a 100. La mayor proporción de pacientes en el rango de RS hasta 25 tuvieron excelentes resultados a 10 años y una baja tasa de recurrencia a distancia sólo con hormonoterapia (ASCO 2019)⁽⁵⁾.

El estudio MINDACT (*Mammaprint*) sugiere que pacientes menores de 50 años de bajo riesgo no sean candidatas a tratamiento quimioterápico. Riesgo clínico alto y genómico bajo pudieran beneficiarse de evitar QT y tratar con hormonoterapia. Guías de ASCO recomiendan no usar la prueba en pacientes con bajo riesgo clínico pues este grupo no pareciera beneficiarse de QT.

La prueba puede recomendarse para pacientes con RH positivo, ganglios negativos y pacientes seleccionados con ganglios positivos. Pudieran incluirse hasta 3 ganglios positivos y alto riesgo clínico; en este caso la calidad de la evidencia es alta y la fuerza de recomendación, moderada⁽⁵⁾.

Si la paciente posmenopáusica con RH positivo y HER2 negativo debe recibir QT, resulta interesante la opción de usar agentes alquilantes en combinación con taxano, aunque dependerá del riesgo⁽¹⁷⁾. La combinación de ciclofosfamida y antraciclinas (modalidad dosis densa) → taxanos (AC→ T) es uno de los esquemas de elección, especialmente en pacientes de alto riesgo que no tengan contraindicación para las antraciclinas. “Incremento en la intensidad de dosis” se refiere a la disminución del intervalo entre ciclos de QT adyuvante (cada 15 días en los esquemas de cada tres semanas), o administrar

los antineoplásicos en forma secuencial y no concurrente. La reducción en la tasa de recurrencia y muerte por cáncer de mama a 10 años es de aproximadamente 10 %-15 %. Esta modalidad pudiera impactar la tasa de mortalidad previniendo casi el 40 % de muertes durante la primera década (EBCTCG)⁽¹⁸⁾.

La ciclofosfamida y los taxanos con o sin antraciclinas siguen siendo la terapia estándar en TN, siendo el régimen preferido para los estadios 2 y 3 la combinación triple con antraciclinas, categoría 2A (NCCN 2019)⁽⁹⁾.

En caso de enfermedad residual en mama de 1 cm o más o ganglios axilares positivos, después de terapia neoadyuvante con antraciclina + ciclofosfamida seguida de taxanos es razonable complementar con capecitabina, categoría 2A (NCCN 2019)⁽⁹⁾.

INMUNOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA TN

El sistema inmunológico identifica a las células propias mediante un “punto de control” representado por una proteína celular que regula la respuesta inmunitaria. Así, ellas reconocen un elemento extraño que pudiera ser perjudicial. Las células malignas pueden “inhabilitar” este sistema identificador, de manera que el propósito de la inmunoterapia fue inhibir estos puntos de control. Esta inhibición permitiría el reconocimiento de las células cancerosas y su posterior ataque por parte de las células T.

La inmunoterapia ha ofrecido interesantes innovaciones terapéuticas en diversos tumores. En el cáncer de mama avanzado, metastásico o PD-L1 positivo con el subtipo TN, la droga atezolizumab (inhibidor del punto de control PD-L1) combinada con el antimitótico abraxane ha demostrado un incremento significativo en supervivencia libre de progresión (estudio Impassion130)⁽¹⁹⁾. Esta investigación ofreció pruebas convincentes para aprobar el uso de esta droga por la FDA en primera línea en cáncer de

mama TN ⁽²⁰⁾.

Los efectos secundarios aparecidos fueron: fatiga, neutropenia, anemia, náuseas, tos e hipotiroidismo; y los más severos fueron: neutropenia, neuropatía periférica, anemia y fatiga, presentes en más del 40 % de las pacientes.

MUTACIÓN PI3K

En cuanto a la vía PI3K (responsable de la proliferación celular vía tirosina quinasa), reciente aprobación de apelisib por FDA aporta por primera vez una alternativa en pacientes con mutación PI3K ⁽²¹⁾. Este inhibidor de PI3K con fulvestrant ha incrementado la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer avanzado o metastásico RH positivo, HER2 negativo y con progresión de enfermedad tras hormonoterapia. La prueba que detecta la mutación de PI3K también fue aprobada (kit de RCP en la plataforma RGQ de PIK3CA de *therascreen*) ⁽²²⁾.

BIFOSFONATOS

En pacientes pre-menopáusicas con SFO y tamoxifeno IA, la recomendación de bifosfonatos representó el 53,1 % (*St. Gallen 2019*) ⁽³⁾.

Existe consenso en la recomendación del uso de bifosfonatos en pacientes posmenopáusicas (sin considerar parámetros de densimetría ósea) para mejorar la supervivencia libre de enfermedad. *EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)* ha demostrado que los bifosfonatos reducen la recurrencia a distancia, la enfermedad metastásica ósea y la mortalidad por cáncer en pacientes posmenopáusicas ⁽²³⁾.

CONCLUSIÓN

La clasificación en los grupos: receptor hormonal positivo, Her2 positivo (ERBB2) y TN determina la estrategia diagnóstica y terapéutica. El estadio de la enfermedad es un contribuyente

primordial en el diseño personalizado del plan a seguir. Importante incluir a la paciente en la toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2018 Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol. 2019;30:1194-1220.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019;30(10):1541-1557. doi: 10.1093/annonc/mdz235.
4. Fabrice A, Nofisat I, Lynn H, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update-integration of results from TAILORx. J Clin Oncol. 2019;37(22):1956-1964.
5. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK, et al. Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: Update of the ASCO endorsement of the cancer care Ontario guideline. J Clin Oncol. 2019;37(22):1965-1977. doi: 10.1200/JCO.19.00945.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2018;36(20):2105-2122.
7. Corradini, S, Pazos M, Schönecker, S, Reitz D, Niyaz, M, Ganswindt U, et al. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: An observational study of 1048 cases. Radiat Oncol. 2018;13(1):25.
8. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society

- for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(3):145-152. doi: 10.1016/j.prro.2018.01.012.
9. National Comprehensive Cancer Network® BINV-21 Version 1.2019. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx
 10. European Medicines Agency's (EMA's) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorization for the medicinal product ribociclib (Kisqali). 15 November 2018. EMA/CHMP/795769/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en :URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-november-2018>.
 11. FDA expands ribociclib indication in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. FDA. Disponible en: URL: bit.ly/2X6AUkG. Fecha de consulta julio 26/ 2019.
 12. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: An adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019;174:597-604. doi: 10.1007/s10549-019-05133-y.
 13. Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal, B Mlineritsch, D Manfreda, et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy-results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-01. Presented December 7, 2017. Disponible en :URL: https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/4_Supplement/GS3-01
 14. O'Shaughnessy J, Beck J, Royce M. Everolimus-based combination therapies for HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:204-214 <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.013>.
 15. EMA Assessment report Ibrance. Disponible en: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf
 16. Hurvitz SA. Is the duration of adjuvant trastuzumab debate still clinically relevant? *The Lancet*. 2019;393(10191):2565-2567.
 17. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study Plan B Trial: Adjuvant four cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide plus Docetaxel versus six cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(10):799.
 18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: A patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-1452.
 19. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. PMID: 30345906
 20. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Disponible en: URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative> Publicado el 8 de marzo de 2019. Consultado en versión electrónica marzo 2019
 21. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves alpelisib for metastatic breast cancer. Disponible en: URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer>. Consultado agosto 21, 2019.
 22. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-1940.
 23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet*. 2015;386(1001):1353-1361.