

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-Morales¹, Andrea Zuluaga-Liberato², Clara Briceño-Morales^{3,6}, Luis Guzmán-AbiSaabd⁴, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo⁵, Ricardo Bruges-Maya⁵, Carlos Lehmann-Mosquera⁴, Mauricio García-Mora⁴, Javier Ángel-Aristizábal⁴, Iván Fernando Mariño-Lozano⁴, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁴, Fernando Contreras-Mejía⁵, Eduardo Rojas⁵, Sandra E. Díaz-Casas⁴

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 booleanos. 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 metastásico, 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 booleanos. 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, musculoesquelético, 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 y 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). (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).
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). 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.
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

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, artralgiás, 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 cardíaca 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/m² de doxorubicina y del 48% con 700 mg/m² (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 antraciclina, 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/m² de doxorubicina (o su equivalente), recomiendan la medición de la FEVI por cada 50 mg/m² 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 doxorubicina (o su equivalente), se recomienda la medición de la FEVI previo a cada 50 mg/m ² adicional de doxorubicina
Evaluación de dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>Educar sobre la importancia de mantener un estilo y hábitos de vida saludables (dieta y peso corporal adecuados, ejercicio, dejar de fumar, etc.)</p> <p>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:</p> <p>En población sin enfermedad cardiovascular se recomienda utilizar la escala de Framinham recalibrada para Colombia, para clasificar el riesgo y poder dirigir el tratamiento</p> <p>Si la paciente está en manejo hormonal con IA o tamoxifeno no hay contraindicación para recibir hipolipemiantes</p> <p>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</p>

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 Framingham 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 hipolipemiente, 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 $\geq 20\%$	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 (doxorubicina ≥ 250 mg/m ² o su equivalente), o con dosis acumulada baja pero con ≥ 1 factor de riesgo de falla cardíaca	-	-
Perfil lipídico	Según riesgo cardiovascular	Según indicación médica	Pacientes con terapia hormonal

SERM: modulador selectivo de receptores de estrógenos; IA: Inhibidor de aromatasas; 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 <i>BRCA1/2</i> , 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

- 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>
- 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/
- 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>
- American Society of Clinical Oncology. Sobrevivencia al cáncer. *CancerNet.* 2013;1-32. Available from: www.cancer.net/espanol
- 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>
- 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.
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
- 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>
- 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>
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Díaz 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>
- 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>
- 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>
- Lafranconi A, Pylkkänen L, Deandrea S, Bramesfeld A, Lerda D, Neamtü 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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](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](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](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, Distanto V, Bianchi S, Simoncini R, et al. Cancer recurrence 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.tri-kobe.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](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, Jückerstock 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](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](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, Adewuyi-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/bmj.311.6996.54>
98. Spronk I, Korevaar JC, Schellevis FG, Albrecht 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>