

Quimioterapia neoadyuvante, terapia endocrina y terapia dirigida para el cáncer de mama

Larissa A. Korde, MD; Mark R. Somerfield, PhD; Lisa A. Carey, MD; Jennie R. Crews, MD; Neelima Denduluri, MD; E. Shelley Hwang, MD; Seema A. Khan, MD; Sibylle Loibl, MD, PhD; Elizabeth A. Morris, MD; Alejandra Pérez, MD; Meredith M. Regan, ScD; Patricia A. Spears, BS; Preeti K. Sudheendra, MD; W. Fraser Symmans, MD; Rachel L. Yung, MD; Brittany E. Harvey, BS; y Dawn L. Hershman, MD

Estado de la pauta: actual

Publicado antes de impresión el 28 de enero de 2021, DOI: 10.1200 / JCO.20.03399

Objetivo

Desarrollar recomendaciones de guías sobre la terapia neoadyuvante óptima para el cáncer de mama.

Métodos

La ASCO convocó un Panel de Expertos para realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama y brindar opciones de atención recomendadas.

Resultados

Un total de 41 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad y forman la base probatoria para las recomendaciones de la guía.

Recomendaciones

Los pacientes sometidos a terapia neoadyuvante deben ser tratados por un equipo de atención multidisciplinario. Los candidatos apropiados para la terapia neoadyuvante incluyen pacientes con cáncer de mama inflamatorio y aquellas en quienes la enfermedad residual puede provocar un cambio en la terapia. La terapia neoadyuvante también se puede utilizar para reducir la extensión de la terapia local o reducir los retrasos en el inicio de la terapia. Aunque la histología del tumor, el grado, el estadio y la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y estrógenos, progesterona y del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) deben usarse de manera rutinaria para guiar las decisiones clínicas, no hay evidencia suficiente para respaldar el uso de otros marcadores o perfiles genómicos. A las pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) que tienen enfermedad clínicamente con ganglios positivos y / o al menos T1c se les debe ofrecer un régimen que contenga antraciclinas y taxanos; aquellos con TNBC cT1a o cT1bN0 no deben recibir tratamiento neoadyuvante de forma rutinaria. Se puede ofrecer carboplatino a pacientes con TNBC para aumentar la respuesta patológica completa. Actualmente, no hay pruebas suficientes para respaldar la adición de inhibidores de

puntos de control inmunitarios a la quimioterapia estándar. En pacientes con tumores con receptor hormonal (HR) positivo (HR positivo) y HER2 negativo, se puede utilizar quimioterapia neoadyuvante cuando se puede tomar una decisión de tratamiento sin información quirúrgica. Entre las pacientes posmenopáusicas con enfermedad HR positiva, HER2 negativa, la terapia hormonal puede usarse para reducir la enfermedad. A los pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivo se les debe ofrecer terapia neoadyuvante en combinación con terapia anti-HER2 positiva. Pacientes con T1aN0 y T1bN0,

Hay información adicional disponible en: www.asco.org/breast-cancer-guidelines .

J Clin Oncol 00. © 2021 por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica

Descargo de responsabilidad de las pautas

Las pautas de práctica clínica y otras pautas publicadas en este documento son proporcionadas por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, Inc. ("ASCO") para ayudar a los médicos en la toma de decisiones clínicas. No se debe confiar en que la información contenida en el mismo sea completa o precisa, ni se debe considerar que incluya todos los tratamientos o métodos de atención adecuados o como una declaración del estándar de atención. Con el rápido desarrollo del conocimiento científico, pueden surgir nuevas pruebas entre el momento en que se desarrolla la información y cuando se publica o lee. La información no se actualiza continuamente y es posible que no refleje la evidencia más reciente. La información aborda solo los temas específicamente identificados en la misma y no es aplicable a otras intervenciones, enfermedades o etapas de enfermedades. Esta información no exige ningún curso de atención médica en particular. Además, la información no pretende sustituir el juicio profesional independiente del médico tratante, ya que la información no tiene en cuenta la variación individual entre pacientes. Las recomendaciones reflejan una confianza alta, moderada o baja de que la recomendación refleja el efecto neto de un curso de acción determinado. El uso de palabras como "debe", "no debe", "debería" y "no debería" indicar que se recomienda o no un curso de acción para la mayoría o muchos pacientes, pero hay margen para que el médico tratante seleccionar otros cursos de acción en casos individuales. En todos los casos, El médico tratante debe considerar el curso de acción seleccionado en el contexto del tratamiento del paciente individual. El uso de la información es voluntario. ASCO proporciona esta información "tal cual" y no ofrece ninguna garantía, expresa o implícita, con respecto a la información. ASCO rechaza específicamente cualquier garantía de comerciabilidad o idoneidad para un uso o propósito particular. ASCO no asume ninguna responsabilidad por cualquier lesión o daño a personas o propiedad que surja de o esté relacionado con cualquier uso de esta información o por cualquier error u omisión.

Journal of Clinical Oncology[®]
An American Society of Clinical Oncology Journal

ARTÍCULOS ESPECIALES DE ASCO

CITA DEL ARTÍCULO

DOI: 10.1200 / JCO.20.03399 *Journal of Clinical Oncology* - publicado en línea antes de imprimir el 28 de enero de 2021

PMID: [33507815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507815/)

Quimioterapia neoadyuvante, terapia endocrina y terapia dirigida para el cáncer de mama: guía de la ASCO

Larissa A. Korde, MD¹; Mark R. Somerfield, PhD²; Lisa A. Carey, MD³; Jennie R. Crews, MD⁴; Neelima Denduluri, MD⁵; E. Shelley Hwang, MD⁶; ...

RESUMEN

OBJETIVO

Desarrollar recomendaciones de guías sobre la terapia neoadyuvante óptima para el cáncer de mama.

MÉTODOS

La ASCO convocó un Panel de Expertos para realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama y brindar opciones de atención recomendadas.

RESULTADOS

Un total de 41 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad y forman la base probatoria para las recomendaciones de la guía.

RECOMENDACIONES

Los pacientes sometidos a terapia neoadyuvante deben ser tratados por un equipo de atención multidisciplinario. Los candidatos apropiados para la terapia neoadyuvante incluyen pacientes con cáncer de mama inflamatorio y aquellas en quienes la enfermedad residual puede provocar un cambio en la terapia. La terapia neoadyuvante también se puede utilizar para reducir la extensión de la terapia local o reducir los retrasos en el inicio de la terapia. Aunque la histología del tumor, el grado, el estadio y la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y estrógenos, progesterona y del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) deben usarse de manera rutinaria para guiar las decisiones clínicas, no hay evidencia suficiente para respaldar el uso de otros marcadores o perfiles genómicos. A las pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) que tienen enfermedad clínicamente con ganglios positivos y / o al menos T1c se les debe ofrecer un régimen que contenga antraciclinas y taxanos; aquellos con TNBC cT1a o cT1bN0 no deben recibir tratamiento neoadyuvante de forma rutinaria. Se puede ofrecer carboplatino a pacientes con TNBC para aumentar la respuesta patológica completa. Actualmente, no hay pruebas suficientes para respaldar la adición de inhibidores de puntos de control inmunitarios a la quimioterapia estándar. En pacientes con tumores con receptor hormonal (HR) positivo (HR positivo) y HER2 negativo, se puede utilizar quimioterapia neoadyuvante cuando se puede tomar una decisión de tratamiento sin información quirúrgica. Entre las pacientes posmenopáusicas con enfermedad HR positiva, HER2 negativa, la terapia hormonal puede usarse para reducir la enfermedad. A los pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivo se les debe ofrecer terapia neoadyuvante en combinación con terapia anti-HER2 positiva. Pacientes con T1aN0 y T1bN0,

INTRODUCCIÓN

La terapia sistémica adyuvante o posoperatoria es el pilar del tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano. El término neoadyuvante se refiere al uso de terapia sistémica antes de la cirugía. La terapia neoadyuvante se utilizó inicialmente en el cáncer de mama para el tratamiento de una enfermedad localmente avanzada inoperable.¹ Posteriormente, se ha investigado ampliamente el papel de la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable. Sobre la base del hallazgo de que el tratamiento sistémico podría hacer que algunos pacientes inoperables sean elegibles para la cirugía, hubo interés en utilizar la terapia sistémica preoperatoria para reducir el alcance y la morbilidad de la cirugía curativa. Múltiples estudios de quimioterapia y terapia endocrina han demostrado que el tratamiento neoadyuvante puede aumentar la probabilidad de una cirugía conservadora de

la mama, ²⁻⁵ estableciendo el tratamiento neoadyuvante como una opción viable en pacientes con enfermedad operable.

Además, como el objetivo del tratamiento adyuvante es erradicar la enfermedad micrometastásica y prevenir la recurrencia a distancia, hubo interés en estudiar si la administración del tratamiento sistémico antes podría reducir aún más la probabilidad de enfermedad metastásica. Dos grandes estudios completados en la década de 1990 por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP; estudios B-18 y B-27) investigaron si la administración de quimioterapia antes de la cirugía mejoraría los resultados en comparación con el tratamiento adyuvante. ^{2,3}Estos estudios no mostraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (SSE) o la supervivencia general (SG) según el momento de la terapia sistémica. Sin embargo, sí demostraron que los pacientes que lograron una respuesta patológica completa (RCp) tenían un pronóstico significativamente mejor que aquellos que tenían enfermedad residual, y los datos a largo plazo de estos ensayos y metanálisis posteriores sugirieron que puede haber subpoblaciones de pacientes que experimenten beneficio del tratamiento neoadyuvante. ⁶ El análisis combinado de CTNeoBC de los ensayos clínicos de cáncer de mama neoadyuvante publicado en 2014 confirmó que el logro de un pCR con tratamiento neoadyuvante era pronóstico, y también mostró que la asociación entre pCR y los resultados fue más fuerte en pacientes con factor de crecimiento epidérmico humano y receptor triple negativo 2 (HER2) - enfermedad positiva. ^{7,8}

Más recientemente, el interés en la terapia neoadyuvante se ha centrado en examinar el papel de la respuesta al tratamiento neoadyuvante como marcador predictivo. La cuestión de si la mejora en la RCp por la adición de un tratamiento particular se traduce en un beneficio en el resultado a largo plazo ha generado una controversia sustancial. En el análisis a nivel de ensayo de CTNeoBC, no hubo una asociación significativa entre un aumento en la tasa de pCR con terapias específicas y la supervivencia libre de eventos, por lo que no se pudo confirmar un efecto predictivo. ⁷Cabe señalar que los ensayos terapéuticos neoadyuvantes que incluyen pCR o cambio en un biomarcador, como Ki67, como punto final primario, a menudo se realizan para guiar el desarrollo de fármacos y no están destinados a cambiar el estándar de atención hasta que los ensayos confirmatorios evalúen los resultados de supervivencia que se realizan. Estos estudios de prueba de principio no se analizarán en detalle en esta guía y no pretenden cambiar la práctica habitual.

A medida que nuestra comprensión de la biología del cáncer de mama ha evolucionado en las últimas décadas, ha quedado claro que la terapia óptima para el cáncer de mama depende del subtipo. Por lo tanto, los ensayos neoadyuvantes más antiguos que utilizaron un enfoque único para la selección de terapias son menos relevantes en la era actual de selección de tratamientos impulsada biológicamente. Como se señaló, se sabe desde hace mucho tiempo que los pacientes con enfermedad triple negativa y HER2 positiva tienen más probabilidades de lograr una RCp con el tratamiento neoadyuvante. En este contexto, varios ensayos recientes se han centrado en utilizar la falta de respuesta a la terapia neoadyuvante para identificar a los pacientes que tienen un peor pronóstico y, por lo tanto, podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante adicional. ^{9,10}

El propósito de esta guía es desarrollar recomendaciones sobre el uso óptimo de la terapia neoadyuvante sistémica, incluida la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia

dirigida para pacientes con cáncer de mama invasivo. El Panel de Expertos aboga firmemente por un enfoque de gestión de equipo multidisciplinario al considerar la terapia neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama. La guía describe recomendaciones basadas en la presentación clínica, las características del paciente y el subtipo de cáncer de mama.

LÍNEA DE FONDO

Quimioterapia neoadyuvante, terapia endocrina y terapia dirigida para el cáncer de mama: Guía de práctica clínica de la ASCO

Pregunta de directriz

¿Cuál es el uso óptimo de la terapia neoadyuvante para las mujeres con cáncer de mama invasivo no metastásico?

Población objetivo

Pacientes con cáncer de mama no metastásico.

Público objetivo

Oncólogos médicos, oncólogos quirúrgicos, radiólogos, patólogos, enfermeras de oncología, pacientes o cuidadores o defensores, y proveedores de práctica avanzada de oncología.

Métodos

Se convocó a un Panel de Expertos para desarrollar recomendaciones de guías de práctica clínica basadas en una revisión sistemática de la literatura médica.

PREGUNTA CLÍNICA 1

¿Qué pacientes con cáncer de mama son candidatos adecuados para la terapia sistémica neoadyuvante?

Recomendaciones

Recomendación 1.1.

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de elección para pacientes con cáncer de mama inflamatorio o aquellas con enfermedad irreseccable o localmente avanzada en el momento de la presentación cuya enfermedad puede volverse reseccable con tratamiento neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: baja; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 1.2.

La histología del tumor, el grado, el estadio y la expresión de estrógenos, progesterona y HER2 deben usarse de forma rutinaria para orientar las decisiones clínicas sobre si se debe realizar o no quimioterapia neoadyuvante. No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de otros marcadores inmunquímicos, marcadores morfológicos (p. Ej., Linfocitos infiltrantes de tumores) o perfiles genómicos para guiar una decisión clínica sobre si se debe realizar o no quimioterapia neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente ; Fuerza de recomendación: moderada).

Recomendación 1.3.

Se debe ofrecer terapia sistémica neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo o triple negativo (TNBC) de alto riesgo en quienes el hallazgo de enfermedad residual guiaría las recomendaciones relacionadas con la terapia adyuvante (Tipo: basada en evidencia; los beneficios superan a los daños; Evidencia calidad: alta; Fuerza de recomendación: fuerte).

Recomendación 1.4.

Se puede ofrecer terapia sistémica neoadyuvante para reducir la extensión de la cirugía (cirugía para conservar la mama y disección de los ganglios linfáticos axilares). Se puede ofrecer quimioterapia con o sin terapia dirigida, o terapia endocrina (si el receptor de hormonas es positivo [HR positivo]) (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 1.5.

En los pacientes para los que es preferible un retraso en la cirugía (p. Ej., Para las pruebas genéticas necesarias para la toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico, para dar tiempo a considerar opciones reconstructivas) o inevitable, se puede ofrecer una terapia sistémica neoadyuvante (Tipo: consenso informal; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: baja; Fuerza de recomendación: moderada).

PREGUNTA CLÍNICA 2

¿Cómo se debe medir la respuesta en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante?

Recomendaciones

Recomendación 2.1.

Se debe controlar la respuesta de los pacientes que reciben terapia neoadyuvante con un examen clínico a intervalos regulares. Las imágenes de mama se pueden utilizar para confirmar la sospecha clínica de progresión y para la planificación quirúrgica. Cuando se utilizan imágenes, la modalidad que fue más informativa al inicio del estudio (mamografía, ecografía o resonancia magnética) debe usarse en el seguimiento (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 2.2.

Los biomarcadores de sangre y tejidos no deben usarse para monitorear a los pacientes que reciben terapia neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 2.3.

La respuesta patológica completa (RCp), definida como ausencia de enfermedad invasiva en la mama y los ganglios linfáticos, debe usarse para medir la respuesta para guiar la toma de decisiones clínicas (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: moderada).

PREGUNTA CLÍNICA 3

¿Qué regímenes de terapia sistémica neoadyuvante se recomiendan para pacientes con TNBC?

Recomendaciones

Recomendación 3.1.

A los pacientes con TNBC que tienen enfermedad clínicamente con ganglios positivos y / o al menos T1c se les debe ofrecer un régimen que contenga antraciclina y taxanos en el entorno neoadyuvante (Tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación : fuerte).

Recomendación 3.2.

A los pacientes con TNBC cT1a o cT1bN0 no se les debe ofrecer rutinariamente terapia neoadyuvante fuera de un ensayo clínico (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 3.3.

El carboplatino se puede ofrecer como parte de un régimen neoadyuvante en pacientes con TNBC para aumentar la probabilidad de pCR. La decisión de ofrecer carboplatino debe tener en cuenta el equilibrio de los posibles beneficios y daños (Tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 3.4.

No hay evidencia suficiente para recomendar la adición rutinaria de inhibidores del punto de control inmunológico a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con TNBC en estadio temprano (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

PREGUNTA CLÍNICA 4

¿Qué tratamiento neoadyuvante se recomienda para pacientes con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo?

Recomendaciones

Recomendación 4.1.

La quimioterapia neoadyuvante se puede utilizar en lugar de la quimioterapia adyuvante en cualquier paciente con cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo en quien la decisión de quimioterapia pueda tomarse sin datos de patología quirúrgica y / o pruebas genómicas específicas del tumor (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia : baja; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 4.2.

Para las pacientes posmenopáusicas con enfermedad HR positiva / HER2 negativa, se puede ofrecer una terapia endocrina neoadyuvante con un inhibidor de la aromatasas para aumentar las opciones de tratamiento locorregional. Si no hay intención de cirugía, se puede utilizar la terapia endocrina para el control de la enfermedad (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 4.3.

Para las pacientes premenopáusicas con enfermedad en estadio temprano HR-positivo / HER2-negativo, la terapia endocrina neoadyuvante no debe ofrecerse de manera rutinaria fuera de un ensayo clínico (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

PREGUNTA CLÍNICA 5

¿Qué tratamiento neoadyuvante se recomienda para pacientes con enfermedad HER2 positiva?

Recomendaciones

Recomendación 5.1.

A los pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivo se les debe ofrecer terapia neoadyuvante con un régimen basado en antraciclina y taxanos o sin antraciclina en combinación con trastuzumab. Pertuzumab se puede usar con trastuzumab en el

contexto neoadyuvante (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 5.2.

Los pacientes con enfermedad T1a N0 y T1b N0, HER2 positivo no deben recibir quimioterapia neoadyuvante o agentes anti-HER2 de forma rutinaria fuera de un ensayo clínico (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recursos adicionales

Más información, incluido un suplemento con tablas de evidencia adicionales, conjuntos de diapositivas y herramientas y recursos clínicos, está disponible en www.asco.org/breast-cancer-guidelines . El Manual de metodología (disponible en www.asco.org/guideline-methodology) proporciona información adicional sobre los métodos utilizados para desarrollar esta guía. La información del paciente está disponible en www.cancer.net .

ASCO cree que los ensayos clínicos sobre el cáncer son vitales para informar las decisiones médicas y mejorar la atención del cáncer, y que todos los pacientes deben tener la oportunidad de participar.

Esta guía de práctica clínica aborda cinco preguntas clínicas generales: (1) ¿Qué pacientes con cáncer de mama son candidatos adecuados para la terapia sistémica neoadyuvante? (2) ¿Cómo se debe medir la respuesta en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante? (3) ¿Qué regímenes de terapia sistémica neoadyuvante se recomiendan para pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC)? (4) ¿Qué tratamiento neoadyuvante se recomienda para pacientes con cáncer de mama HER2 negativo / HR positivo? (5) ¿Qué tratamiento neoadyuvante se recomienda para pacientes con enfermedad positiva para HER2?

MÉTODOS

Proceso de desarrollo de la guía

Este producto de pautas basado en revisiones sistemáticas fue desarrollado por un Panel de Expertos multidisciplinario, que incluyó un representante de pacientes y personal de pautas de la ASCO con experiencia en metodología de investigación en salud. El Panel de Expertos se reunió cara a cara y por teleconferencia y / o seminario web y mantuvo correspondencia por correo electrónico. Sobre la base de la consideración de la evidencia, se solicitó a los autores que contribuyan al desarrollo de la guía, proporcionen una revisión crítica y finalicen las recomendaciones de la guía. Las recomendaciones de la guía se enviaron para un período de comentarios abiertos de 2 semanas (del 28 de agosto de 2020 al 8 de septiembre de 2020) que permite al público revisar y comentar las recomendaciones después de presentar un acuerdo de confidencialidad. Estos comentarios se tomaron en consideración al finalizar las recomendaciones. *Journal of Clinical Oncology (JCO)* para revisión editorial y consideración para publicación. Todas las pautas de la ASCO son finalmente revisadas y aprobadas por el Panel de Expertos y el Comité de Pautas de Práctica Clínica de la ASCO antes de su publicación. Todo el financiamiento para la administración del proyecto fue proporcionado por ASCO.

Las recomendaciones se desarrollaron mediante una revisión sistemática (del 1 de enero de 2000 al 31 de agosto de 2020) de ensayos clínicos aleatorizados de fase II y fase III (ECA) en PubMed. La búsqueda se restringió a artículos publicados en inglés y a revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos controlados aleatorios que informaron sobre la RCp y los puntos finales de supervivencia. (Se utilizaron criterios de resultado más amplios, incluida la respuesta clínica objetiva del tumor, para los estudios de la terapia endocrina neoadyuvante). Las búsquedas de literatura electrónica se complementaron con artículos de los archivos personales de los miembros del Panel para informar preguntas clínicas seleccionadas para las cuales no se disponía de ECA contemporáneos o directamente relevantes. . El Manual de metodología de las directrices de la ASCO (disponible en www.asco.org/guideline-methodology) proporciona información adicional sobre el proceso de desarrollo de la guía.

Ésta es la información más reciente a la fecha de publicación. Los artículos se excluyeron de la revisión sistemática si eran (1) resúmenes de reuniones que no se publicaron posteriormente en revistas revisadas por pares; (2) editoriales, comentarios, cartas, artículos de noticias, informes de casos y reseñas narrativas; (3) publicado en un idioma que no sea el inglés; (4) ECA con <100 pacientes en total en los brazos de tratamiento; (5) ensayos que evaluaron solo la respuesta clínica, los criterios de valoración de los biomarcadores o la viabilidad o las tasas de la cirugía conservadora de la mama (BCS); y (6) informes de análisis exploratorios o secundarios. Sobre la base de la revisión de la implementabilidad, se hicieron revisiones al borrador para aclarar las acciones recomendadas para la práctica clínica. Con cada recomendación se proporcionan calificaciones para el tipo y la fuerza de la recomendación, la evidencia y el sesgo potencial. El panel de expertos de la ASCO y el personal de las directrices trabajarán con los copresidentes para mantenerse al tanto de las actualizaciones importantes de las directrices. Sobre la base de una revisión formal de la literatura emergente, ASCO determinará la necesidad de actualizaciones.

Descargo de responsabilidad de las pautas

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, Inc (ASCO) proporciona las Pautas de práctica clínica y otras pautas publicadas en este documento para ayudar a los proveedores en la toma de decisiones clínicas. No se debe confiar en que la información aquí contenida es completa o precisa, ni se debe considerar que incluya todos los tratamientos o métodos de atención adecuados o una declaración del estándar de atención. Con el rápido desarrollo del conocimiento científico, pueden surgir nuevas pruebas entre el momento en que se desarrolla la información y cuando se publica o lee. La información no se actualiza continuamente y es posible que no refleje la evidencia más reciente. La información aborda solo los temas específicamente identificados en la misma y no es aplicable a otras intervenciones, enfermedades o etapas de enfermedades. Esta información no exige ningún curso de atención médica en particular. Además, la información no pretende sustituir el juicio profesional independiente del proveedor tratante, ya que la información no tiene en cuenta la variación individual entre pacientes. Las recomendaciones reflejan una confianza alta, moderada o baja de que la recomendación refleja el efecto neto de un curso de acción determinado. El uso de palabras como "debe", "no debe", "debería" y "no debería" indica que se recomienda o no un curso de acción para la mayoría o muchos pacientes, pero hay margen para que el médico tratante seleccionar otros cursos de acción en casos individuales. En todos los casos, el proveedor de tratamiento debe considerar el curso de acción seleccionado en el contexto del tratamiento del paciente individual. El uso de la información es voluntario. ASCO proporciona esta información "tal cual" y no ofrece ninguna garantía, expresa o implícita, con respecto a la información. ASCO rechaza específicamente cualquier garantía de comerciabilidad o idoneidad para un uso o propósito particular. ASCO no asume ninguna responsabilidad por cualquier lesión o daño a personas o propiedad que surja o esté relacionado con cualquier uso de esta información, o por cualquier error u omisión.

Directriz y conflictos de intereses

El panel de expertos se reunió de acuerdo con la implementación de la política de conflictos de intereses de la ASCO para las pautas de práctica clínica ("Política", que se encuentra en <http://www.asco.org/rwc>). Todos los miembros del Panel de Expertos completaron el formulario de divulgación de la ASCO, que requiere la divulgación de intereses financieros y de otro tipo, incluidas las relaciones con entidades comerciales que es razonablemente probable que experimenten un impacto regulatorio o comercial directo como resultado de la promulgación de la directriz. Las categorías de divulgación incluyen empleo; liderazgo; acciones u otra propiedad; honorarios, consultoría o función de asesoría; mesa de oradores; fondos de investigación; patentes, regalías, otra propiedad intelectual; testimonio experto; viajes, alojamiento, gastos; y otras relaciones. De acuerdo con la Política, la mayoría de los miembros del Panel de Expertos no revelaron ninguna relación que constituya un conflicto en virtud de la Política.

RESULTADOS

Un total de 46 artículos que representan 36 ECA únicos cumplieron con los criterios de elegibilidad y forman la base probatoria para las recomendaciones de la guía. Los ensayos aleatorizados de fase II y III incluidos en la revisión se resumen en la Tabla 1 del Suplemento de Datos, solo en línea.^{9-25, 26-55} Los ECA incluidos abordaron el uso de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo o TNBC de alto riesgo; regímenes de terapia sistémica neoadyuvante específicos en pacientes con TNBC; uso de inhibidores de puntos de control inmunológico en el tratamiento de TNBC en etapa temprana; terapia endocrina neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo; terapia endocrina preoperatoria para pacientes premenopáusicas con cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo; terapia neoadyuvante para pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivo; y, más ampliamente, la eficacia de los regímenes de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama no metastásico. La búsqueda electrónica identificó 20 metanálisis^{5, 56-68} que proporcionó evidencia complementaria y confirmatoria (Tabla 2, Suplemento de datos).

La calidad de los estudios se evaluó formalmente para los 29 ECA de fase III identificados (Tabla 3, Suplemento de datos). Un revisor evaluó los aspectos del diseño relacionados con la calidad del estudio individual, con factores como el cegamiento, el ocultamiento de la asignación, el control con placebo, la intención de tratar, las fuentes de financiación, etc. evidencia. Los tiempos de seguimiento variaron entre los estudios, lo que redujo la comparabilidad de los resultados. Consulte el Manual de metodología para obtener definiciones de calificaciones para el riesgo potencial general de sesgo.

RECOMENDACIONES

Pregunta clínica 1

¿Qué pacientes con cáncer de mama son candidatos adecuados para la terapia sistémica neoadyuvante?

Recomendación 1.1.

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de elección para pacientes con cáncer de mama inflamatorio (CMI) o aquellas con enfermedad irreseccable o localmente avanzada en el momento de la presentación cuya enfermedad puede volverse reseccable con tratamiento neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: baja; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 1.2.

La histología del tumor, el grado, el estadio y la expresión de estrógenos, progesterona y HER2 deben usarse de forma rutinaria para orientar las decisiones clínicas sobre si se debe realizar o no quimioterapia neoadyuvante. No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de otros marcadores inmunoquímicos, marcadores morfológicos (p. Ej., Linfocitos infiltrantes de tumores [TIL]) o perfiles genómicos para guiar una decisión clínica sobre si seguir o no la quimioterapia neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 1.3.

Se debe ofrecer terapia sistémica neoadyuvante a pacientes con HER2 positivo de alto riesgo o TNBC en quienes el hallazgo de enfermedad residual guiaría las recomendaciones relacionadas con la terapia adyuvante (Tipo: basada en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación : fuerte).

Recomendación 1.4.

Se puede ofrecer terapia sistémica neoadyuvante para reducir la extensión de la cirugía (BCS y disección de los ganglios linfáticos axilares). Se puede ofrecer quimioterapia con o sin terapia dirigida, o terapia endocrina (si es HR positiva) (Tipo: basada en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 1.5.

En los pacientes para los que es preferible un retraso en la cirugía (p. Ej., Para las pruebas genéticas necesarias para la toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico, para dar tiempo a considerar opciones reconstructivas) o inevitable, se puede ofrecer una terapia sistémica neoadyuvante (Tipo: consenso informal; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: baja; Fuerza de recomendación: moderada).

Revisión y análisis de literatura.

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (LABC) inoperable o IBC .

No existen grandes ensayos clínicos aleatorios modernos que se centren específicamente en pacientes con IBC o LABC, y estos pacientes a menudo se excluyen de los ensayos de terapia adyuvante y neoadyuvante. La recomendación para la terapia neoadyuvante en estos pacientes representa la mejor opinión clínica del Panel de Expertos basada en datos de ensayos de fase II, datos no aleatorizados publicados más antiguos, opinión de consenso de expertos y experiencia clínica.

Interpretación clínica.

La terapia sistémica neoadyuvante ofrece una variedad de ventajas potenciales para los pacientes con LABC o IBC, incluida la reducción del estadio del tumor primario para llevarlo a la operabilidad; tratamiento más rápido de las micrometástasis a distancia subclínicas; y capacidad mejorada para evaluar in vivo la respuesta del tumor a agentes sistémicos particulares.⁶⁹

Revisión y análisis de literatura.

Uso de marcadores inmunohistoquímicos o perfiles genómicos para guiar las decisiones clínicas de la terapia neoadyuvante .

No hay ensayos aleatorios que aborden directamente el uso de perfiles genómicos para guiar las decisiones de terapia neoadyuvante. La recomendación del Panel de Expertos contra el uso de marcadores inmunohistoquímicos no rutinarios, marcadores morfológicos (p. Ej., TIL) o perfiles genómicos para guiar la toma de decisiones clínicas con respecto a la quimioterapia neoadyuvante representa la mejor opinión clínica del Panel de Expertos basada en los datos prospectivos actualmente limitados.

Interpretación clínica.

Se ha demostrado que tanto la puntuación de recurrencia de Onco *tipo* DX como MammaPrint predicen el beneficio de la quimioterapia adyuvante, y los estudios retrospectivos informaron que la puntuación de recurrencia de Onco *tipo* DX de alto riesgo puede estar asociada con una tasa de pCR más alta.⁷⁰ Sin embargo, ningún ensayo prospectivo ha evaluado la utilidad clínica de los marcadores genómicos para determinar si los pacientes deben recibir su quimioterapia sistémica antes de la cirugía o para seleccionar un régimen de quimioterapia. La expresión de estrógeno, progesterona y HER2 se usa de forma rutinaria en la práctica para guiar el uso de terapias dirigidas. En la investigación se han utilizado otros marcadores inmunohistoquímicos, marcadores morfológicos y marcadores de perfil genómico, pero no hay evidencia suficiente para respaldar su uso para guiar la toma de decisiones clínicas de la terapia neoadyuvante.

Revisión y análisis de literatura

Uso de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo o TNBC de alto riesgo.

La revisión sistemática identificó dos estudios que apoyan el uso de la terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo o TNBC de alto riesgo en quienes el hallazgo de enfermedad residual provocaría un cambio en la terapia adyuvante. Ensayo abierto de fase III de capecitabina para el cáncer

residual como terapia adyuvante (CREATE-X)¹⁰ evaluaron la seguridad y eficacia de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama primario HER2 negativo que tenían enfermedad invasiva residual después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante que contenía taxano, antraciclina o ambos. CREATE-X asignó al azar a 910 pacientes para recibir tratamiento adyuvante posoperatorio estándar con o sin capecitabina. Los análisis revelaron que la capecitabina adyuvante prolongaba tanto la SLE como la SG. En los análisis de seguridad, el evento adverso más frecuente observado en el grupo de capecitabina fue el síndrome mano-pie; esto ocurrió en 325 de 443 pacientes (73,4%). En el subconjunto de pacientes con enfermedad triple negativa, aproximadamente el 30% de los pacientes estudiados, la tasa de SSE fue del 69,8% entre los pacientes que recibieron capecitabina frente al 56,1% en el grupo de control (índice de riesgo [HR], 0,58; IC del 95%, 0,39 a 0,87); la tasa de SG fue de 78,8% versus 70,3% (CRI, 0,52; IC del 95%, 0,30 a 0,90). En el subconjunto de pacientes con cáncer de mama HR positivo, hubo mejoras numéricas en la SSE y la SG que no alcanzaron significación estadística. La tasa de SSE fue del 76,4% en el grupo de capecitabina y del 73,4% en el grupo de control (HR de recidiva, segundo, cáncer o muerte, 0,81; IC del 95%, 0,55 a 1,17), y las tasas de SG fueron del 93,4% y el 90%, respectivamente (HR de muerte, 0,73; IC del 95%, 0,38 a 1,40).

El ensayo clínico de fase III de etiqueta abierta KATHERINE comparó trastuzumab emtansina (T-DM1) adyuvante con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio I a III que tenían enfermedad invasiva residual en la mama o axila después de completar la quimioterapia neoadyuvante más HER2 -terapia dirigida.⁹ Los pacientes fueron asignados al azar para recibir T-DM1 posoperatorio (n = 743) a una dosis de 3,6 mg por kilogramo de peso corporal, o trastuzumab (n = 743) a una dosis de 6 mg por kilogramo por vía intravenosa cada 3 semanas durante 14 ciclos. (42 semanas). La mayoría de los pacientes (80%) recibieron trastuzumab como su única terapia dirigida a HER2 en el entorno neoadyuvante; aproximadamente el 18% recibió terapia dual neoadyuvante dirigida a HER2 con trastuzumab y pertuzumab. Se produjo enfermedad invasiva o muerte en 91 (12,2%) de los pacientes que recibieron adyuvante T-DM1 y en 165 (22,2%) pacientes que recibieron trastuzumab. Los DFS invasivos estima en el 3 años fue significativamente mayor en el grupo T-DM1 que en el grupo trastuzumab (88,3% v 77%; HR, 0,50; IC del 95%, 0,39 a 0,64; $P < 0,001$). De manera similar, el riesgo de recurrencia a distancia fue menor en los pacientes que recibieron T-DM1 que en los pacientes que recibieron trastuzumab (HR, 0,60; IC del 95%, 0,45 a 0,79). Grado 3 o eventos adversos más altas se produjeron en 190 (25,7%) pacientes que recibieron T-DM1 y en 111 (15,4%) de los pacientes que recibieron trastuzumab, incluyendo trombocitopenia (5,7% v 0,3%) y neuropatía sensorial periférica (1,4% v 0 %).

Se produjeron acontecimientos adversos graves en 94 pacientes (12,7%) en el grupo de T-DM1 y en 58 pacientes (8,1%) en el grupo de trastuzumab. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción de T-DM1 incluyeron trombocitopenia, anomalías elevadas en las pruebas de función hepática y neuropatía sensorial periférica. Los pacientes que no pudieron completar T-DM1 recibieron trastuzumab para completar un año de terapia dirigida a HER2.

Interpretación clínica.

Los ensayos CREATE-X y KATHERINE establecen que, en pacientes con TNBC o enfermedad positiva para HER2, la presencia o ausencia de enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante altera las recomendaciones de tratamiento en el entorno adyuvante. Por tanto, la terapia neoadyuvante es el tratamiento de elección en todos los tumores, excepto los pequeños, con ganglios negativos, TNBC o HER2 positivos.

Revisión y análisis de literatura.

Terapia neoadyuvante para reducir la terapia local.

Una respuesta a la terapia neoadyuvante puede reducir la estadificación de un tumor y, por lo tanto, puede mejorar la resecabilidad del tumor, mejorar la estética y reducir las complicaciones posoperatorias.⁷¹ La evidencia de la reducción en el alcance de la terapia local asociada con la

quimioterapia neoadyuvante proviene de varios ensayos aleatorizados a gran escala que compararon la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-18),^{72,73} the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Trial,⁷⁴ y European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902,⁷⁵ todos informaron mayores tasas de BCS con neoadyuvante, en comparación con quimioterapia adyuvante. Varios estudios neoadyuvantes de fase III, incluidos CALGB 40601,⁷⁶ CALGB 40603,⁷⁷ y BrighTNess,⁴ incluyeron análisis secundarios preespecificados para evaluar si los pacientes considerados no candidatos para BCS al inicio del estudio podían convertirse a BCS. En estos ensayos, la tasa de conversión de no elegible para BCS a elegible para BCS osciló entre el 43% y el 53%.

Hay menos estudios que abordan el uso de tratamiento neoadyuvante para reducir la cirugía axilar. Los datos limitados indican que en pacientes con metástasis ganglionares, la reducción del estadio debido a la quimioterapia neoadyuvante puede permitir una cirugía menos extensa de la axila y, por lo tanto, reducir las complicaciones quirúrgicas como linfedema y disestesias.⁷⁸⁻⁸⁰ Debido a que los ensayos aleatorizados que abordan directamente esta cuestión están en curso, la recomendación de la terapia neoadyuvante para permitir una cirugía menos extensa en la axila representa la mejor opinión clínica del Panel de Expertos basada en la experiencia personal en el manejo del cáncer de mama.

Interpretación clínica.

Para la enfermedad resecable, la terapia sistémica neoadyuvante con regímenes adyuvantes apropiados mejora las tasas de conservación de la mama y puede reducir la necesidad de linfadenectomía axilar. En el cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo, la terapia endocrina neoadyuvante tiene tasas de respuesta clínica similares a la quimioterapia y es una opción razonable. Sin embargo, la erradicación del tumor en la mama o en los ganglios linfáticos axilares es poco común para este subtipo de tumor.

Revisión y análisis de literatura.

Terapia neoadyuvante en casos de retraso quirúrgico.

No hay ensayos aleatorios que aborden directamente el uso de la terapia neoadyuvante como puente para la cirugía tardía. La recomendación de que se puede utilizar la terapia neoadyuvante cuando se prefiere o es necesario un retraso quirúrgico representa la mejor opinión clínica del Panel de Expertos basada en la experiencia personal en el tratamiento del cáncer de mama.

Interpretación clínica.

En entornos con recursos limitados y durante crisis de salud pública como la pandemia COVID-19 de 2020, puede haber un acceso limitado a los recursos sanitarios, incluida la cirugía. En estas situaciones, la terapia neoadyuvante se puede utilizar tanto para controlar la enfermedad local como para prevenir la propagación a distancia de la enfermedad hasta que se pueda realizar la cirugía.^{81,82}

Además, existen situaciones clínicas en las que se puede preferir un retraso de la cirugía, aunque no es absolutamente necesario. Por ejemplo, si un paciente con una indicación clara de quimioterapia tiene una mutación *BRCA1* o *BRCA2* sospechada y está considerando una mastectomía bilateral, puede ser razonable retrasar la cirugía hasta que los resultados de las pruebas genéticas estén disponibles o hasta que se puedan discutir las opciones reconstructivas. En este escenario, dado que se ha demostrado que la terapia neoadyuvante y la terapia adyuvante son equivalentes en términos de resultados a largo plazo,² se puede considerar la terapia neoadyuvante.

Pregunta clínica 2

¿Cómo se debe medir la respuesta en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante?

Recomendación 2.1.

Se debe controlar la respuesta de los pacientes que reciben terapia neoadyuvante con un examen clínico a intervalos regulares. Las imágenes de mama se pueden utilizar para confirmar la sospecha clínica de progresión y para la planificación quirúrgica. Cuando se utilizan imágenes, la modalidad que fue más informativa al inicio del estudio (mamografía, ecografía o resonancia magnética) debe usarse en el seguimiento (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 2.2.

Los biomarcadores de sangre y tejidos no deben usarse para monitorear a los pacientes que reciben terapia neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 2.3.

La RCp, definida como ausencia de enfermedad invasiva en la mama y los ganglios linfáticos, debe usarse para medir la respuesta para guiar la toma de decisiones clínicas (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: moderada).

Revisión y análisis de literatura.

No hay datos de ensayos aleatorios que informen los métodos óptimos para monitorear la respuesta durante el tratamiento. Las recomendaciones sobre la frecuencia y el carácter de la monitorización de la respuesta clínica, radiológica y patológica y para el tratamiento de la enfermedad progresiva (EP) reflejan la mejor opinión clínica del Panel de expertos basada en la experiencia personal en el tratamiento del cáncer de mama.

Interpretación clínica.

Para los pacientes que favorecen la BCS después de la quimioterapia neoadyuvante, se debe considerar seriamente la realización de imágenes, tanto al inicio como al finalizar la quimioterapia para una planificación quirúrgica óptima.⁸³ Sin embargo, no hay evidencia que respalde el beneficio de las imágenes de rutina para la progresión, debido a la naturaleza poco frecuente de la EP. Si se sospecha clínicamente de EP, se recomiendan estudios de imagen adicionales para la confirmación. Las imágenes deben realizarse con la misma modalidad que se utilizó para la evaluación inicial; Los estudios han demostrado que la resonancia magnética proporciona la medida objetiva más precisa de la extensión de la enfermedad.^{83, 84} Si hay evidencia de progresión clínica, entonces se debe tomar una decisión multidisciplinaria con respecto a cambiar de terapia o proceder a una intervención locoregional.

No hay datos sobre el uso de marcadores sanguíneos (por ejemplo, CA27-29 y CA15-3) para monitorear la respuesta al tratamiento, y no se recomienda su uso en el entorno neoadyuvante. Varios estudios han evaluado la asociación entre las reducciones tempranas de los biomarcadores (p. Ej., Ki67) y la mejora de los resultados del cáncer de mama; sin embargo, estos enfoques se utilizan con fines de investigación y para justificar la evaluación de nuevos enfoques terapéuticos, y no están destinados a orientar la atención clínica de rutina.⁸⁵

La mayoría de los estudios neoadyuvantes utilizan la RCp como criterio de valoración principal. Sin embargo, existe una variación sustancial en cuanto a si la enfermedad residual no invasiva se incluye en la definición de pCR. En los estudios KATHERINE y CREATE-X, la pCR se definió como una ausencia de enfermedad invasiva residual. Los estudios también han evaluado y validado el uso de la carga residual de cáncer y los factores de pronóstico de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) asociados con los resultados a largo plazo del cáncer de mama.^{86, 87} Hay poca evidencia de ensayos clínicos aleatorios para informar la cuestión de cómo se define y maneja la progresión del tratamiento neoadyuvante, ya que los ensayos no han tenido un enfoque consistente. La progresión durante el tratamiento neoadyuvante es rara y no está bien estudiada; en la serie más grande informada,

solo el 3% de los pacientes tenían EP confirmada, y más de la mitad de los pacientes en progresión demostraron EP dentro de los dos primeros ciclos de tratamiento neoadyuvante.⁸⁸ Sin embargo, la progresión durante la quimioterapia neoadyuvante se asocia con una supervivencia libre de progresión y una SG significativamente peores,⁸⁸ destacando la importancia de la monitorización clínica durante el tratamiento.

Aunque no ha habido ensayos clínicos que hayan comparado diferentes metodologías para examinar el lecho tumoral, existe una gran cantidad de datos que muestran que el hallazgo de pCR (ya sea definido como ausencia de enfermedad invasiva o ausencia de enfermedad invasiva y no invasiva en mama y linfa ganglios) se asocia con un pronóstico favorable. Es importante destacar que la pCR es fundamental para determinar la necesidad de una terapia adyuvante adicional en el cáncer de mama positivo para TNBC y HER2. Cuando se realiza una cirugía después de un tratamiento sistémico neoadyuvante, se debe realizar una correlación clínica, radiológica y patológica meticulosa para garantizar que el lecho tumoral se haya examinado a fondo en busca de enfermedad residual, y la extensión de la enfermedad en la mama y la axila debe indicarse en el informe de patología. utilizando la estadificación y p AJCC.

Pregunta clínica 3 xxxxxxxxxxxxxxxxx

¿Qué regímenes de terapia sistémica neoadyuvante se recomiendan para pacientes con TNBC?

Recomendación 3.1.

A los pacientes con TNBC que tienen enfermedad clínicamente con ganglios positivos y / o al menos T1c se les debe ofrecer un régimen que contenga antraciclina y taxanos en el entorno neoadyuvante (Tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación : fuerte).

Recomendación 3.2.

A los pacientes con TNBC cT1a o cT1bN0 no se les debe ofrecer rutinariamente terapia neoadyuvante fuera de un ensayo clínico (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 3.3.

El carboplatino se puede ofrecer como parte de un régimen neoadyuvante en pacientes con TNBC para aumentar la probabilidad de pCR. La decisión de ofrecer carboplatino debe tener en cuenta el equilibrio de los posibles beneficios y daños (Tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 3.4.

No hay evidencia suficiente para recomendar la adición rutinaria de inhibidores del punto de control inmunológico a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con TNBC en estadio temprano (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Revisión y análisis de literatura.

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con TNBC .

No hay evidencia directa de ensayos clínicos aleatorizados de fase III con respecto al régimen óptimo de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con TNBC. Sin embargo, existe un amplio consenso basado en ensayos clínicos aleatorizados clave⁶ y un metanálisis de datos de pacientes individuales⁸⁹ de que los regímenes de quimioterapia apropiados para el tratamiento adyuvante por etapa también son apropiados para el tratamiento neoadyuvante. Sobre esta base, el Panel de Expertos recomienda que a los pacientes con TNBC clínicamente con ganglios positivos y / o al menos T1c se les ofrezca un régimen neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos.

Hay menos acuerdo con respecto a la adición de carboplatino al régimen de quimioterapia neoadyuvante estándar basado en antraciclinas en pacientes con TNBC. En pacientes de alto riesgo, la adición de platino para el régimen de quimioterapia neoadyuvante estándar de paclitaxel y AC (doxorubicina y ciclofosfamida) o EC (epirubicina y ciclofosfamida) se ha mostrado de forma consistente para mejorar las tasas de PCR, ^{11-13,56,57,59} hasta en un 20%. ⁹⁰ El metaanálisis de Poggio et al ⁵⁶ de nueve ECA (2109 pacientes) que evaluaron la seguridad y eficacia de la quimioterapia neoadyuvante basada en platino versus la quimioterapia sin platino en pacientes con TNBC encontraron, por ejemplo, que la quimioterapia neoadyuvante basada en platino aumentó significativamente las tasas de pCR del 37.0% al 52.1% (probabilidades cociente [OR], 1,96; IC del 95%, 1,46 a 2,62, $p < 0,001$). Como era de esperar, hubo un riesgo significativamente mayor de eventos adversos hematológicos de grado 3 y 4 observados con la quimioterapia neoadyuvante basada en platino. Petrelli y col. ⁵⁹ encontraron un aumento similar en la tasa de pCR en un metanálisis de ECA que investigaron la quimioterapia neoadyuvante basada en platino en TNBC. La quimioterapia neoadyuvante que contenía carboplatino o cisplatino aumentó significativamente la tasa de pCR en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sin platino (riesgo relativo [RR], 1,45; IC del 95%, 1,25 a 1,68; $p < 0,0001$).

Sin embargo, el efecto de agregar platinos sobre los resultados a largo plazo como la SSE y la SG es mucho menos seguro. ⁹¹ Ninguno de los ensayos relevantes ha tenido el poder estadístico adecuado para evaluar los resultados de supervivencia. En CALGB 40603 (Alliance), ¹² carboplatino mejoró significativamente mama pCR o axila (54% *vs* 41%, $P = 0,0029$) en pacientes con TNBC en estadio II-III cuando se agrega a paclitaxel semanal durante 12 semanas seguido de AC una vez cada 2 semanas durante cuatro ciclos. En los pacientes que recibieron carboplatino, la trombocitopenia y la neutropenia de grado ≥ 3 se produjeron con mayor frecuencia; estos pacientes también eran más propensos a requerir modificación de la dosis, omitir dosis o suspender temprano el tratamiento debido a la toxicidad. Los pacientes que lograron una RCp mejoraron la supervivencia sin complicaciones y la SG en comparación con los pacientes que no lograron una RCp en una mediana de seguimiento de 3 años. ⁹² Sin embargo, no hubo mejoría en el resultado de supervivencia con la adición de carboplatino al régimen de quimioterapia neoadyuvante estándar.

El ensayo clínico aleatorizado de fase II de GeparSixto incluyó pacientes con HER2 positivo en estadio II o III ($n = 273$) o TNBC ($n = 315$). Los pacientes recibieron 18 semanas de paclitaxel neoadyuvante semanal, doxorubicina liposomal no pegilada semanal y bevacizumab cada 21 días, y fueron asignados al azar a carboplatino semanal simultáneo o ningún tratamiento adicional. Aquellos que recibieron carboplatino tuvieron una mejora en la pCR (pCR 53,2% con carboplatino *versus* 36,9% sin carboplatino, $p = 0,005$). ¹³ La interrupción del tratamiento fue más frecuente en los pacientes que recibieron carboplatino que en los que no recibieron carboplatino (48% *versus* 39%).

Loibl et al ¹¹ informaron los resultados de un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo (BrighTNess) que evaluó la adición del inhibidor de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), veliparib y carboplatino o carboplatino solo en comparación con quimioterapia neoadyuvante estándar basada en taxanos seguida de AC en pacientes con TNBC en estadio II-III. El estudio asignó aleatoriamente a 316 pacientes a paclitaxel más carboplatino más veliparib; 160 pacientes a paclitaxel más carboplatino; y 158 pacientes a paclitaxel solo. Las tasas de pCR fueron del 58% en pacientes que recibieron paclitaxel y carboplatino; 53% en pacientes que recibieron paclitaxel, carboplatino y veliparib; y 31% en pacientes que recibieron paclitaxel solo. La diferencia entre los dos últimos grupos fue estadísticamente significativa ($P < 0,0001$). No es sorprendente que las toxicidades de grado 3 o 4 (p. Ej., Anemia, neutropenia y trombocitopenia) ocurrieran con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron carboplatino. La supervivencia libre de eventos y la SG fueron criterios de valoración secundarios en este ensayo y aún no se han informado.

Revisión y análisis de literatura.

Uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios en el tratamiento de TNBC en estadio temprano .

Ha habido un interés creciente en estudiar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia en muchos tumores sólidos, entre ellos el cáncer de mama.⁹³ Tanto el pembrolizumab como el atezolizumab se han estudiado en el contexto metastásico, y el atezolizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea de los TNBC positivos para PD-L1 y varios ensayos de fase II han sugerido un aumento de las tasas de pCR.⁹⁴ La revisión sistemática de la literatura realizada para esta guía identificó dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III que abordaron el papel de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en el tratamiento de los TNBC no metastásicos.^{14, 51}

El ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, KEYNOTE-522 evaluó la combinación de carboplatino o paclitaxel con o sin pembrolizumab seguido de AC con o sin pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama en estadio II o estadio III.¹⁴ En el segundo análisis intermedio con una mediana de duración de seguimiento de 15,5 meses, los datos mostraron que la adición de pembrolizumab al carboplatino o al paclitaxel mejoró significativamente las tasas de pCR. El porcentaje de pacientes con una RCp en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia neoadyuvante fue del 64,8% (260 de 401 pacientes) frente al 51,2% en el grupo de placebo más quimioterapia neoadyuvante (103 de 201 pacientes; diferencia de tratamiento estimada, 13,6 puntos porcentuales; IC del 95% , 5,4 a 21,8; $P < 0,001$). Los investigadores también informaron la tasa de supervivencia sin eventos preliminar en los dos brazos con 104 de los 327 eventos esperados necesarios para el análisis final. El porcentaje estimado de pacientes a los 18 meses que estaban vivos sin progresión de la enfermedad que impidiera la cirugía definitiva, sin recurrencia local o distante y sin un segundo tumor primario, fue del 91,3% (IC del 95%, 88,8 a 93,3) para los pacientes en la quimioterapia de pembrolizumab grupo y fue del 85,3% (IC del 95%, 80,3 a 89,1) para los pacientes del grupo placebo-quimioterapia. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento que fueron de grado 3 o superior ocurrieron en el 76,8% y el 72,2% de los pacientes del grupo de quimioterapia con pembrolizumab y del grupo de quimioterapia con placebo, respectivamente. Los acontecimientos adversos de grado 3 o superiores que se produjeron con más frecuencia en ambos grupos de tratamiento fueron anemia, neutropenia, neutropenia febril y disminución del recuento de neutrófilos. El hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la insuficiencia suprarrenal se observaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron pembrolizumab.

El ensayo de tratamiento neoadyuvante de fase III, doble ciego, aleatorizado IMpassion031 evaluó atezolizumab versus placebo combinado con nab-paclitaxel seguido de AC en pacientes con TNBC en estadio temprano.⁵¹ Los análisis revelaron que la adición de atezolizumab a nab-paclitaxel seguido de AC mejoró significativamente la tasa de pCR independientemente del estado de PD-L1 de los pacientes: se observó pCR en 95 de 165 pacientes en el grupo de atezolizumab más quimioterapia (58%; IC del 95%, 50% a 65) versus en 69 de 168 pacientes en el grupo de placebo más quimioterapia (41%; 34 a 49; diferencia de tasas 17%, IC del 95%, 6 a 27; P unilateral = .0044). El ensayo no tenía poder estadístico para los resultados de supervivencia a largo plazo (supervivencia sin eventos y SG). Se produjeron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en 37 (23%) pacientes del grupo de atezolizumab más quimioterapia y en 26 (16%) pacientes del grupo de quimioterapia más placebo. Los eventos adversos notificados con frecuencia (incidencia $\geq 20\%$) fueron similares entre los dos grupos de tratamiento y se debieron principalmente a los efectos de la quimioterapia.

Interpretación clínica.

La elección del régimen neoadyuvante debe ser apropiada para el estadio y subtipo de la enfermedad. Fuera de un ensayo clínico, los regímenes para el tratamiento neoadyuvante de TNBC reflejan los regímenes adyuvantes y generalmente involucran poliquimioterapia con una antraciclina y un taxano. La adición de agentes de platino durante el componente de taxano aumenta la tasa de pCR, por lo que puede considerarse para un riesgo clínico alto, por ejemplo, enfermedad con ganglios positivos; sin embargo, no se sabe si la adición de platino mejora la SLE invasiva o la SG. En pacientes de menor riesgo o aquellos con factores de riesgo cardíaco en los que los riesgos asociados con una antraciclina pueden ser más preocupantes, se puede sustituir un régimen basado en taxanos como docetaxel más ciclofosfamida o carboplatino administrado durante seis ciclos.⁹⁵ Los inhibidores de los puntos de control inmunológico agregados a la quimioterapia en los TNBC pueden aumentar la pCR, aunque los resultados

a largo plazo y la toxicidad en los pacientes que reciben estos fármacos en el entorno neoadyuvante todavía están en evaluación.

Pregunta clínica 4

¿Qué tratamiento neoadyuvante se recomienda para pacientes con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo?

Recomendación 4.1.

La quimioterapia neoadyuvante se puede utilizar en lugar de la quimioterapia adyuvante en cualquier paciente con cáncer de mama HR-positivo / HER2-negativo en quien la decisión de quimioterapia puede tomarse sin datos de patología quirúrgica y / o pruebas genómicas específicas del tumor (Tipo: consenso informal; Calidad de evidencia : baja; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 4.2.

Para las pacientes posmenopáusicas con enfermedad HR positiva / HER2 negativa, se puede ofrecer una terapia endocrina neoadyuvante con un inhibidor de la aromatasa para aumentar las opciones de tratamiento locorregional. Si no hay intención de cirugía, se puede utilizar la terapia endocrina para el control de la enfermedad (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 4.3.

Para las pacientes premenopáusicas con enfermedad en estadio temprano HR-positivo / HER2-negativo, la terapia endocrina neoadyuvante no debe ofrecerse de manera rutinaria fuera de un ensayo clínico (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Revisión y análisis de literatura.

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo.

No existe evidencia directa de ensayos clínicos aleatorizados de fase III para informar una recomendación con respecto al régimen de quimioterapia neoadyuvante óptimo en pacientes con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo. La recomendación de que se puede utilizar quimioterapia neoadyuvante en lugar de quimioterapia adyuvante en cualquier paciente con enfermedad HR positiva / HER2 negativa se basa en la extrapolación de los datos del histórico ensayo NSABP B-18,² que no mostró diferencias entre el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en la SSE o la SG en pacientes con cáncer de mama en estadio II o estadio III que fueron asignadas al azar a AC antes o después de la cirugía. En general, los mismos factores del paciente y de la enfermedad que se utilizan para guiar la toma de decisiones sobre la terapia sistémica adyuvante (p. Ej., Estado ganglionar, grado del tumor y comorbilidades) se pueden usar para seleccionar pacientes con enfermedad HR positiva / HER2 negativa para quienes quimioterapia neoadyuvante es apropiado.⁹⁶ Sin embargo, se reconoce que algunos factores, como el estado ganglionar, pueden evaluarse mejor después de la cirugía definitiva en algunos pacientes. Además, como se indica en la Recomendación 1.2 de la presente guía, la utilidad clínica de los marcadores inmunohistoquímicos como Ki67 y los predictores genómicos como el *tipo* Onco. La puntuación de recurrencia Dx no se ha determinado definitivamente en el entorno neoadyuvante y estos marcadores no deben usarse de forma rutinaria para determinar la secuencia de la cirugía y la terapia sistémica.

Revisión y análisis de literatura.

Terapia endocrina neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo.

La revisión sistemática de la literatura identificó dos ensayos clínicos aleatorios ^{15,52} y un metanálisis ⁵ que informan la cuestión de la terapia endocrina neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo. El ensayo clínico doble ciego IMPACT (anastrozol preoperatorio inmediato, tamoxifeno o combinado con tamoxifeno) asignó al azar a 330 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama operable, no metastásico, invasivo y con receptor de estrógeno positivo (ER positivo) a anastrozol neoadyuvante (n = 113), tamoxifeno (n = 108), o una combinación de anastrozol y tamoxifeno (n = 109). ¹⁵No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento en la respuesta objetiva del tumor, el criterio de valoración principal del ensayo (anastrozol, 37%; tamoxifeno, 36%; y la combinación, 39%). Los análisis de los datos sobre los resultados quirúrgicos revelaron que entre los pacientes que inicialmente se pensó que requerían mastectomía, el cirujano consideró que una proporción significativamente mayor de pacientes eran elegibles para BCS después del tratamiento con anastrozol (46%) en comparación con tamoxifeno (22%, $P = .03$). Semiglazov et al ⁵² compararon pacientes asignados aleatoriamente a terapia endocrina neoadyuvante (anastrozol o exemestano) o quimioterapia (doxorubicina y taxano) durante 3 meses y mostraron tasas equivalentes de respuesta clínica objetiva (64% en ambos brazos), pCR (3% vs.6%), y una tasa ligeramente más alta de la cirugía de conservación de mama en el grupo de terapia endocrina (33% vs.24%, $P = 0,058$).

Spring et al ⁵¹ llevó a cabo un metanálisis basado en la literatura de 20 ensayos clínicos aleatorizados prospectivos (3490 pacientes únicos) para evaluar los efectos de la terapia endocrina neoadyuvante en la tasa de respuesta clínica y las tasas de BCS en pacientes con cáncer de mama ER positivo. Los ensayos del metanálisis debían haber incluido al menos un brazo de terapia endocrina neoadyuvante. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta, aunque los autores también extrajeron datos sobre las tasas de RCp y BCS, cuando se informaron. Dieciocho de los 20 ensayos incluyeron sólo mujeres posmenopáusicas; uno incluyó mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas; y un ensayo incluyó solo a mujeres premenopáusicas. Los inhibidores neoadyuvantes de la aromatasa fueron más efectivos (mejor tasa de respuesta clínica y tasa de BCS) que el tamoxifeno según el análisis de los resultados de siete ensayos. No se observaron diferencias en la tasa de respuesta clínica entre la monoterapia endocrina y la terapia endocrina dual. El metanálisis también sugirió que las tasas de respuesta y las tasas de BCS con la monoterapia endocrina neoadyuvante basada en inhibidores de la aromatasa eran comparables a las observadas con la quimioterapia neoadyuvante combinada. La toxicidad fue significativamente mayor en los grupos de quimioterapia neoadyuvante de los tres estudios examinados.

Revisión y análisis de literatura.

Terapia endocrina preoperatoria para pacientes premenopáusicas con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo.

La revisión sistemática identificó dos ensayos clínicos aleatorizados que investigaron la terapia endocrina preoperatoria entre mujeres premenopáusicas con cáncer de mama operable HR positivo / HER2 negativo. ^{17,53} El estudio de tamoxifeno o arimidex, combinado con acetato de goserelina, para comparar la eficacia y seguridad (ETAPA) evaluó tamoxifeno neoadyuvante más goserelina (n = 99) versus anastrozol neoadyuvante más goserelina (n = 98) en mujeres premenopáusicas con ER-positivo, cáncer de mama en estadio temprano. ¹⁷En el grupo que recibió anastrozol más goserelina, 69 de 98 (70,4%) pacientes tuvieron una respuesta completa o parcial en comparación con 50 de 99 (50,5%) pacientes en el grupo que recibió tamoxifeno más goserelina (diferencia estimada entre los grupos del 19,9%, 95%). % IC, 6,5 a 33,3; $p = 0,004$). No se observaron diferencias significativas en las medidas de calidad de vida, aunque el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para detectar diferencias en estas medidas de resultado. El 84% de los pacientes informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento frente al 77% de los pacientes del grupo de tamoxifeno. Sin embargo, los ensayos adyuvantes informan que la supresión de la función ovárica con la terapia endocrina se asocia con más toxicidad con el uso prolongado que el tamoxifeno solo. ⁹⁷

En un estudio de fase III aleatorizado, Kim et al ⁵³ compararon 24 semanas de quimioterapia neoadyuvante con terapia endocrina neoadyuvante con tamoxifeno y goserelina. El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de respuesta clínica determinada por la medición del calibre y la resonancia magnética. El análisis final incluyó a 174 pacientes. La tasa de respuesta fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron la quimioterapia utilizando tanto medición del calibre (83,9% v71,3%, $P = 0,046$) y la resonancia magnética (83,7% v52,9%, $P < 0,001$). Se notificaron toxicidades de grado 3 o peores relacionadas con el tratamiento en 19 pacientes del grupo de quimioterapia y ninguno del grupo de tratamiento endocrino.

Revisión y análisis de literatura.

Terapia endocrina neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo que no son candidatas a quimioterapia o cirugía.

No hay evidencia directa de ensayos clínicos aleatorios con respecto a la cuestión de la terapia endocrina entre pacientes con cáncer de mama HR-positivo / HER2-negativo que no son candidatos para quimioterapia o cirugía o que rechazan estas opciones de tratamiento. La recomendación de que la terapia endocrina con o sin intención de cirugía puede ofrecerse a pacientes HR-positivas / HER2-negativas que no son candidatas a quimioterapia o cirugía representa la mejor opinión clínica del Panel de Expertos basada en la experiencia personal en el manejo del cáncer de mama. ⁹⁸La terapia endocrina sin intención quirúrgica se ha reservado típicamente para pacientes que son malos candidatos quirúrgicos y médicamente no aptos para la quimioterapia. ^{99, 100} En este contexto, la guía de evaluación geriátrica (GA) de la ASCO ha destacado la importancia de la evaluación del estado de salud subyacente de los pacientes mayores mediante el uso de herramientas formales de GA y de esperanza de vida para ayudar a orientar las decisiones sobre quimioterapia. ¹⁰¹

Interpretación clínica.

Para los pacientes con HR positivo / HER2 negativo, se puede administrar quimioterapia neoadyuvante si el estadio del tumor es tal que la quimioterapia se administrará independientemente del momento quirúrgico; en este caso, se debe utilizar el mismo régimen que se consideraría después de la cirugía. ¹⁰² Si se necesita información patológica de la resección quirúrgica (es decir, estado de los ganglios) o un perfil genómico para determinar si la quimioterapia es apropiada o no, no se debe utilizar quimioterapia neoadyuvante. El uso de ensayos genómicos para determinar la quimioterapia neoadyuvante frente a la terapia endocrina neoadyuvante no se ha estudiado rigurosamente y no se recomienda. La terapia endocrina neoadyuvante con un inhibidor de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas tiene una actividad similar a la quimioterapia y se puede considerar en tumores más grandes para los que se desea reducir el estadio del tumor; sin embargo, la respuesta patológica significativa es rara. La terapia endocrina neoadyuvante se ha estudiado con menos rigor en mujeres premenopáusicas, pero los datos existentes indican que la terapia endocrina neoadyuvante es probablemente menos eficaz que la quimioterapia si se desea reducir la etapa. Se desconoce la duración óptima de la terapia endocrina neoadyuvante y, en consecuencia, debe individualizarse y guiarse por una evaluación cuidadosa del estado clínico del paciente y la respuesta clínica a lo largo del tiempo. La mayoría de los estudios que informaron la reducción del estadio de los tumores con terapia endocrina neoadyuvante administraron de 3 a 6 meses de tratamiento.

Pregunta clínica 5

¿Qué tratamiento neoadyuvante se recomienda para pacientes con enfermedad HER2 positiva?

Recomendación 5.1.

A los pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivo se les debe ofrecer terapia neoadyuvante con un régimen basado en antraciclinas y taxanos o sin antraciclinas en combinación con trastuzumab. Pertuzumab se puede usar con trastuzumab en el

contexto neoadyuvante (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 5.2.

Los pacientes con enfermedad T1a N0 y T1b N0, HER2 positivo no deben recibir quimioterapia neoadyuvante o agentes anti-HER2 de forma rutinaria fuera de un ensayo clínico (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Revisión y análisis de literatura.

Terapia neoadyuvante para pacientes con enfermedad de HER2 positiva con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo.

Los metanálisis y los ECA de la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo apoyan el uso de un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas y trastuzumab, con o sin pertuzumab para el bloqueo dual anti-HER2 (ACTH ± P); o el uso de quimioterapia sin antraciclina y trastuzumab, nuevamente, con o sin pertuzumab (TCH ± P).²³ Los metanálisis de los estudios de trastuzumab como agente único han demostrado de manera consistente la ventaja de agregar este agente a la quimioterapia neoadyuvante.⁵⁸ En un análisis agrupado de datos de dos ECA de fase III, Petrelli et al⁵⁸ informaron que la adición de trastuzumab a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos resultó en un aumento en las tasas de pCR, que varió del 20% al 43% (RR, 2,07; IC del 95%, 1,41 a 3,03; $P = 0,0002$), y una disminución en la tasa de recaída, que van del 20% al 12% (RR, 0,67; IC del 95%, 0,48 a 0,94). von Minckwitz et al,⁶⁰ en un análisis combinado que incluyó trastuzumab en cuatro brazos (un total de 614 pacientes positivos para HER2), encontraron que las probabilidades de pCR aumentaron 3.2 veces en pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 tratadas con trastuzumab durante la quimioterapia neoadyuvante. ($P < 0,001$). Sin embargo, no se observó asociación entre el número de ciclos de trastuzumab y las tasas de pCR (OR, 1,20; IC del 95%, 0,79 a 1,81; $p = 0,39$).

Los metanálisis también han revelado que, en comparación con la terapia anti-HER2 de agente único, la inhibición dual anti-HER2 aumenta significativamente las tasas de pCR en combinación con quimioterapia neoadyuvante.^{61-66,103} Nagayama et al,⁶⁴ por ejemplo, realizó un metanálisis en red que combinó datos de diez estudios (un total de 2247 pacientes en siete grupos de tratamiento diferentes) para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo. Los agentes anti-HER2 estudiados fueron lapatinib, trastuzumab y pertuzumab. Estos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de terapia de doble focalización; pero, en comparación con otros brazos de tratamiento, los pacientes en los brazos de doble focalización tuvieron una tasa de pCR estadísticamente significativamente más alta (OR, 2,29; intervalo de credibilidad del 95% = 1,02 a 5,02; $p = 0,02$). Nagayama et al⁶⁴ concluyó que, para el cáncer de mama HER2 positivo tratado en el entorno neoadyuvante, la doble focalización con agentes anti-HER2 más quimioterapia demostró un número estadísticamente significativamente mayor de pacientes con pCR que la quimioterapia sola, una única focalización anti-HER2 con quimioterapia o una doble focalización sin quimioterapia. En un análisis actualizado de este metanálisis en red que combinó datos de 13 estudios (un total de 3160 pacientes en siete brazos de tratamiento diferentes), Nakashoji et al⁶¹ confirmaron que, en el contexto neoadyuvante, la combinación de dos agentes anti-HER2 y quimioterapia es más eficaz contra el cáncer de mama HER2 positivo. Más recientemente, Chen et al¹⁰³ evaluaron la eficacia y seguridad de trastuzumab más pertuzumab versus trastuzumab solo agregado a la quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable HER2 positivo. Los autores identificaron 26 estudios (un total de 9 872 pacientes) publicados entre 2005 y 2018. Se encontró que la combinación de trastuzumab y pertuzumab mejoró significativamente la pCR (OR, 1,33; IC del 95%, 1,08 a 1,63; $P = 0,006$).

Los ECA individuales identificados por la búsqueda bibliográfica realizada para la guía se incluyeron, con algunas excepciones, en uno o más de los metanálisis revisados y no se resumen más aquí (ver tablas de resumen de evidencia correspondientes en la Tabla 1, Suplemento de datos). Como se mencionó

anteriormente, considerados en conjunto, los datos de estos ensayos apoyan el uso de un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas más trastuzumab, o el uso de quimioterapia sin antraciclinas y trastuzumab ^{9, 18 - 21, 24, 28, 32, 36} en pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivo. El Panel de Expertos reconoce además que la adición de pertuzumab a estos regímenes es una opción (ACTH ± P o TCH ± P). Esto se basa en datos de NeoSphere, un ensayo aleatorizado de fase II de pertuzumab y trastuzumab neoadyuvantes, ^{22, 23} y la posterior aprobación acelerada (ahora completa) de la FDA en el entorno neoadyuvante. Aunque la adición de pertuzumab dio como resultado un aumento en la pCR, debe tenerse en cuenta que el ensayo confirmatorio APHINITY en un entorno adyuvante dio como resultado una pequeña mejora en la SSE invasiva en la población general del estudio. El efecto fue más pronunciado en la población con ganglios linfáticos positivos, en la que hubo una mejora del 4,5% en la SSE invasiva con la adición de pertuzumab. ¹⁰⁴

El ensayo aleatorizado, abierto, de fase II, NeoSphere comparó trastuzumab más docetaxel (grupo A, n = 107) versus pertuzumab y trastuzumab más docetaxel (grupo B, n = 107) versus pertuzumab y trastuzumab (grupo C, n = 107) versus pertuzumab más docetaxel (grupo D, n = 96) administrado durante 12 semanas seguido de un régimen basado en antraciclina más trastuzumab en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o HER2 positivo en estadio temprano en el entorno neoadyuvante. ²² pCR en la mama fue el criterio de valoración principal del ensayo. Los resultados indicaron que los pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab más docetaxel tuvieron una tasa de RCp significativamente mejorada (49 de 107 pacientes; 45,8% [IC del 95%, 36,1 a 55,7]) en comparación con los pacientes que recibieron trastuzumab más docetaxel (31 de 107; 29,0% [20,6 a 38,5]; $P=0,0141$). La neutropenia febril y la leucopenia fueron los eventos adversos de grado 3 o superior más comunes. Los grupos A, B y D tuvieron aproximadamente la misma proporción de eventos adversos graves (10% -17% de los pacientes); el grupo C, aquellos que inicialmente no recibieron terapia citotóxica, tuvieron las tasas más bajas de pCR y una menor proporción de eventos adversos graves (4% de los pacientes). En una publicación posterior, Gianni et al ²³ informaron los resultados de supervivencia libre de progresión (SSP), SSE y seguridad de NeoSphere a 5 años. Los resultados de SLP y SLE se presentaron con fines descriptivos solo porque el ensayo no tenía el poder estadístico suficiente para detectar diferencias en los resultados de supervivencia. Los análisis de PFS y DFS no revelaron diferencias estadísticamente significativas en estos resultados a largo plazo asociados con la adición de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel. El perfil de seguridad observado en el análisis de 5 años de los datos de NeoSphere fue consistente con el del análisis primario.

El ensayo de fase III aleatorizado, multicéntrico, abierto, de KRISTINE comparó el régimen potencialmente menos tóxico de T-DM1 más pertuzumab con docetaxel, carboplatino y trastuzumab más pertuzumab en el contexto neoadyuvante. ²⁹ Este estudio encontró que significativamente más pacientes que recibieron el régimen que contiene quimioterapia (TCH-P) lograron una RCp que los pacientes que recibieron T-DM1 más pertuzumab (55,7% *versus* 44,4%; $P=.016$). El brazo de T-DM1 más pertuzumab se asoció con menos eventos adversos de grado 3-4 y menos eventos adversos graves, así como con un mantenimiento más prolongado de la calidad de vida y función física relacionada con la salud informada por el paciente. Debido a la menor tasa de pCR, el Panel de Expertos no recomienda el uso de T-DM1 neoadyuvante más pertuzumab en pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivos.

Revisión y análisis de literatura.

Terapia neoadyuvante y pacientes con cáncer de mama T1a N0 y T1b N0, HER2 positivo.

Los pacientes con tumores T1a y T1b no se han incluido en los ensayos de terapia neoadyuvante y, por lo tanto, no hay datos sobre si estos pacientes se benefician del tratamiento neoadyuvante. La recomendación contra el uso de terapia neoadyuvante en estos pacientes representa, en parte, la mejor opinión clínica del Panel de Expertos basada en la experiencia personal en el manejo del cáncer de mama, lo que indica un pequeño potencial de beneficio clínico adicional del tratamiento neoadyuvante versus adyuvante en este grupo. y preocupación por el sobretamiento. La preocupación por el

sobretratamiento se basa en los resultados del ensayo multicéntrico de fase II de Paclitaxel Adyuvante y Trastuzumab (APT) que administró paclitaxel y trastuzumab semanalmente durante 12 semanas, seguido de 9 meses de trastuzumab, a 406 pacientes con ganglios negativos (98,5%), Cáncer de mama HER2 positivo, 49.¹⁰⁵ A los 3 años, los análisis mostraron un riesgo de recurrencia temprana de la enfermedad de <2%; la supervivencia libre de enfermedad invasiva fue del 98,7% (IC del 95%, 97,6 a 99,8). Resultados a largo plazo del ensayo APT se publicaron en 2019.¹⁰⁶ La supervivencia específica del cáncer de mama 7 años fue del 98,6% (IC del 95%, 97,0 a 100).

Existe incertidumbre con respecto a los pacientes con enfermedad T1c N0, ya que estos pacientes se incluyeron tanto en el ensayo de reducción de APT como en el ensayo KATHERINE.^{9, 105, 106} Dependiendo de las circunstancias clínicas, estos pacientes podrían ser considerados para quimioterapia neoadyuvante. La ventaja es que puede haber un beneficio adicional de T-DM1 si los pacientes no tienen un pCR⁹; sin embargo, existe el riesgo de sobretratamiento según los resultados de la APT.^{105, 106}

Interpretación clínica.

Independientemente de la columna vertebral de la quimioterapia citotóxica, la adición de trastuzumab solo a la quimioterapia neoadyuvante aumenta las tasas de pCR de 2 a 3 veces y es la base de la terapia dirigida por HER2. La adición de una segunda terapia dirigida a HER2 aumenta aún más las tasas de pCR, pero el beneficio absoluto es variado, y los pacientes que tienen enfermedad con HR negativa y enfermedad con ganglios positivos parecen beneficiarse más. El tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo personifica el objetivo de una terapia personalizada con estrategias de escalada y desescalada. La terapia dirigida a HER2 combinada con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, seguida de T-DM1 adyuvante si se encuentra enfermedad residual, ilustra la escalada apropiada para la enfermedad de alto riesgo. Por el contrario, La utilización del régimen APT en el entorno adyuvante para la enfermedad en estadio I demuestra la desescalada implementada actualmente. Los estudios en curso continuarán aclarando enfoques adicionales de desescalada en el entorno neoadyuvante.

INVESTIGACIÓN FUTURA

La mayoría de los ensayos clínicos neoadyuvantes utilizan pCR como criterio de valoración principal. Una gran cantidad de datos ha demostrado que los pacientes que tienen un pCR tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, como han demostrado varios ensayos, las mejoras en la tasa de pCR en el entorno neoadyuvante no siempre se traducen en grandes diferencias en los resultados del cáncer de mama, por lo que las terapias prometedoras necesitan datos confirmatorios a largo plazo. No es factible probar todas las estrategias de tratamiento nuevas en el entorno adyuvante, ya que cada ensayo requiere miles de pacientes y muchos años de seguimiento. Los ensayos en el entorno neoadyuvante, como el ensayo I-SPY2 y los estudios de inhibidores de CDK4 / 6 en combinación con terapia endocrina, pueden servir para identificar los enfoques de tratamiento más prometedores para llevarlos a cabo en ensayos adyuvantes.^{107 - 111} Además, está claro que los pacientes con enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante tienen un peor pronóstico. Esta población sirve como un grupo ideal en el que se deben estudiar nuevas terapias o estrategias de escalada de tratamientos. Numerosos ensayos informarán un enfoque más personalizado tanto para la intensificación como para la desescalada mediante la respuesta a la terapia neoadyuvante.

COMUNICACIÓN PACIENTE Y CLÍNICO

Para obtener recomendaciones y estrategias para optimizar la comunicación entre el médico y el paciente, consulte Comunicación entre el médico y el paciente: Guía de consenso de la ASCO.¹¹² Los temas de comunicación de particular relevancia para la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama incluyen la necesidad de (a) aclarar los objetivos del tratamiento para que el paciente comprenda los resultados probables y pueda relacionar los objetivos del tratamiento con sus objetivos de atención (p. Ej., Reducción del estadio para permitir BCS y deseo de cirugía inmediata); y (b) asegurar que el paciente comprenda los beneficios y las cargas potenciales de cualquier tratamiento propuesto. Comunicar los objetivos del

tratamiento a los pacientes en el entorno neoadyuvante puede ser un desafío. Los pacientes a los que se les propone un tratamiento neoadyuvante comienzan el tratamiento muy rápidamente después del diagnóstico, lo que deja muy poco tiempo para hacer preguntas sobre la terapia que están a punto de recibir. Muchos pacientes sienten que no reciben la información adecuada para tomar decisiones o manejar los efectos secundarios de la terapia neoadyuvante.¹¹³

Los médicos deben asegurarse de que los pacientes comprendan por qué se ofrece la terapia neoadyuvante. Los objetivos del tratamiento, por ejemplo, aumentar la operatividad, dar tiempo para los resultados de las pruebas genéticas o individualizar el tratamiento adyuvante, deben comunicarse claramente. Informar a los pacientes sobre la justificación de la terapia neoadyuvante y sus beneficios puede ayudar a disminuir la ansiedad, ya que los pacientes pueden percibir que recibir la terapia neoadyuvante es un retraso en la cirugía necesaria.

Es posible que muchos pacientes, sus amigos y familiares no comprendan el beneficio y la necesidad de la terapia neoadyuvante sin una explicación de la diferencia entre la terapia local (cirugía) y la terapia sistémica (quimioterapia, terapia endocrina y terapia dirigida). Por ejemplo, es mucho más fácil para las pacientes comprender que extirpar el cáncer de la mama eliminará la amenaza de que se propague. Algunas pacientes pueden sentir que dejar el cáncer en la mama mientras reciben la terapia neoadyuvante es inquietante.¹¹³ Es importante explicar que la terapia sistémica no solo trata el tumor en la mama, sino que también trata cualquier célula tumoral que pueda haberse diseminado fuera de la mama (subclínica). Además, es útil informar a los pacientes sobre los ensayos clínicos que han demostrado que no importa si la quimioterapia se administra antes o después de la cirugía.

Aunque uno de los beneficios de la terapia neoadyuvante es ver que el cáncer responde a la terapia, existe la posibilidad de que el tumor no se encoja durante la terapia neoadyuvante. Por lo tanto, es importante informar a los pacientes cómo se monitorea el tumor durante la terapia neoadyuvante y qué sucederá si el tumor no responde o crece durante la terapia. La elección de un método y la frecuencia para controlar la reducción o el crecimiento del tumor debe ser una decisión acordada tanto por los médicos como por los pacientes para disminuir la ansiedad de los pacientes. Además, los médicos deben hablar con los pacientes sobre los efectos secundarios que pueden experimentar durante la terapia neoadyuvante al principio del tratamiento y dejar tiempo para preguntas. Esto es particularmente desafiante en pacientes que reciben terapia poco después de su diagnóstico inicial, ya que no hay mucho tiempo para procesar la información antes de que comience la terapia. Muchos pacientes pueden sentirse desprevenidos, ya que pasan de estar sanos a estar muy enfermos después de la terapia en un corto período de tiempo.¹¹³ El apoyo emocional y la gestión del tratamiento siguen una línea de tiempo y una ruta diferentes durante la terapia neoadyuvante en comparación con la terapia adyuvante mucho más utilizada, que puede hacer que los pacientes se sientan sin preparación y sin apoyo.

Una recomendación para la terapia neoadyuvante idealmente involucra a un equipo multidisciplinario, que incluye oncología médica, cirugía, radiología y oncología radioterápica. Desafortunadamente, no todos los pacientes tienen fácil acceso a un entorno multidisciplinario. Por tanto, es fundamental para los médicos y el sistema sanitario promover el tratamiento multidisciplinario de las pacientes con cáncer de mama. A medida que el tratamiento del cáncer de mama se vuelve más personalizado, más pacientes pueden beneficiarse de la terapia neoadyuvante.

Cuando los médicos hablan con sus pacientes sobre la terapia neoadyuvante, deben usar un lenguaje sencillo para describir términos complicados; diga, por ejemplo, "terapia antes de la cirugía" en lugar de "terapia neoadyuvante" y diga "terapia después de la cirugía" en lugar de "terapia adyuvante". Además, cuando hable sobre el propósito de reducir o intensificar la terapia en función de la respuesta del tumor a la terapia neoadyuvante, utilice el término "terapia de optimización" para determinar si necesitarán terapia adicional o atención habitual. Dado que todavía hay mucho que aprender sobre cómo optimizar los tratamientos para los pacientes con cáncer de mama que reciben terapia neoadyuvante, se les debe pedir a los pacientes que participen en ensayos clínicos cuando estén disponibles.

DISPARIDADES DE SALUD

Aunque las guías de práctica clínica de la ASCO representan recomendaciones de expertos sobre las mejores prácticas en el manejo de enfermedades para brindar el más alto nivel de atención del cáncer, es importante señalar que muchos pacientes continúan teniendo un acceso limitado a la atención médica. Las disparidades raciales y étnicas en la atención médica contribuyen significativamente a este problema en los Estados Unidos. Los pacientes con cáncer que pertenecen a minorías raciales o étnicas sufren de manera desproporcionada comorbilidades, experimentan obstáculos más sustanciales para recibir atención, tienen más probabilidades de no tener seguro y tienen un mayor riesgo de recibir atención de mala calidad que otros estadounidenses. Muchos otros pacientes carecen de acceso a la atención debido a su ubicación geográfica y la distancia de las instalaciones de tratamiento adecuadas.¹¹⁴

La búsqueda de literatura electrónica realizada para informar esta sección de la guía de terapia neoadyuvante identificó 14 artículos (de un total de 101 resúmenes) sobre el tema de las disparidades en la salud.^{88, 115-127} Los estudios disponibles evaluaron las asociaciones entre una variedad de factores clínicos y sociodemográficos y el uso y los resultados de la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama. Killelea et al,¹²² por ejemplo, examinaron las diferencias raciales en la frecuencia y los resultados del uso de quimioterapia neoadyuvante e informaron que la quimioterapia neoadyuvante se administró con más frecuencia a mujeres afroamericanas, hispanas y asiáticas que a mujeres blancas ($P = .001$). Las mujeres afroamericanas, en comparación con las mujeres blancas, tenían una tasa de pCR inferior para HR-negativo, el cáncer de mama HER2 positivo (43% ν 54%, $P = 0,001$) y para TNBC (37% ν 43%, $P < 0,001$). Bagegni et al¹¹⁶ encontraron de manera similar en un estudio de pacientes con TNBC que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante que la raza afroamericana, además de la edad del paciente, el estadio clínico, el año de diagnóstico y la puntuación de comorbilidad de Charlson-Deyo, predijeron el estado sin pCR. Por el contrario, O'Neil et al¹¹⁵ encontraron que en Sudáfrica, las mujeres tenían menos probabilidades de recibir quimioterapia neoadyuvante que las pacientes con cáncer de mama de raza asiática, blanca o mixta (OR, 0,49; IC del 95%, 0,25 a 0,96). En una encuesta de 8 centros médicos de EE. UU., Neuner et al¹¹⁸ encontraron que los ingresos más bajos estaban fuertemente asociados con una menor recepción de quimioterapia neoadyuvante: la recepción de NACT fue menor para aquellos con ingresos $< \$ 100,000$ en dólares estadounidenses (OR ajustado, 0,56; IC del 95%, 0,2 a 0,9). También es motivo de preocupación el hecho de que Knisely et al¹¹⁷ informaron que los pacientes blancos tenían más probabilidades de completar la quimioterapia neoadyuvante que los pacientes no blancos (OR, 3,65, $p = 0,014$).

Otro conjunto de estudios examinó las asociaciones de factores raciales y étnicos con los resultados clínicos de la terapia neoadyuvante del cáncer de mama. Pastoriza et al¹¹⁹ investigaron asociaciones entre la recurrencia a distancia, la raza y el tipo de quimioterapia (quimioterapia adyuvante o quimioterapia neoadyuvante) en una muestra de mujeres con LABC localizado o. Informaron que los pacientes afroamericanos que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante tuvieron una peor supervivencia sin recurrencia a distancia que los pacientes afroamericanos tratados con quimioterapia adyuvante o que los pacientes blancos tratados con quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia adyuvante. En un estudio de predictores de progresión tumoral previos al tratamiento durante la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama, Caudle et al⁸⁸ encontraron que, junto con un grado nuclear alto, un estadio tumoral avanzado y una puntuación alta de Ki-67, la raza afroamericana ($P = 0,002$) era predictiva de la EP. Ju et al¹²⁴ investigaron una variedad de enfermedades y factores demográficos asociados con la recurrencia en una población de pacientes con cáncer de mama que habían logrado una RCp con quimioterapia neoadyuvante. En un modelo de regresión logística múltiple binaria, la raza emergió como el único predictor independiente de recurrencia: las mujeres afroamericanas tenían cinco veces más probabilidades de desarrollar recurrencia de su cáncer de mama. Howard-McNatt y col.¹²⁵ evaluaron la SLP y la SG en mujeres blancas y afroamericanas con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Sus análisis mostraron peor SSA a 5 años para las mujeres afroamericanas en comparación con las mujeres blancas (58% ν 78%, respectivamente, $P = 0,05$); no hubo diferencia en la SG entre estos dos grupos ($p = 0,095$). La interpretación de estos estudios es un desafío ya que múltiples

factores relacionados con la enfermedad, así como los determinantes sociales de la atención, pueden estar afectando los resultados independientemente del uso de quimioterapia neoadyuvante.

Varios otros estudios examinaron asociaciones de resultados clínicos y factores sociodemográficos en mujeres con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante. En un análisis combinado de datos de cuatro ensayos clínicos prospectivos, Warner et al ¹²³ encontraron que el origen étnico (hispano *versus* no hispano) y la raza (afroamericano *versus* blanco) no eran predictores significativos de la tasa de pCR. Tichy y col. ¹²¹ De manera similar, no observaron diferencias significativas en la tasa de RCp por raza en una cohorte de mujeres con cáncer de mama en estadio II-III que recibieron el mismo tratamiento neoadyuvante. En su análisis multivariable, se encontró un peor tiempo hasta la recurrencia entre las mujeres afroamericanas, pero solo en aquellas mujeres con enfermedad HR positiva (HR, 1,85; IC del 95%, 1,09 a 3,14). No hubo diferencia entre la SG por raza. Finalmente, en un estudio de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, Chávez-MacGregor et al ¹²⁷ no encontraron diferencias en las tasas de pCR entre los subgrupos de raza o etnia (12,3% en negros, 14,2% en hispanos, 12,3% en blancos y 11,5% en otros, $P = .788$). Sin embargo, en comparación con los pacientes blancos, los pacientes hispanos mejoraron la supervivencia sin recurrencia (HR, 0,69; IC del 95%, 0,49 a 0,97) y la SG (HR, 0,63; IC del 95%, 0,41 a 0,97).

Es posible que para algunos pacientes, especialmente aquellos con acceso deficiente a los múltiples proveedores de atención médica involucrados en la atención del cáncer de mama, el inicio temprano de la terapia pueda reducir las demoras en la atención. Los retrasos en la atención se han asociado con resultados deficientes del cáncer de mama entre las minorías y los pacientes con un nivel socioeconómico bajo, ^{128 en} particular aquellos con TNBC. Se están realizando investigaciones para determinar si la reducción de los retrasos en la atención de las mujeres de alto riesgo mediante la administración temprana de quimioterapia neoadyuvante mejora los resultados.

IMPLICACIONES DE COSTOS

Cada vez más, las personas con cáncer deben pagar una proporción mayor de los costos de su tratamiento a través de deducibles y coseguros. ^{129, 130} Se ha demostrado que los costos de bolsillo más altos para los pacientes son una barrera para iniciar y adherirse a los tratamientos recomendados para el cáncer. ^{131, 132}

La discusión del costo puede ser una parte importante de la toma de decisiones compartida. ¹³³ Los médicos deben discutir con los pacientes el uso de alternativas menos costosas cuando sea práctico y factible para el tratamiento de la enfermedad del paciente y haya dos o más opciones de tratamiento que sean comparables en términos de beneficios y daños. ¹³³

Los costos de bolsillo del paciente pueden variar según la cobertura del seguro. La cobertura puede originarse en el beneficio médico o de farmacia, que puede tener diferentes acuerdos de costos compartidos. Los pacientes deben saber que su plan de seguro particular puede preferir o cubrir diferentes productos. Incluso con el mismo plan de seguro, el precio puede variar entre diferentes farmacias. Al hablar de problemas e inquietudes financieras, los pacientes deben conocer los servicios de asesoramiento financiero disponibles para abordar este panorama complejo y heterogéneo. ¹³³

Como parte del proceso de desarrollo de la guía, la ASCO puede optar por buscar en la literatura análisis de costo-efectividad publicados que puedan informar el valor relativo de las opciones de tratamiento disponibles. Se excluyen de la consideración los análisis rentables que carecen de datos de costos actuales; agentes que no están disponibles actualmente ni en los Estados Unidos ni en Canadá; y / o están patrocinados por la industria. La búsqueda bibliográfica dirigida realizada para esta guía no identificó análisis de costo-efectividad que cumplieran con los criterios de inclusión. La decisión de administrar un tratamiento en el entorno adyuvante o neoadyuvante no altera los costos generales de la atención; sin embargo, limitar la extensión de la cirugía, introducir radiación y extender la terapia después de la terapia neoadyuvante tiene el potencial de alterar la carga financiera total.

COMENTARIO ABIERTO

El borrador de las recomendaciones se dio a conocer al público para comentarios abiertos desde el 28 de agosto de 2020 hasta el 8 de septiembre de 2020. Categorías de respuesta de "De acuerdo como está escrito", "De acuerdo con las modificaciones sugeridas" y "En desacuerdo". Ver comentarios "fueron capturados para cada recomendación propuesta con 41 comentarios escritos recibidos. Un total de seis (55%) de los 11 encuestados estuvieron de acuerdo o estuvieron de acuerdo con ligeras modificaciones a las recomendaciones y cinco (45%) de los encuestados no estuvieron de acuerdo con uno o más de los borradores de recomendaciones. El punto de desacuerdo más común se refería al uso de marcadores de perfil genómico para guiar la toma de decisiones clínicas de la terapia neoadyuvante. Los miembros del Panel de Expertos revisaron los comentarios de todas las fuentes y determinaron si mantener las recomendaciones preliminares originales, revisarlas con cambios menores en el idioma o considerar revisiones importantes de las recomendaciones.

APLICACIÓN DE LA DIRECTRIZ

Las pautas de la ASCO se desarrollan para su implementación en todos los entornos de salud. Cada guía de ASCO incluye un miembro de la Red de implementación de guías de práctica de ASCO (PGIN) en el panel. El papel adicional de este representante de PGIN en el panel de directrices es evaluar la idoneidad de las recomendaciones para su implementación en el entorno comunitario, pero también identificar cualquier otra barrera para la implementación que el lector deba conocer. Las barreras para la implementación incluyen la necesidad de aumentar el conocimiento de las recomendaciones de la guía entre los médicos de primera línea y los sobrevivientes de cáncer y los cuidadores, y también de brindar servicios adecuados ante los recursos limitados. El recuadro de resultados de la guía se diseñó para facilitar la implementación de las recomendaciones. Esta guía se distribuirá ampliamente a través de ASCO PGIN.

ASCO cree que los ensayos clínicos sobre el cáncer son vitales para informar las decisiones médicas y mejorar la atención del cáncer, y que todos los pacientes deben tener la oportunidad de participar.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

RECURSOS ADICIONALES

Más información, incluido un suplemento con tablas de evidencia adicionales, conjuntos de diapositivas y herramientas y recursos clínicos, está disponible en www.asco.org/breast-cancer-guidelines . La información del paciente está disponible en www.cancer.net .

Directrices ASCO relacionadas

- Integración de los cuidados paliativos en la práctica oncológica estándar ¹³⁴ (<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.1474>)
- Comunicación paciente-médico ¹¹² (<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.2311>)
- Selección de quimioterapia adyuvante óptima y terapia dirigida para el cáncer de mama temprano ¹³⁵ (<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.20.02510>)

AUTOR CORRESPONDIENTE

Sociedad Americana de Oncología Clínica, 2318 Mill Rd, Suite 800, Alexandria, VA 22314; correo electrónico: Guidelines@asco.org.

NOTA DEL EDITOR

Esta Guía de práctica clínica de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) proporciona recomendaciones, con una revisión y análisis exhaustivos de la literatura relevante para cada recomendación. Información adicional, incluido un suplemento con tablas de evidencia adicionales, conjuntos de diapositivas, herramientas y recursos clínicos, y enlaces a información del paciente en www.cancer.net, está disponible en www.asco.org/breast-cancer-guidelines.

IGUALDAD DE CONTRIBUCIÓN

LAK y DLH fueron copresidentes del Panel de Expertos.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Concepción y diseño: todos los autores

Apoyo administrativo: Mark R. Somerfield

Recopilación y recopilación de datos: Larissa A. Korde, Mark R. Somerfield, Brittany E. Harvey, Dawn L. Hershman

Análisis e interpretación de datos: todos los autores

Redacción de manuscritos: todos los autores

Aprobación final del manuscrito: todos los autores

Responsable de todos los aspectos del trabajo: todos los autores

DIVULGACIONES DE LOS AUTORES SOBRE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS

Quimioterapia neoadyuvante, terapia endocrina y terapia dirigida para el cáncer de mama: guía de la ASCO

Lo siguiente representa la información de divulgación proporcionada por los autores de este manuscrito. Todas las relaciones se consideran compensadas a menos que se indique lo contrario. Las relaciones son autosuficientes a menos que se indique lo contrario. I = Miembro de la familia inmediata, Inst = Mi institución. Es posible que las relaciones no se relacionen con el tema de este manuscrito. Para obtener más información sobre la política de conflictos de intereses de la ASCO, consulte www.asco.org/rwc o ascopubs.org/jco/authors/author-center.

Open Payments es una base de datos pública que contiene información proporcionada por las empresas sobre los pagos realizados a médicos con licencia en los EE. UU. ([Open Payments](#)).

Lisa A. Carey

Financiamiento de la investigación: Innocrin Pharma, Syndax, Immunomedics, Novartis, NanoString Technologies, AbbVie, Seattle Genetics

Patentes, regalías, otra propiedad intelectual: acuerdo de distribución de regalías, interés de inversión en propiedad intelectual con licencia para la empresa emergente Falcon Therapeutics, que está diseñando una terapia basada en células madre neurales para el glioblastoma multiforme

(OPCIONAL) Relaciones no compensadas: Sanofi, Novartis, G1 Therapeutics, Genentech / Roche, GlaxoSmithKline, Exact Sciences, AstraZeneca / Daiichi Sanyo, Aptitude Health

(OPCIONAL) Enlace de pago abierto: <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/179671>

Neelima Denduluri

Financiamiento de la investigación: Amgen, Novartis, Genentech, Lilly, Pfizer, Daiichi Sankyo, Immunomedics

Viajes, alojamiento, gastos: Seattle Genetics

Sibylle Loibl

Honorarios: Chugai Pharma

Rol de consultoría o asesoría: Pfizer, Roche, Novartis, Seattle Genetics, Celgene, Lilly, AstraZeneca / MedImmune, Bristol-Myers Squibb, Merck KGaA, AbbVie, Amgen, prime / Medscape, Daiichi Sankyo, Samsung, Puma Biotechnology, Pierre Fabre, Immunomedics, GlaxoSmithKline, EirGenix, Bayer

Financiamiento de la investigación: AbbVie, AstraZeneca, Vifor Pharma, Amgen, Celgene, Novartis, Pfizer, Roche, Cepheid, Myriad Genetics, Immunomedics, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Pierre Fabre

Patentes, regalías, otra propiedad intelectual: patente pendiente EP14153692.0

Elizabeth A. Morris

Financiamiento de la investigación: GRAIL

Alejandra perez

Financiamiento de la investigación: Genentech / Roche, Macrogenics, Nektar, Immunomedics, AstraZeneca

Meredith M. Regan

Honorarios: Bristol-Myers Squibb

Rol de consultoría o asesoría: Ipsen, Tolmar, Bristol-Myers Squibb

Financiamiento de la investigación: Veridex, OncoGenex, Pfizer, Ipsen, Novartis, Merck, Ferring, Celgene, AstraZeneca, Pierre Fabre, Ipsen, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Roche, Astellas Pharma, Medivation, Janssen, Millennium Pharmaceuticals, Sanofi, Sotio, Dendreon, Pfizer, TerSera

Viajes, alojamiento, gastos: Bristol-Myers Squibb

Patricia A. Spears

Rol de consultoría o asesoría: Pfizer

Preeti K. Sudheendra

Honorarios: Boston Scientific

Rol de consultoría o asesoría: Boston Scientific, Vesper Medical, Sirtex Medical

Oficina de oradores: Boston Scientific

W. Fraser Symmans

Acciones y otras participaciones en la propiedad: ISIS Pharmaceuticals, Nuvera Biosciences, Delphi Diagnostics, Eiger BioPharmaceuticals

Rol de consultoría o asesoría: Merck, Almac Diagnostics

Patentes, regalías, otra propiedad intelectual : propiedad intelectual

Viajes, alojamiento, gastos: Luminex, Merck

(OPCIONAL) Relaciones no compensadas: Delphi Diagnostics

Rachel L. Yung

Financiamiento de la investigación: Novartis, Odonate Therapeutics

Dawn L. Hershman

Rol de consultoría o asesoría: AIM Specialty Health

No se informaron otros posibles conflictos de intereses.

APÉNDICE

TABLE A1. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline Expert Panel Membership

Name	Affiliation or Institution	Role or Area of Expertise
Dawn L. Hershman, MD, MS (co-chair)	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center at Columbia University, New York, NY	Medical oncology
Larissa A. Korde, MD, MPH (co-chair)	Clinical Investigations Branch, CTEP, DCTD, National Cancer Institute, Bethesda, MD	Medical oncology
Lisa A. Carey, MD	University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, NC	Medical oncology
Jennie R. Crews, MD	Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA	Medical oncology
Neelima Denduluri, MD	US Oncology Network, Virginia Cancer Specialists, Arlington, VA	Medical oncology
E. Shelley Hwang, MD, MPH	Duke University, Durham, NC	Surgical oncology
Seema A. Khan, MD	Northwestern University, Chicago, IL	Surgical oncology
Sibylle Loibl, MD, PhD	German Breast Group, Neu-Isenburg, Germany	Medical oncology
Elizabeth A. Morris, MD	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY	Radiology
Alejandra Perez, MD	Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami Miller School of Medicine, Plantation, FL	Medical oncology
Meredith M. Regan, ScD	Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA	Biostatistics
Patricia A. Spears, BS	University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, NC	Patient representative
Preeti K. Sudheendra, MD	MD Anderson Cooper University Health Care, Camden, NJ	Medical oncology
W. Fraser Symmans, MD	MD Anderson Cancer Center, Houston, TX	Pathology
Rachel L. Yung, MD	Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA	Medical oncology
Brittany Harvey, BS	ASCO, Alexandria, VA	ASCO Practice Guideline Staff (Health Research Methods)
Mark R. Somerfield, PhD	ASCO, Alexandria, VA	ASCO Practice Guideline Staff (Health Research Methods)

TABLA A1. Quimioterapia neoadyuvante, terapia endocrina y terapia dirigida para el cáncer de mama: Membresía del panel de expertos de la guía de la ASCO

RECONOCIMIENTO

El Panel de Expertos desea agradecer a los Drs Zoneddy R. Dayao y Shilpi Gupta, y al Comité de Guías de Práctica Clínica por sus cuidadosas revisiones y valiosos comentarios sobre esta guía.

REFERENCIAS

1. Rubens RD , Sexton S , Tong D , et al: quimioterapia y radioterapia combinadas para el cáncer de mama localmente avanzado . Eur J Cancer 16: 351 - 356 , 1980 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
2. Fisher B , Brown A , Mamounas E , et al: Efecto de la quimioterapia preoperatoria sobre la enfermedad local-regional en mujeres con cáncer de mama operable: Hallazgos del Proyecto Nacional Quirúrgico Adyuvante de Seno e Intestino B-18 . J Clin Oncol 15: 2483 - 2493 , 1997 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
3. Bear HD , Anderson S , Brown A , et al: El efecto sobre la respuesta tumoral de agregar docetaxel preoperatorio secuencial a doxorubicina y ciclofosfamida preoperatorias: Resultados preliminares del Protocolo B-27 del Proyecto Nacional Quirúrgico Adyuvante de Seno e Intestino . J Clin Oncol 21: 4165 - 4174 , 2003 [Enlace](#) , [Google Académico](#)

4. Golshan M , Loibl S , Wong SM , et al: Conservación de la mama después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama triple negativo: resultados quirúrgicos del ensayo clínico aleatorizado BrighTNess . JAMA Surg 155: e195410 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
5. Spring LM , Gupta A , Reynolds KL , et al: Terapia endocrina neoadyuvante para el cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo: una revisión sistemática y un metanálisis . JAMA Oncol 2: 1477 - 1486 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
6. Rastogi P , Anderson SJ , Bear HD , et al: Quimioterapia preoperatoria: Actualizaciones de los protocolos B-18 y B-27 del Proyecto Nacional Quirúrgico Adyuvante de Seno e Intestino . J Clin Oncol 26: 778 - 785 , 2008 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
7. Cortazar P , Zhang L , Untch M , et al: Respuesta patológica completa y beneficio clínico a largo plazo en el cáncer de mama: análisis combinado de CTNeoBC . Lancet 384: 164 - 172 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
8. Spring LM , Fell G , Arfe A , et al: Respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante e impacto en la recurrencia y supervivencia del cáncer de mama: un metaanálisis completo . Clin Cancer Res 26: 2838 - 2848 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
9. von Minckwitz G , Huang CS , Mano MS , et al: Trastuzumab emtansine para el cáncer de mama residual invasivo positivo para HER2 . N Engl J Med 380: 617 - 628 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
10. Masuda N , Lee SJ , Ohtani S , et al: capecitabina adyuvante para el cáncer de mama después de la quimioterapia preoperatoria . N Engl J Med 376: 2147 - 2159 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
11. Loibl S , O'Shaughnessy J , Untch M , et al: Adición del inhibidor de PARP veliparib más carboplatino o carboplatino solo a la quimioterapia neoadyuvante estándar en el cáncer de mama triple negativo (BrighTNess): un ensayo aleatorizado de fase 3 . Lancet Oncol 19: 497 - 509 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
12. Sikov WM , Berry DA , Perou CM , et al: Impacto de la adición de carboplatino y / o bevacizumab al paclitaxel neoadyuvante una vez por semana seguido de doxorubicina y ciclofosfamida de dosis densa en las tasas de respuesta patológica completa en estadios II a III triple cáncer de mama negativo: CALGB 40603 (Alliance) . J Clin Oncol 33: 13 - 21 de , 2015 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
13. von Minckwitz G , Schneeweiss A , Loibl S , et al: neoadyuvante carboplatino en pacientes con triple negativo y el cáncer de mama precoz HER2 positivo (GeparSixto; GBG 66): Un ensayo de fase 2 aleatorizado . Lancet Oncol 15: 747 - 756 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
14. Schmid P , Cortes J , Pusztai L , et al: Pembrolizumab para el cáncer de mama temprano triple negativo . N Engl J Med 382: 810 - 821 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
15. Smith IE , Dowsett M , Ebbs SR , et al: Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama posmenopáusico con anastrozol, tamoxifeno o ambos en combinación: el anastrozol preoperatorio inmediato, tamoxifeno o combinado con tamoxifeno (IMPACT) ensayo aleatorio multicéntrico doble ciego . J Clin Oncol 23: 5108 - 5116 , 2005 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
16. Huober J , Fasching PA , Hanusch C , et al: Quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel y everolimus en pacientes con cáncer de mama con tumores que no responden a epirubicina / ciclofosfamida (EC) +/- bevacizumab: resultados del estudio aleatorizado GeparQuinto (GBG 44) . Eur J Cancer 49: 2284 - 2293 , 2013 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
17. Masuda N , Sagara Y , Kinoshita T , et al: anastrozol neoadyuvante versus tamoxifeno en pacientes que reciben goserelina para el cáncer de mama premenopáusico (STAGE): un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego . Lancet Oncol 13: 345 - 352 , 2012 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
18. Carey LA , Berry DA , Cirincione CT , et al: heterogeneidad molecular y respuesta al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano neoadyuvante dirigido a CALGB 40601, un ensayo aleatorizado de fase III de paclitaxel más trastuzumab con o sin lapatinib . J Clin Oncol 34: 542 - 549 , 2016 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
19. Buzdar AU , Suman VJ , Meric-Bernstam F , et al: Fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC-75) seguidos de paclitaxel más trastuzumab versus paclitaxel más trastuzumab seguido de FEC-75 más trastuzumab como tratamiento neoadyuvante para pacientes con HER2 positivo cáncer de mama (Z1041): ensayo de fase 3 aleatorizado y controlado . The Lancet Oncol 14: 1317 -

- 1325 , 2013 [Medline](#) , [Google Académico](#)
20. Baselga J , Bradbury I , Eidtmann H , et al: Lapatinib con trastuzumab para el cáncer de mama temprano HER2 positivo (NeoALTTO): un ensayo de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico . *Lancet* 379: 633 - 640 , 2012 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 21. de Azambuja E , Holmes AP , Piccart-Gebhart M , et al: Lapatinib con trastuzumab para el cáncer de mama temprano positivo para HER2 (NeoALTTO): resultados de supervivencia de un ensayo de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico y su asociación con patología completa respuesta . *The Lancet Oncol* 15: 1137 - 1146 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 22. Gianni L , Pienkowski T , Im YH , et al: Eficacia y seguridad de pertuzumab y trastuzumab neoadyuvantes en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o temprano con HER2 positivo (NeoSphere): un ensayo aleatorizado multicéntrico, abierto, de fase 2 . *Lancet Oncol* 13: 25 - 32 , 2012 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 23. Gianni L , Pienkowski T , Im YH , et al: análisis de 5 años de pertuzumab y trastuzumab neoadyuvantes en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano HER2 positivo (NeoSphere): una fase multicéntrica, abierta 2 ensayo aleatorizado . *Lancet Oncol* 17: 791 - 800 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 24. Gianni L , Eiermann W , Semiglazov V , et al: trastuzumab neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (NOAH) positivo para HER2: seguimiento de un ensayo de superioridad controlado aleatorio con una cohorte paralela negativa para HER2 . *Lancet Oncol* 15: 640 - 647 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 25. Gianni L , Eiermann W , Semiglazov V , et al: Quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab seguida de trastuzumab adyuvante versus quimioterapia neoadyuvante sola, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con HER2 positivo (el ensayo NOAH): ensayo aleatorizado controlado de superioridad con un HER2 paralelo -cohorte negativa . *Lancet* 375: 377 - 384 , 2010 [Medline](#) , [Google Académico](#)
 26. von Minckwitz G , Rezai M , Fasching PA , et al: Supervivencia después de agregar capecitabina y trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina-taxanos para el cáncer de mama primario (GBG 40 — GeparQuattro) . *Ann Oncol* 25: 81 - 89 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 27. von Minckwitz G , Rezai M , Loibl S , et al: Capecitabina además del tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos en pacientes con cáncer de mama primario: estudio de fase III GeparQuattro . *J Clin Oncol* 28: 2015 - 2023 , 2010 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 28. van Ramshorst MS , van der Voort A , van Werkhoven ED , et al: Quimioterapia neoadyuvante con o sin antraciclinas en presencia de bloqueo doble de HER2 para el cáncer de mama HER2 positivo (TRAIN-2): Un multicéntrico, abierto, aleatorizado, ensayo de fase 3 . *Lancet Oncol* 19: 1630 - 1640 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 29. Hurvitz SA , Martin M , Symmans WF , et al: trastuzumab neoadyuvante, pertuzumab y quimioterapia versus trastuzumab emtansina más pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (KRISTINE): un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase 3 . *Lancet Oncol* 19: 115 - 126 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 30. Análisis de costo-efectividad de pertuzumab con trastuzumab y quimioterapia en comparación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo en los Estados Unidos . *Value Health* 22: 843 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 31. Hurvitz SA , Martin M , Jung KH , et al: trastuzumab emtansina y pertuzumab neoadyuvantes en el cáncer de mama positivo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano: Resultados a tres años del estudio de fase III KRISTINE . *J Clin Oncol* 37: 2206 - 2216 , 2019 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 32. Robidoux A , Tang G , Rastogi P , et al: Lapatinib como componente de la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama operable positivo para HER2 (protocolo NSABP B-41): un ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto . *The Lancet Oncol* 14: 1183 - 1192 , 2013 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 33. Steger GG , Greil R , Lang A , et al: Epirubicina y docetaxel con o sin capecitabina como tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama temprano: Resultados finales de un estudio aleatorizado de

- fase III (ABCSG-24) . Ann Oncol 25: 366 - 371 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
34. Untch M , Jackisch C , Schneeweiss A , et al: Nab-paclitaxel versus paclitaxel a base de solvente en la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama temprano (GeparSepto-GBG 69): Un ensayo aleatorizado de fase 3 . Lancet Oncol 17: 345 - 356 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 35. Untch M , Jackisch C , Schneeweiss A , et al: NAB-paclitaxel mejora la supervivencia sin enfermedad en el cáncer de mama temprano: GBG 69-GeparSepto . J Clin Oncol 37: 2226 - 2234 , 2019 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 36. Untch M , Loibl S , Bischoff J , et al: Lapatinib versus trastuzumab en combinación con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos (GeparQuinto, GBG 44): un ensayo aleatorizado de fase 3 . Lancet Oncol 13: 135 - 144 , 2012 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 37. Untch M , von Minckwitz G , Gerber B , et al: Análisis de supervivencia después de la quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab o lapatinib en pacientes con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano en el estudio GeparQuinto (G5) (GBG 44) . J Clin Oncol 36: 1308 - 1316 , 2018 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 38. Arun BK , Dhingra K , Valero V , et al: Ensayo aleatorizado de fase III de quimioterapia neoadyuvante de dosis intensiva con o sin G-CSF en el cáncer de mama localmente avanzado: resultados a largo plazo . Oncólogo 16: 1527 - 1534 , 2011 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 39. Andridge R , Noone AM , Howlander N : Imputación del estado del receptor de estrógeno (ER) en un registro de cáncer basado en la población: un análisis de sensibilidad . Stat Med 36: 1014 - 1028 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 40. Earl HM , Vallier AL , Hiller L , et al: Efectos de la adición de gemcitabina y secuenciación de paclitaxel primero, en epirubicina secuencial neoadyuvante, ciclofosfamida y paclitaxel para mujeres con cáncer de mama temprano de alto riesgo (Neo-tAnGo): un Ensayo de fase 3, abierto, factorial, aleatorizado 2x2 . Lancet Oncol 15: 201 - 212 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 41. Ellis GK , Barlow WE , Gralow JR , et al: Comparación de fase III de la doxorubicina y ciclofosfamida estándar versus doxorubicina semanal y ciclofosfamida más de granulocitos factor estimulante de colonias oral diaria como terapia neoadyuvante para el cáncer de mama inflamatorio y localmente avanzado: SWOG 0012 . J Clin Oncol 29: 1014 - 1021 , 2011 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 42. Evans TR , Yellowlees A , Foster E , et al: Ensayo aleatorizado de fase III de doxorubicina y docetaxel versus doxorubicina y ciclofosfamida como terapia médica primaria en mujeres con cáncer de mama: un estudio del grupo de oncología cooperativa anglo-celta . J Clin Oncol 23: 2988 - 2995 , 2005 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 43. Gianni L , Baselga J , Eiermann W , et al: Ensayo de fase III que evalúa la adición de paclitaxel a la doxorubicina seguida de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, como terapia sistémica primaria o adyuvante: Ensayo cooperativo europeo en cáncer de mama operable . J Clin Oncol 27: 2474 - 2481 , 2009 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 44. Steger GG , Galid A , Gnant M , et al: Respuesta patológica completa con seis en comparación con tres ciclos de epirubicina neoadyuvante más docetaxel y factor estimulante de colonias de granulocitos en cáncer de mama operable: Resultados de ABCSG-14 . J Clin Oncol 25: 2012 - 2018 , 2007 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 45. Therasse P , Mauriac L , Welnicka-Jaskiewicz M , et al: Resultados finales de un ensayo aleatorizado de fase III que compara ciclofosfamida, epirubicina y fluorouracilo con una dosis intensificada de epirubicina y ciclofosfamida + filgrastim como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado: una EORTC -Estudio multicéntrico NCIC-SAKK . J Clin Oncol 21: 843 - 850 , 2003 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 46. Untch M , Fasching PA , Konecny GE , et al: Ensayo PREPARE : Ensayo aleatorizado de fase III que compara la quimioterapia preoperatoria con dosis densas e intensificadas con epirubicina, paclitaxel y CMF frente a una dosis estándar de epirubicina / ciclofosfamida seguida de paclitaxel + / - darbeopetin alfa en el cáncer de mama primario. Resultados en el momento de la cirugía . Ann Oncol 22: de 1988 - de 1998 , 2011 [Medline](#) , [Google Académico](#)
 47. Untch M , von Minckwitz G , Konecny GE , et al: Ensayo PREPARE : ensayo aleatorizado de fase III que compara la quimioterapia preoperatoria con dosis densas e intensificadas con epirubicina, paclitaxel y CMF frente a una dosis estándar de epirubicina-ciclofosfamida seguida de paclitaxel con o sin

- darbepoetin alfa en el cáncer de mama primario: resultado en el pronóstico . Ann Oncol 22: de 1999 - de 2006 , 2011 [Medline](#) , [Google Académico](#)
48. von Minckwitz G , Kummel S , Vogel P , et al: Quimioterapia neoadyuvante intensificada en el cáncer de mama de respuesta temprana: estudio de fase III aleatorizado GeparTrio . J Natl Cancer Inst 100: 552 - 562 , 2008 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 49. Vriens B , Vriens IJH , Aarts MJB , et al: Supervivencia mejorada para quimioterapia neoadyuvante secuencial en lugar de administrada simultáneamente en cáncer de mama no metastásico . Tratamiento de cáncer de mama 165: 593 - 600 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 50. Vriens BE , Aarts MJ , de Vries B , et al: Doxorrubicina / ciclofosfamida con docetaxel concurrente versus secuencial como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama . Eur J Cancer 49: 3102 - 3110 , 2013 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 51. Mittendorf EA , Zhang H , Barrios CH , et al: Atezolizumab neoadyuvante en combinación con nab-paclitaxel secuencial y quimioterapia basada en antraciclinas versus placebo y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano (IMpassion031): un ensayo aleatorizado, doble ensayo ciego de fase 3 . The Lancet 396: 1090 - 1100 , 2020 [Medline](#) , [Google Académico](#)
 52. Semiglazov VF , Semiglazov VV , Dashyan GA , et al: Ensayo aleatorizado de fase 2 de terapia endocrina primaria versus quimioterapia en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo . Cáncer 110: 244 - 254 , 2007 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 53. Kim HJ , Noh WC , Lee ES , et al: Eficacia de la terapia endocrina neoadyuvante en comparación con la quimioterapia neoadyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo y HER2 negativo, ganglio linfático positivo . Breast Cancer Res 22: 54 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 54. Huober J , Holmes E , Baselga J , et al: Resultados de supervivencia del estudio NeoALTTO (BIG 1-06): Resultados actualizados de un ensayo clínico neoadyuvante multicéntrico aleatorizado de fase III en pacientes con cáncer de mama primario HER2 positivo . Eur J Cancer 118: 169 de la - 177 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 55. Saura C , Hlauschek D , Oliveira M , et al: Letrozol neoadyuvante más taselisib versus letrozol más placebo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadio temprano con receptor de estrógeno positivo, HER2 negativo, en estadio temprano (LORELEI): Un multicéntrico, aleatorizado, doble ciego , ensayo de fase 2 controlado con placebo . Lancet Oncol 20: 1226 - 1238 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 56. Poggio F , Bruzzone M , Ceppi M , et al: quimioterapia neoadyuvante a base de platino en el cáncer de mama triple negativo: una revisión sistemática y un metanálisis . Ann Oncol 29: 1497 - 1508 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 57. Guan X , Ma F , Fan Y , et al: Quimioterapia basada en platino en el cáncer de mama triple negativo: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios . Medicamentos contra el cáncer 26: 894 - 901 , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 58. Petrelli F , Borgonovo K , Cabiddu M , et al: Quimioterapia neoadyuvante y trastuzumab concomitante en el cáncer de mama: un análisis agrupado de dos ensayos aleatorizados . Medicamentos contra el cáncer 22: 128 - 135 , 2011 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 59. Petrelli F , Coinu A , Borgonovo K , et al: El valor de los agentes de platino como quimioterapia neoadyuvante en cánceres de mama triple negativos: una revisión sistemática y un metanálisis . Tratamiento contra el cáncer de mama 144: 223 - 232 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 60. von Minckwitz G , Untch M , Nuesch E , et al: Impacto de las características del tratamiento en la respuesta de los diferentes fenotipos de cáncer de mama: análisis conjunto de los ensayos de quimioterapia neo-adyuvante alemanes . Tratamiento de cáncer de mama 125: 145 - 156 , 2011 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 61. Nakashoji A , Hayashida T , Yokoe T , et al: El metanálisis en red actualizado de la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo . Tratamiento contra el cáncer Rev 62: 9 - 17 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

62. Clavarezza M , Puntoni M , Gennari A , et al: Bloqueo dual con lapatinib y trastuzumab versus trastuzumab como agente único combinado con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama positivo para HER2: un metaanálisis de ensayos aleatorizados . Clin Cancer Res 22: 4594 - 4603 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
63. Hicks M , Macrae ER , Abdel-Rasoul M , et al: La terapia neoadyuvante dual dirigida a HER2 con lapatinib y trastuzumab mejora la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano: un metanálisis de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados . Oncólogo 20: 337 - 343 , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
64. Nagayama A , Hayashida T , Jinno H , et al: efectividad comparativa de la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo: un metanálisis en red . J Natl Cancer Inst 106: dju203 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
65. Bria E , Carbognin L , Furlanetto J , et al: Impacto de la base de la quimioterapia y la inhibición de HER2 simple o doble neoadyuvante sobre la respuesta patológica completa en el cáncer de mama operable y localmente avanzado: análisis de sensibilidad de ensayos aleatorizados . Tratamiento contra el cáncer Rev 40: 847 - 856 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
66. Valachis A , Nearchou A , Lind P , et al: Lapatinib, trastuzumab o la combinación agregada a la quimioterapia preoperatoria para el cáncer de mama: un metanálisis de evidencia aleatorizada . Tratamiento de cáncer de mama 135: 655 - 662 , 2012 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
67. Ding Y , Ding K , Yang H , et al: ¿Tiene la quimioterapia neoadyuvante de dosis densa un valor pronóstico clínicamente significativo en el cáncer de mama ? : Un metaanálisis de 3.724 pacientes . PLoS One 15: e0234058 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
68. Pandey JGP , Balolong-Garcia JC , Cruz-Ordinario MVB , et al: Cáncer de mama triple negativo y tratamiento sistémico a base de platino: un metaanálisis y una revisión sistemática . BMC Cancer 19: 1065 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
69. Chia S , Swain SM , Byrd DR , et al: cáncer de mama inflamatorio y localmente avanzado . J Clin Oncol 26: 786 - 790 , 2008 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
70. Pease AM , Riba LA , Gruner RA , et al: puntuación de recurrencia de Oncotype DX ((R)) como predictor de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante . Ann Surg Oncol 26: 366 - 371 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
71. Mauri D , Pavlidis N , Ioannidis JP : Tratamiento sistémico neoadyuvante versus adyuvante en el cáncer de mama: un metanálisis . J Natl Cancer Inst 97: 188 - 194 , 2005 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
72. Fisher B , Bryant J , Wolmark N , et al: Efecto de la quimioterapia preoperatoria sobre el resultado de las mujeres con cáncer de mama operable . J Clin Oncol 16: 2672 - 2685 , 1998 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
73. Wolmark N , Wang J , Mamounas E , et al: Quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama operable: resultados de nueve años del Proyecto Nacional Quirúrgico Adyuvante de Seno e Intestino B-18 . J Natl Cancer Inst Monogr 30: 96 - 102 , 2001 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
74. Gianni L , Baselga J , Eiermann W , et al: Viabilidad y tolerabilidad de doxorubicina / paclitaxel secuenciales seguidos de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo y sus efectos sobre la respuesta tumoral como terapia preoperatoria . Clin Cancer Res 11: 8715 - 8721 , 2005 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
75. van der Hage JA , van de Velde CJ , Julien JP , et al: Quimioterapia preoperatoria en el cáncer de mama operable primario: Resultados del ensayo 10902 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer . J Clin Oncol 19: 4224 - 4237 , 2001 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
76. Golshan M , Cirrincione CT , Sikov WM , et al: Impacto de la terapia neoadyuvante en la elegibilidad y la frecuencia de conservación de la mama en la etapa del cáncer de mama II-III HER2 positivo: resultados quirúrgicos de CALGB 40601 (Alliance) . Tratamiento de cáncer de mama 160: 297 - 304 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
77. Golshan M , Cirrincione CT , Sikov WM , et al: Impacto de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo en estadio II-III sobre la elegibilidad para la cirugía de conservación de la mama y las tasas de conservación de la mama: Resultados quirúrgicos de CALGB 40603

- (Alliance) . Ann Surg 262: 434 - 439 , 2015 ; discusión 438-439 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
78. Mamtani A , Barrio AV , King TA , et al: ¿Con qué frecuencia la quimioterapia neoadyuvante evita la disección axilar en pacientes con metástasis ganglionares confirmadas histológicamente? Resultados de un estudio prospectivo . Ann Surg Oncol 23: 3467 - 3474 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 79. Kim JY , Kim MK , Lee JE , et al: biopsia del ganglio linfático centinela sola después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis inicial en los ganglios axilares comprobada por citología . J Cáncer de Mama 18: 22 de - 28 de , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 80. Morrow M , Khan AJ : Manejo locorregional después de la quimioterapia neoadyuvante . J Clin Oncol 38: 2281 - 2289 , 2020 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 81. Sheng JY , Santa-Maria CA , Mangini N , et al: Manejo del cáncer de mama durante la pandemia COVID-19: un enfoque específico de estadio y subtipo . JCO Oncol Pract 16: 665 - 674 , 2020 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 82. Spring LM , Specht MC , Jimenez RB , et al: Caso 22-2020: Una mujer de 62 años con cáncer de mama temprano durante la pandemia de COVID-19 . N Engl J Med 383: 262 - 272 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 83. Panel de Expertos sobre Breast I , Slanetz PJ , Moy L , et al: criterios ACR Adecuación ((R)) monitorización de la respuesta a la terapia sistémica neoadyuvante para el cáncer de mama . J Am Coll Radiol 14: S462 - S475 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 84. Fowler AM , Mankoff DA , Joe BN : Imagen de la respuesta a la terapia neoadyuvante en el cáncer de mama . Radiología 285: 358 - 375 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 85. Dowsett M , Smith IE , Ebbs SR , et al: Los cambios a corto plazo en Ki-67 durante el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama primario con anastrozol o tamoxifeno solos o combinados se correlacionan con la supervivencia libre de recurrencia . Clin Cancer Res 11: 951s - 8s , 2005 [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 86. Symmans WF , Wei C , Gould R , et al: riesgo de pronóstico a largo plazo después de la quimioterapia neoadyuvante asociada con la carga residual de cáncer y el subtipo de cáncer de mama . J Clin Oncol 35: 1049 - 1060 , 2017 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 87. Carey LA , Metzger R , Dees EC , et al: Estadio del American Joint Committee on Cancer tumor-ganglio-metástasis después de la quimioterapia neoadyuvante y el resultado del cáncer de mama . J Natl Cancer Inst 97: 1137 - 1142 , 2005 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 88. Caudle AS , Gonzalez-Angulo AM , Hunt KK , et al: Predictores de la progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama . J Clin Oncol 28: 1821 - 1828 , 2010 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 89. Grupo colaborativo de investigadores del cáncer de mama temprano: Resultados a largo plazo de la quimioterapia neoadyuvante versus la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama temprano: metanálisis de datos de pacientes individuales de diez ensayos aleatorizados . Lancet Oncol 19: 27 - 39 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 90. Sikov WM : Elección de quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 negativo. Waltham, MA , UpToDate , [Académico de Google](#) 2020
 91. Anders C , Carey L : cáncer de mama ER / PR negativo, HER2 negativo (triple negativo) , en Hayes DF , Burstein HJ (eds): Waltham, MA , UpToDate , 2020 [Google Scholar](#)
 92. Sikov WM , Berry DA , Perou CM , et al: Supervivencia general y sin eventos después de paclitaxel semanal neoadyuvante y AC más / - carboplatino y / o bevacizumab de dosis densa en el cáncer de mama triple negativo: Resultados de CALGB 40603 (Alliance) . Cancer Res 76, 2016 (supl; abstr S2-05) [Google Académico](#)
 93. Wein L , Luen SJ , Savas P , et al: Bloqueo de puntos de control en el tratamiento del cáncer de mama: estado actual y direcciones futuras . Br J Cancer 119: 4 - 11 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 94. Nanda R , Liu MC , Yau C , et al: Pembrolizumab más terapia neoadyuvante estándar para el cáncer de mama (BC) de alto riesgo: resultados de I-SPY 2 . J Clin Oncol 35, 2017 (supl; abstr 506) [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 95. Yu KD , Ye FG , He M , et al: Efecto de paclitaxel y carboplatino adyuvantes sobre la supervivencia en

- mujeres con cáncer de mama triple negativo: un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 . JAMA Oncol 6: 1390 - 1396 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
96. Henry NL , Somerfield MR , Abramson VG , et al: Papel de los factores del paciente y de la enfermedad en la toma de decisiones sobre la terapia sistémica adyuvante para el cáncer de mama operable en estadio temprano: recomendaciones de las guías de Ontario de la Sociedad Americana de Oncología Clínica Endorsement of Cancer Care Ontario . J Clin Oncol 34: 2303 - 2311 , 2016 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 97. Francis PA , Pagani O , Fleming GF , et al: Adaptación de la terapia endocrina adyuvante para el cáncer de mama premenopáusico . N Engl J Med 379: 122 - 137 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 98. Morgan J , Wyld L , Collins KA , et al: Cirugía versus terapia endocrina primaria para el cáncer de mama primario operable en mujeres ancianas . Cochrane Database Syst Rev 1: CD004272 , 2014 [Google Académico](#)
 99. Kaufmann M , Hortobagyi GN , Goldhirsch A , et al: Recomendaciones de un panel internacional de expertos sobre el uso del tratamiento sistémico neoadyuvante (primario) del cáncer de mama operable: una actualización . J Clin Oncol 24: 1940 - 1949 , 2006 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 100. Saleh RR , Bouganim N , Hilton J , et al: Tratamiento endocrino neoadyuvante para el cáncer de mama: ¿de la cabecera al banco y viceversa? Curr Oncol 21: e122 - 8 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
 101. Mohile SG , Dale W , Somerfield MR , et al: Evaluación práctica y manejo de vulnerabilidades en pacientes mayores que reciben quimioterapia: guía de la ASCO para oncología geriátrica . J Clin Oncol 36: 2326 - 2347 , 2018 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 102. Denduluri N , Chavez-MacGregor M , Telli ML , et al: Selección de quimioterapia adyuvante óptima y terapia dirigida para el cáncer de mama temprano: actualización centrada en las guías de práctica clínica de la ASCO . J Clin Oncol 36: 2433 - 2443 , [enlace de 2018](#) , [Google Académico](#)
 103. Chen S , Liang Y , Feng Z , et al: Eficacia y seguridad de los inhibidores de HER2 en combinación con o sin pertuzumab para el cáncer de mama HER2 positivo: una revisión sistemática y un metanálisis . BMC Cancer 19: 973 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 104. von Minckwitz G , Procter M , de Azambuja E , et al: Adyuvante pertuzumab y trastuzumab en cáncer de mama temprano HER2 positivo . N Engl J Med 377: 122 - 131 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 105. Tolaney SM , Barry WT , Dang CT , et al: Paclitaxel y trastuzumab adyuvantes para el cáncer de mama con ganglios negativos y HER2 positivo . N Engl J Med 372: 134 - 141 , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 106. Tolaney SM , Guo H , Pernas S , et al: Análisis de seguimiento de siete años del ensayo adyuvante de paclitaxel y trastuzumab para cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano con ganglios negativos . J Clin Oncol 37: 1868 - 1875 , 2019 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
 107. Rugo HS , Olopade OI , DeMichele A , et al: Aleatorización adaptativa del tratamiento con veliparib-carboplatino en el cáncer de mama . N Engl J Med 375: 23 - 34 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 108. Park JW , Liu MC , Yee D , et al: Aleatorización adaptativa de neratinib en el cáncer de mama temprano . N Engl J Med 375: 11 - 22 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 109. Nanda R , Liu MC , Yau C , et al: Efecto de pembrolizumab más quimioterapia neoadyuvante en la respuesta patológica completa en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano: un análisis del ensayo I-SPY2 aleatorizado adaptativo de fase 2 en curso . JAMA Oncol 6: 676 - 684 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 110. Prat A , Saura C , Pascual T , et al: Ribociclib más letrozol versus quimioterapia para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama luminal B con receptor hormonal positivo, HER2 negativo y cáncer de mama (CORALLEEN): ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase 2 . Lancet Oncol 21: 33 - 43 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
 111. Cottu P , D'Hondt V , Dureau S , et al: Letrozol y palbociclib versus quimioterapia como terapia neoadyuvante del cáncer de mama luminal de alto riesgo . Ann Oncol 29: 2334 -

- 2340 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
112. Gilligan T , Coyle N , Frankel RM , et al: Comunicación paciente-médico: guía de consenso de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica . J Clin Oncol 35: 3618 - 3632 , 2017 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
113. Beaver K , Williamson S , Briggs J : Explorando las experiencias de los pacientes con la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama . Eur J Oncol Nurs 20: 77 - 86 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
114. Patel MI , Lopez AM , Blackstock W , et al: disparidades en el cáncer y equidad en la salud: una declaración de política de la sociedad estadounidense de oncología clínica . J Clin Oncol 38: 3439 - 3448 , 2020 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
115. O'Neil DS , Nietz S , Buccimazza I , et al: uso de quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama no metastásico en cinco hospitales públicos de Sudáfrica y su impacto en el tiempo hasta la terapia inicial del cáncer . Oncólogo 24: 933 - 944 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
116. Bagegni NA , Tao Y , Ademuyiwa FO : Resultados clínicos con quimioterapia neoadyuvante versus quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama triple negativo: un informe de la base de datos nacional de cáncer . PLoS One 14: e0222358 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
117. Knisely AT , Michaels AD , Mehaffey JH , et al: La raza está asociada con la finalización de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama . Cirugía 164: 195 - 200 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
118. Neuner JM , Kong A , Blaes A , et al: La asociación del nivel socioeconómico con la recepción de quimioterapia neoadyuvante . Tratamiento de cáncer de mama 173: 179 - 188 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
119. Pastoriza JM , Karagiannis GS , Lin J , et al: Raza negra y recurrencia distante después de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante en cáncer de mama . Clin Exp Metastasis 35: 613 - 623 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
120. Mohiuddin JJ , Deal AM , Carey LA , et al: Uso de terapia sistémica neoadyuvante para pacientes más jóvenes con cáncer de mama tratados en diferentes tipos de centros oncológicos en los Estados Unidos . J Am Coll Surg 223: 717 - 728.e4 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
121. Tichy JR , Deal AM , Anders CK , et al: Raza, respuesta a la quimioterapia y resultado dentro de los subtipos clínicos de cáncer de mama . Tratamiento de cáncer de mama 150: 667 - 674 , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
122. Killelea BK , Yang VQ , Wang SY , et al: diferencias raciales en el uso y resultado de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama: resultados de la base de datos nacional sobre el cáncer . J Clin Oncol 33: 4267 - 4276 , 2015 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
123. Warner ET , Ballman KV , Strand C , et al: Impacto de la raza, el origen étnico y el IMC en el logro de la respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama: un análisis combinado de cuatro ensayos clínicos prospectivos de la Alianza (A151426) . Tratamiento contra el cáncer de mama 159: 109 - 118 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
124. Ju NR , Jeffe DB , Keune J , et al: Características del paciente y del tumor asociadas con la recurrencia del cáncer de mama después de una respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante . Tratamiento contra el cáncer de mama 137: 195 - 201 , 2013 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
125. Howard-McNatt M , Lawrence J , Melin SA , et al: Raza y recurrencia en mujeres que se someten a quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama . Am J Surg 205: 397 - 401 , 2013 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
126. Villarreal-Garza C , Soto-Perez-de-Celis E , Sifuentes E , et al: Resultados de mujeres hispanas con cáncer de mama positivo para ganglios linfáticos, HER2 positivo tratadas con quimioterapia neoadyuvante y trastuzumab en México . Breast 24: 218 - 223 , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
127. Chavez-MacGregor M , Litton J , Chen H , et al: Respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos: evaluación del efecto de la raza / etnia . Cáncer 116: 4168 - 4177 , 2010 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

128. Chavez-MacGregor M , Clarke CA , Lichtensztajn DY , et al: Inicio tardío de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama . JAMA Oncol 2: 322 - 329 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
129. Schnipper LE , Davidson NE , Wollins DS , et al: Actualización del marco de valores de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica: revisiones y reflexiones en respuesta a los comentarios recibidos . J Clin Oncol 34: 2925 - 2934 , 2016 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
130. Schnipper LE , Davidson NE , Wollins DS , et al: Declaración de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica: Un marco conceptual para evaluar el valor de las opciones de tratamiento del cáncer . J Clin Oncol 33: 2563 - 2577 , 2015 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
131. Streeter SB , Schwartzberg L , Husain N , et al: Características del paciente y del plan que afectan el abandono de las prescripciones de oncolíticos orales . J Oncol Pract 7: 46s - 51s , 2011 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
132. Dusetzina SB , Winn AN , Abel GA , et al: Costos compartidos y adherencia a los inhibidores de tirosina quinasa para pacientes con leucemia mieloide crónica . J Clin Oncol 32: 306 - 311 , 2014 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
133. Meropol NJ , Schrag D , Smith TJ , et al: Declaración de orientación de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica: El costo de la atención del cáncer . J Clin Oncol 27: 3868 - 3874 , 2009 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
134. Ferrell BR , Temel JS , Temin S , et al: Integración de los cuidados paliativos en la atención oncológica estándar: actualización de la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica . J Clin Oncol 35: 96 - 112 , 2017 [Enlace](#) , [Google Académico](#)
135. Denduluri N , Somerfield MR , Chavez-MacGregor M , et al: Selección de quimioterapia adyuvante óptima y terapia dirigida para el cáncer de mama temprano: actualización de la guía de la ASCO . J Clin Oncol [10.1200 / JCO.20.02510](#) [epub antes de la impresión del 20 de octubre de 2020] [Enlace](#) , [Google Académico](#)

Fuentes: <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer#/150037>

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03399>