

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

[Larissa A. Korde](#), MD¹; [Mark R. Somerfield](#), doctorado²; [Lisa A. Carey](#), MD³; [Jennie R. Crews](#), MD⁴; [Neelima Denduluri](#), MD⁵; [E. Shelley Hwang](#), MD⁶; [Seema A. Khan](#), MD⁷; [Sibylle Loibl](#), MD, PhD⁸; [Elizabeth A. Morris](#), MD⁹; [Alejandra Pérez](#), MD¹⁰; [Meredith M.](#)

*LAK y DLH fueron copresidentes del panel de expertos.

PROPÓSITO

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

MÉTODOS

ASCO convocó a 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 que se someten a terapia neoadyuvante deben ser manejados por un equipo de atención multidisciplinario. Los candidatos apropiados para la terapia neoadyuvante incluyen pacientes con cáncer de mama inflamatorio y aquellos en quienes la enfermedad residual puede provocar un cambio en la terapia. La terapia neoadyuvante también se puede usar para reducir el alcance 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 de estrógeno, progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) deben usarse de forma 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 ganglios clínicamente positivos y/o enfermedad al menos T1c se les debe ofrecer un régimen que contenga antraciclinas y taxanos; a aquellos con cT1a o cT1bN0 TNBC no se les debe ofrecer terapia neoadyuvante de manera 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), HER2 negativo, la quimioterapia neoadyuvante se puede usar cuando se puede tomar una decisión de tratamiento sin información quirúrgica. Entre las pacientes posmenopáusicas con enfermedad HR positiva y HER2 negativa, la terapia hormonal se puede utilizar para reducir el estadio de la enfermedad. A los pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, enfermedad HER2 positiva 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.

INTRODUCCIÓN

La terapia sistémica adyuvante o posoperatoria es el pilar del tratamiento para el cáncer de mama en etapa temprana. 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 la enfermedad localmente avanzada e inoperable.¹ Posteriormente, el papel de la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable ha sido ampliamente investigado. Sobre la base del hallazgo de que el tratamiento sistémico podría hacer que algunos pacientes inoperables fueran 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 cirugía conservadora de la mama,²⁻⁵ estableciendo el tratamiento neoadyuvante como una opción viable en pacientes con enfermedad operable.

Además, dado que el objetivo del tratamiento adyuvante es erradicar la enfermedad micrometastásica y prevenir la recurrencia a distancia, hubo interés en estudiar si administrar un 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 (DFS) o la supervivencia general (OS) según el momento de la terapia sistémica. Sin embargo, demostraron que los pacientes que lograron una respuesta patológica completa (pCR) tuvieron 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 beneficio experimentado del tratamiento neoadyuvante.⁶ El análisis agrupado de CTNeoBC de ensayos clínicos de cáncer de mama neoadyuvante publicado en 2014 confirmó que el logro de una pCR con tratamiento neoadyuvante era pronóstico, y también mostró que la asociación entre pCR y los resultados fue más fuerte en pacientes con triple negativo y factor de crecimiento epidérmico humano. enfermedad con receptor 2 (HER2) positivo.^{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 pCR por la adición de un tratamiento en particular se traduce en un beneficio en el resultado a largo plazo ha generado 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 y, por lo tanto, no se pudo confirmar un efecto predictivo.⁷ Cabe señalar que los ensayos terapéuticos neoadyuvantes que incluyen pCR o cambios en un biomarcador, como Ki67, como criterio principal de valoración a menudo se realizan para guiar el desarrollo de fármacos y no pretenden cambiar el estándar de atención hasta que se realicen ensayos confirmatorios que evalúen los resultados de supervivencia. se realizan. Estos estudios de prueba de principio no se discutirán en detalle en esta guía y no pretenden cambiar la práctica de rutina.

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 la terapia 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 PCR con 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.

LA LÍNEA DE FONDO

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

Pregunta de guía

¿Cuál es el uso óptimo de la terapia neoadyuvante para 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, enfermeros de oncología, pacientes, cuidadores o defensores, y proveedores de práctica avanzada de oncología.

Métodos

Se convocó 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 apropiados 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 aquellos con enfermedad no resecable o localmente avanzada en el momento de la presentación cuya enfermedad se puede volver resecable 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 estrógeno, progesterona y HER2 deben usarse de forma rutinaria para guiar las decisiones clínicas sobre si se debe o no continuar con la quimioterapia neoadyuvante. No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de otros marcadores inmunoquímicos, marcadores morfológicos (p. ej., linfocitos infiltrantes de tumores) o perfiles genómicos para guiar una decisión clínica sobre si seguir o no quimioterapia neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente ; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 1.3.

La terapia sistémica neoadyuvante debe ofrecerse 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: basado en evidencia; los beneficios superan los daños; evidencia calidad: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 1.4.

Se puede ofrecer una terapia sistémica neoadyuvante para reducir la extensión de la cirugía (cirugía conservadora de 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 los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 1.5.

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

PREGUNTA CLÍNICA 2

¿Cómo debe medirse 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 (mamografía, ultrasonido 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 basados en sangre y tejidos no deben usarse para monitorear 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 (pCR), definida como la ausencia de enfermedad invasiva en la mama y los ganglios linfáticos, debe usarse para medir la respuesta y 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 ganglios clínicamente positivos y/o al menos enfermedad T1c se les debe ofrecer un régimen que contenga antraciclinas y taxanos en el entorno neoadyuvante (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación : fuerte).

Recomendación 3.2.

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

Recomendación 3.4.

No hay evidencia suficiente para recomendar agregar de forma rutinaria los inhibidores del punto de control inmunitario a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con TNBC en etapa temprana (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 usar en lugar de la quimioterapia adyuvante en cualquier paciente con cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo en quien la decisión de quimioterapia se puede tomar 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 pacientes posmenopáusicas con enfermedad HR positiva/HER2 negativa, se puede ofrecer terapia endocrina neoadyuvante con un inhibidor de la aromatasas para aumentar las opciones de tratamiento locoregional. Si no hay intención de cirugía, se puede usar la terapia endocrina para el control de la enfermedad (Tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 4.3.

Para pacientes premenopáusicas con enfermedad en estadio temprano HR positivo/HER2 negativo, la terapia endocrina neoadyuvante no debe ofrecerse de forma rutinaria fuera de un ensayo clínico (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan 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 ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, enfermedad HER2 positiva se les debe ofrecer terapia neoadyuvante con un régimen basado en antraciclinas y taxanos o no antraciclinas en combinación con trastuzumab. Pertuzumab se puede usar con trastuzumab en el entorno neoadyuvante (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 5.2.

A los pacientes con T1a N0 y T1b N0, la enfermedad HER2 positiva no se les debe ofrecer de forma rutinaria quimioterapia neoadyuvante o agentes anti-HER2 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 de 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.

PREGUNTAS DIRECTRICES

Esta guía de práctica clínica aborda cinco preguntas clínicas generales: (1) ¿Qué pacientes con cáncer de mama son candidatos apropiados para la terapia sistémica neoadyuvante? (2) ¿Cómo debe medirse 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 (CMTN)? (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 HER2 positiva?

MÉTODOS

Proceso de desarrollo de la guía

Este producto de guía basado en una revisión sistemática fue desarrollado por un panel de expertos multidisciplinario, que incluyó un representante de pacientes y personal de las guías de 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 pidió a los autores que contribuyeran al desarrollo de la guía, proporcionaran una revisión crítica y finalizaran 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), lo que permite al público revisar y comentar las recomendaciones después de enviar un acuerdo de

confidencialidad. Estos comentarios se tuvieron en cuenta al finalizar las recomendaciones. *Journal of Clinical Oncology (JCO)* para revisión editorial y consideración para publicación. Todas las pautas de ASCO son finalmente revisadas y aprobadas por el Panel de Expertos y el Comité de Pautas de Práctica Clínica de ASCO antes de su publicación. Todos los fondos para la administración del proyecto fueron proporcionados por ASCO.

Las recomendaciones se desarrollaron mediante el uso de 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 limitó a artículos publicados en inglés ya revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos controlados aleatorios que informaran sobre PCR y puntos finales de supervivencia. (Se utilizaron criterios de resultado más amplios, incluida la respuesta clínica objetiva del tumor, para estudios de terapia endocrina neoadyuvante). El Manual de Metodología de las Pautas de ASCO (disponible en www.asco.org/guideline-methodology) proporciona información adicional sobre el proceso de desarrollo de la guía.

Esta es la información más reciente a la fecha de publicación. Los artículos se excluyeron de la revisión sistemática si (1) contenían resúmenes que no se publicaron posteriormente en revistas revisadas por pares; (2) editoriales, comentarios, cartas, artículos de noticias, informes de casos y revisiones narrativas; (3) publicado en un idioma que no sea 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 biomarcadores o la factibilidad o las tasas de 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 posible sesgo. El panel de expertos de ASCO y el personal de las pautas trabajarán con los copresidentes para mantenerse al tanto de cualquier actualización sustancial de la guía. Con base en una revisión formal de la literatura emergente, ASCO determinará la necesidad de actualizaciones.

Descargo de responsabilidad de la directriz

La American Society of Clinical Oncology, 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 contenida en este documento sea completa o precisa, ni se debe considerar que incluye todos los tratamientos o métodos de atención adecuados o como una declaración del estándar de atención. Con el rápido desarrollo del conocimiento científico, puede surgir nueva evidencia entre el momento en que se desarrolla la información y cuando se publica o se 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 el mismo y no es aplicable a otras intervenciones, enfermedades o etapas de enfermedades. Esta información no exige ningún curso particular de atención médica. 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 los 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 para muchos pacientes, pero el médico tratante tiene margen para decidir seleccionar otros cursos de acción en casos individuales. En todos los casos, el curso de acción seleccionado debe ser considerado por el proveedor tratante 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 renuncia específicamente a cualquier garantía de comerciabilidad o idoneidad para un uso o propósito en particular. ASCO no asume ninguna responsabilidad por cualquier lesión o daño a personas o propiedad que surja o esté relacionado con el uso de esta información, o por cualquier error u omisión.

Directriz y Conflictos de Interés

El Panel de Expertos se reunió de acuerdo con la Implementación de la Política de Conflicto de Intereses de 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 probablemente experimenten un impacto regulatorio o comercial directo como resultado de la promulgación de la guía. Las categorías de divulgación incluyen empleo; liderazgo; acciones u otra propiedad; honorarios, consultoría o papel de asesor; oficina 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 bajo 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 la terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo o TNBC de alto riesgo; regímenes específicos de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con TNBC; uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios 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 ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, enfermedad HER2 positiva; 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 pruebas complementarias y confirmatorias (Tabla 2 en el Suplemento de datos, solo en línea).

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

RECOMENDACIONES

Pregunta clínica 1

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

Recomendación 1.1.

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de elección para las pacientes con cáncer de mama inflamatorio (CMI) o aquellas con enfermedad irreseccable o localmente avanzada en el momento de la presentación cuya enfermedad se puede volver 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 estrógeno, progesterona y HER2 deben usarse de forma rutinaria para guiar las decisiones clínicas sobre si se debe o no continuar con la quimioterapia neoadyuvante. No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de otros marcadores inmunohistoquímicos, 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.

La terapia sistémica neoadyuvante debe ofrecerse a pacientes con HER2 positivo o TNBC de alto riesgo en quienes el hallazgo de enfermedad residual guiaría las recomendaciones relacionadas con la terapia adyuvante (Tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan 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 ganglios linfáticos axilares). Se puede ofrecer quimioterapia con o sin terapia dirigida, o terapia endocrina (si HR positivo) (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Recomendación 1.5.

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

Revisión y análisis de la literatura.

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (LABC) o IBC inoperable . No hay grandes ensayos clínicos aleatorizados 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 gama de posibles ventajas 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 la literatura.

Uso de marcadores inmunohistoquímicos o perfiles genómicos para guiar las decisiones clínicas de 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 Onco *type* DX Recurrence Score como MammaPrint predicen el beneficio de la quimioterapia adyuvante, y estudios retrospectivos informaron que Onco *type* DX Recurrence Score de alto riesgo puede estar asociado con una tasa más alta de PCR.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. El estrógeno, la progesterona y la expresión de HER2 se usan de forma rutinaria en la práctica para guiar el uso de terapias dirigidas. Otros marcadores inmunoquímicos, marcadores morfológicos y marcadores de perfil genómico se han utilizado en la investigación, pero no hay evidencia suficiente para respaldar su uso para guiar la toma de decisiones clínicas sobre la terapia neoadyuvante.

Revisión y análisis de la literatura.

Uso de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo o TNBC de alto riesgo. La revisión sistemática identificó dos estudios que respaldan el uso de la terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo o TNBC de alto riesgo en quienes el hallazgo de enfermedad residual impulsaría un cambio en la terapia adyuvante. El ensayo abierto de fase III de capecitabina para el cáncer residual como terapia adyuvante (CREATE-X)¹⁰ evaluó la seguridad y la 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 taxanos, antraciclinas o ambos. CREATE-X asignó aleatoriamente a 910 pacientes para recibir tratamiento adyuvante posoperatorio estándar con o sin capecitabina. Los análisis revelaron que la capecitabina adyuvante prolongó 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 subgrupo de pacientes con enfermedad triple negativa (alrededor del 30 % de los pacientes estudiados), la tasa de SLE fue del 69,8 % entre los pacientes que recibieron capecitabina frente al 56,1 % en el grupo de control (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0,58; IC del 95 %, 0,39 a 0,87); la tasa de SG fue de 78,8 % versus 70,3 % (HR, 0,52; IC del 95 %, 0,30 a 0,90). En el subgrupo de pacientes con cáncer de mama positivo para HR, hubo mejoras numéricas en la SLE y la SG que no alcanzaron la significación estadística. La tasa de SLE fue del 76,4 % en el grupo de capecitabina y del 73,4 % en el grupo de control (CRI para recurrencia, segundo cáncer o muerte, 0,81; IC del 95 %, 0,55 a 1,17), y las tasas de SG fueron del 93,4 % y del 90 %, respectivamente (HR para muerte, 0,73; IC 95%, 0,38 a 1,40).

El ensayo clínico abierto de fase III KATHERINE comparó trastuzumab emtansina adyuvante (T-DM1) con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio I a III que tenían enfermedad invasiva residual en la mama o la axila después de completar la quimioterapia neoadyuvante más HER2 -Terapia dirigida.⁹ Los pacientes fueron asignados al azar para recibir T-DM1 postoperatorio (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 neoadyuvante doble dirigida contra HER2 con trastuzumab y pertuzumab. Se produjo enfermedad invasiva o muerte en 91 (12,2 %) de los pacientes que recibieron T-DM1 adyuvante y en 165 (22,2 %) pacientes que recibieron trastuzumab. La SLE invasiva estimada a los 3 años fue significativamente mayor en el grupo de T-DM1 que en el grupo de trastuzumab (88,3 % frente a 77 %; HR, 0,50; IC del 95 %, 0,39 a 0,64; *P* < .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). Se produjeron eventos adversos de grado 3 o superior en 190 (25,7 %) pacientes que recibieron T-DM1 y en 111 (15,4 %) de los pacientes que recibieron trastuzumab, incluida trombocitopenia (5,7 % frente a 0,3 %) y neuropatía sensorial periférica (1,4 % frente a 0 %). Se produjeron eventos 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 suspensión 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 HER2 positiva, la presencia o ausencia de enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante altera las recomendaciones de tratamiento en el entorno adyuvante. Por lo tanto, la terapia neoadyuvante es el tratamiento de elección en todos los tumores, excepto en los tumores pequeños, con ganglios negativos, TNBC o HER2 positivos.

Revisión y análisis de la literatura.

Terapia neoadyuvante para reducir la terapia local. Una respuesta a la terapia neoadyuvante puede dar como resultado la reducción del estadio 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 aleatorios 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} 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 la 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 aborden el uso del 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 para la axila y, por lo tanto, reducir las complicaciones quirúrgicas como el linfedema y las disestesias.⁷⁸⁻⁸⁰ Debido a que los ensayos aleatorios que abordan directamente esta pregunta están en curso, la recomendación de 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 rara para este subtipo de tumor.

Revisión y análisis de la literatura.

Terapia neoadyuvante en casos de retraso quirúrgico . No existen ensayos aleatorios que aborden directamente el uso de la terapia neoadyuvante como puente a la cirugía diferida. La recomendación de que se puede usar 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 manejo del cáncer de mama.

Interpretación clínica.

En entornos con recursos limitados y durante crisis de salud pública como la pandemia de COVID-19 de 2020, puede haber un acceso limitado a los recursos de atención médica, incluida la cirugía. En estas situaciones, la terapia neoadyuvante se puede utilizar tanto para controlar la enfermedad local como para prevenir la diseminación a distancia de la enfermedad hasta que se pueda realizar la cirugía. [81](#), [82](#)

Además, hay situaciones clínicas en las que puede preferirse retrasar la cirugía, aunque no sea absolutamente necesario. Por ejemplo, si una paciente con una indicación clara para 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, como se ha demostrado que la terapia neoadyuvante y la terapia adyuvante son equivalentes en términos de resultados a largo plazo, se puede considerar [2 terapia neoadyuvante](#).

Pregunta clínica 2

¿Cómo debe medirse 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 (mamografía, ultrasonido 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 basados en sangre y tejidos no deben usarse para monitorear pacientes que reciben terapia neoadyuvante (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: insuficiente; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 2.3.

La PCR, definida como la 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 la literatura.

No hay datos de ensayos aleatorios que informen los métodos óptimos para monitorear la respuesta durante el tratamiento. Las recomendaciones para 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 prefieren 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 imágenes adicionales para su 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 al cambio de terapia o proceder a la intervención locorregional.

No hay datos sobre el uso de marcadores sanguíneos (p. ej., 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 reducciones tempranas en biomarcadores (p. ej., Ki67) y mejores resultados en 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 guiar la atención clínica de rutina. ⁸⁵

La mayoría de los estudios neoadyuvantes utilizan PCR como punto final primario. Sin embargo, existe una variación sustancial en cuanto a si la enfermedad no invasiva residual se incluye en la definición de PCR. En los estudios KATHERINE y CREATE-X, la PCR se definió como la ausencia de enfermedad invasiva residual. Los estudios también evaluaron y validaron el uso de la carga de cáncer residual y los factores pronósticos de estadificación del American Joint Committee on Cancer (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 en el 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 primeros dos ciclos de tratamiento neoadyuvante. ⁸⁸ Sin embargo, la progresión durante la quimioterapia neoadyuvante se asocia con una supervivencia sin progresión y una SG significativamente peores, ⁸⁸ lo que destaca la importancia del control clínico durante el tratamiento.

Aunque no ha habido ensayos clínicos que hayan comparado diferentes metodologías para examinar el lecho tumoral, hay una gran cantidad de datos que muestran que el hallazgo de PCR (ya sea que se defina como ausencia de enfermedad invasiva o ausencia de enfermedad invasiva y no invasiva en mama y ganglios linfáticos) nodos) 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 TNBC y HER2 positivo. Cuando la cirugía se realiza después del tratamiento sistémico neoadyuvante, se debe realizar una correlación clínica, radiológica y patológica meticulosa para garantizar que el lecho del tumor se haya examinado minuciosamente en busca de enfermedad residual, y se debe indicar la extensión de la enfermedad en la mama y la axila en el informe patológico. utilizando la estadificación yP AJCC.

Pregunta clínica 3

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

Recomendación 3.1.

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

Recomendación 3.2.

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

Recomendación 3.4.

No hay evidencia suficiente para recomendar agregar de forma rutinaria los inhibidores del punto de control inmunitario a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con TNBC en etapa temprana (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Revisión y análisis de la 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 clave ⁶ y un metanálisis de datos de pacientes individuales ⁸⁹ 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 ganglios linfáticos positivos clínicamente y/o al menos T1c TNBC 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, se ha demostrado que la adición de platino al régimen de quimioterapia neoadyuvante estándar de paclitaxel y AC (doxorubicina y ciclofosfamida) o EC (epirubicina y ciclofosfamida) mejora de manera constante las tasas de RCp, ^{11-13, 56, 57, 59} hasta en un 20%. ⁹⁰ El metanálisis de Poggio et al ⁵⁶ de nueve ECA (2109 pacientes) que evaluaron la seguridad y la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante basada en platino versus sin platino en pacientes con TNBC encontró, por ejemplo, que la quimioterapia neoadyuvante basada en platino aumentó significativamente las tasas de PCR del 37,0 % al 52,1 % (probabilidades proporción [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 et al ⁵⁹ encontró un aumento similar en la tasa de pCR en un metanálisis de ECA que investigó 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 en los resultados a largo plazo, como DFS y OS, 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 mejoraron significativamente la PCR de mama o axila (54 % frente a 41 %, $P = .0029$) 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, se produjeron con más frecuencia trombocitopenia y neutropenia de grado ≥ 3 ; estos pacientes también tenían más probabilidades de requerir modificación de la dosis, omisión de dosis o interrupción temprana del tratamiento debido a la toxicidad. Los pacientes que lograron una pCR mejoraron la supervivencia libre de eventos y la SG en comparación con los pacientes que no lograron una pCR 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 estándar de quimioterapia neoadyuvante.

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 paclitaxel neoadyuvante semanalmente durante 18 semanas, doxorubicina liposomal no pegilada semanalmente y bevacizumab cada 21 días, y se asignaron aleatoriamente a carboplatino semanal concurrente o a ningún tratamiento adicional. Los que recibieron carboplatino tuvieron una mejoría en PCR (PCR 53,2% con carboplatino vs 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% vs 39%).

Loibl et al¹¹ informaron los resultados de un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo (BrightTNess) que evaluó la adición del inhibidor de la 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 ($P < .0001$). 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 la literatura.

Uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios en el tratamiento de TNBC en etapa temprana. 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 Pembrolizumab y atezolizumab se han estudiado en el entorno metastásico, y atezolizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea de TNBC positivo para PD-L1 y varios ensayos de fase II han sugerido mayores 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 del punto de control inmunitario en el tratamiento del TNBC no metastásico.^{14, 51} El ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, KEYNOTE-522 evaluó la combinación de carboplatino o paclitaxel con o sin pembrolizumab seguida de AC con o sin pembrolizumab en pacientes con TNBC en estadio II o estadio III.¹⁴ En el segundo análisis intermedio con una mediana de duración del seguimiento de 15,5 meses, los datos mostraron que agregar pembrolizumab a carboplatino o paclitaxel mejoró significativamente las tasas de PCR. El porcentaje de pacientes con 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; $P < .001$). Los investigadores también informaron la tasa preliminar de supervivencia libre de eventos 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 recidiva local o a distancia y sin un segundo tumor primario, fue del 91,3 % (IC del 95 % , 88,8 a 93,3) para los pacientes en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab. y fue del 85,3 % (IC del 95 % , 80,3 a 89,1) para los pacientes del grupo de quimioterapia con placebo. Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior 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 eventos adversos de grado 3 o mayores que ocurrieron con mayor 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 aleatorizado, doble ciego, de tratamiento neoadyuvante de fase III IMpassion031 evaluó atezolizumab versus placebo combinado con nab-paclitaxel seguido de AC en pacientes con TNBC en etapa temprana.⁵¹ Los análisis revelaron que agregar 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 fue diseñado para resultados de supervivencia a largo plazo (supervivencia libre de eventos y SG). Se produjeron eventos 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 informados con frecuencia (≥ 20 % de incidencia) fueron similares entre los dos grupos de tratamiento y en su mayoría se debieron a los efectos de la quimioterapia.

Interpretación clínica.

La elección del régimen neoadyuvante debe ser adecuada al estadio y subtipo de la enfermedad. Fuera de un ensayo clínico, los regímenes para el tratamiento neoadyuvante de TNBC son similares a los regímenes adyuvantes y, por lo general, implican 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 alto riesgo clínico, por ejemplo, enfermedad con ganglios positivos; sin embargo, no se sabe si la adición de platino mejora la SLE o la SG invasiva. En pacientes de bajo riesgo o aquellos con factores de riesgo cardíaco en quienes los riesgos asociados con una antraciclina pueden ser más preocupantes, se puede sustituir por un régimen basado en taxanos como docetaxel más ciclofosfamida o carboplatino administrado durante seis ciclos.⁹⁵ Los inhibidores de puntos de control inmunitarios agregados a la quimioterapia en TNBC pueden aumentar la PCR, aunque los resultados a largo plazo y la toxicidad en pacientes que reciben estos medicamentos en el entorno neoadyuvante aún se están evaluando.

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

Recomendación 4.3.

Para pacientes premenopáusicas con enfermedad en estadio temprano HR positivo/HER2 negativo, la terapia endocrina neoadyuvante no debe ofrecerse de forma rutinaria fuera de un

ensayo clínico (Tipo: basado en evidencia; los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Revisión y análisis de la literatura.

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

negativo. No hay evidencia directa de ensayos clínicos aleatorizados de fase III para informar una recomendación con respecto al régimen óptimo de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HR positivo/HER2 negativo. La recomendación de que la quimioterapia neoadyuvante se puede usar en lugar de la quimioterapia adyuvante en cualquier paciente con enfermedad HR positiva/HER2 negativa se basa en la extrapolación de los datos del ensayo histórico NSABP B-18,² que no mostró diferencias entre el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cuanto a la SSE o la SG en pacientes con cáncer de mama en estadio II o estadio III que se asignaron al azar a AC antes o después de la cirugía. En general, los mismos factores del paciente y de la enfermedad que se usan para guiar la toma de decisiones sobre la terapia sistémica adyuvante (p. ej., estado de los ganglios, grado del tumor y comorbilidades) se pueden usar para seleccionar pacientes con enfermedad HR positiva/HER2 negativa para quienes la quimioterapia neoadyuvante es apropiado.⁹⁶ Sin embargo, se reconoce que algunos factores, como el estado de los ganglios, pueden evaluarse mejor después de la cirugía definitiva en algunos pacientes. Además, como se señala 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 cirugía y terapia sistémica.

Revisión y análisis de la 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 aleatorizados^{15, 52} y un metanálisis⁵ que informan sobre 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 aleatoriamente a anastrozol neoadyuvante 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).¹⁵ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento en la respuesta objetiva del tumor, el criterio principal de valoración del ensayo (anastrozol, 37 %; tamoxifeno, 36 %; y la combinación, 39 %). Los análisis de los datos sobre los resultados quirúrgicos revelaron que, entre las pacientes que inicialmente se pensaba que requerían una mastectomía, su cirujano consideró que una proporción significativamente mayor de pacientes eran elegibles para una BCS después del tratamiento con anastrozol (46 %) versus tamoxifeno (22 %, $p = 0,00$).⁰³ Semiglazov et al⁵² compararon pacientes asignados aleatoriamente a terapia endocrina neoadyuvante (anastrozol o exemestano) o quimioterapia (doxorrubicina y taxano) durante 3 meses y mostraron tasas equivalentes de respuesta clínica objetiva (64 % en ambos brazos), PCR (3 % v6 %) y una tasa ligeramente mayor de cirugía conservadora de la mama en el brazo de terapia endocrina (33 % frente a 24 %, $p = 0,058$).

Primavera y otros⁵ realizó un metanálisis basado en la literatura de 20 ensayos clínicos aleatorios 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 positivo para RE. Los ensayos en el metanálisis debían haber incluido al menos un brazo de terapia endocrina neoadyuvante. El punto final primario fue la tasa de respuesta, aunque los autores también extrajeron datos sobre las tasas de pCR y BCS, cuando se informaron. Dieciocho de los 20 ensayos incluyeron solo mujeres posmenopáusicas; uno incluyó mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas; y un ensayo incluyó solo mujeres premenopáusicas. Los

inhibidores de la aromatasa neoadyuvantes 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 con las observadas con la quimioterapia neoadyuvante combinada. La toxicidad fue significativamente mayor en los brazos de quimioterapia neoadyuvante de los tres estudios examinados.

Revisión y análisis de la 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 en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama HR positivo/HER2 negativo operable. ^{17, 53} El estudio de tamoxifeno o arimidex, combinado con acetato de goserelina, para comparar la eficacia y seguridad (STAGE) evaluó tamoxifeno neoadyuvante más goserelina (n = 99) versus anastrozol neoadyuvante más goserelina (n = 98) en mujeres premenopáusicas con RE positivo. , cáncer de mama en etapa temprana. 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 grupos 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 fue diseñado para detectar diferencias en estas medidas de resultado. El ochenta y cuatro por ciento de los pacientes informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento frente al 77% de los pacientes en el grupo de tamoxifeno. Sin embargo, los ensayos adyuvantes informan que la supresión de la función ovárica con terapia endocrina se asocia con más toxicidad con el uso prolongado que el tamoxifeno solo. ⁹⁷

En un estudio aleatorizado de fase III, Kim et al ⁵³ compararon 24 semanas de quimioterapia neoadyuvante con terapia endocrina neoadyuvante con tamoxifeno y goserelina. El punto final primario del estudio fue la tasa de respuesta clínica determinada por la medición del calibrador y la resonancia magnética. El análisis final incluyó 174 pacientes. La tasa de respuesta fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron quimioterapia utilizando tanto la medición con calibre (83,9 % frente a 71,3 %, $P = 0,046$) como la resonancia magnética (83,7 % frente a 52,9 %, $P < 0,001$). Se informaron toxicidades relacionadas con el tratamiento de grado 3 o peor en 19 pacientes en el brazo de quimioterapia y ninguno en el brazo de terapia endocrina.

Revisión y análisis de la literatura.

Terapia endocrina neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama HR positivo/HER2 negativo que no son candidatas para quimioterapia o cirugía . No hay evidencia directa de ensayos clínicos aleatorizados con respecto a la cuestión de la terapia endocrina entre pacientes con cáncer de mama HR positivo/HER2 negativo que no son candidatas para quimioterapia o cirugía o que rechazan estas opciones de tratamiento. La recomendación de que se puede ofrecer terapia endocrina con o sin intención de cirugía a pacientes con HR positivo/HER2 negativo que no son candidatas para 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 de cirugía generalmente se ha reservado 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 ASCO ha resaltado la importancia de la evaluación del estado de salud subyacente para pacientes mayores utilizando herramientas formales de GA y esperanza de vida para ayudar a guiar las decisiones con respecto a la quimioterapia. ¹⁰¹

Interpretación clínica.

Para 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 usar 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 usar 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 probablemente sea menos eficaz que la quimioterapia si se desea reducir el estadio. 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 ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, enfermedad HER2 positiva se les debe ofrecer terapia neoadyuvante con un régimen basado en antraciclinas y taxanos o no antraciclinas en combinación con trastuzumab. Pertuzumab se puede usar con trastuzumab en el entorno neoadyuvante (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Recomendación 5.2.

A los pacientes con T1a N0 y T1b N0, la enfermedad HER2 positiva no se les debe ofrecer de forma rutinaria quimioterapia neoadyuvante o agentes anti-HER2 fuera de un ensayo clínico (Tipo: consenso informal; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

Revisión y análisis de la literatura.

Terapia neoadyuvante para pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, enfermedad HER2 positiva. Metanálisis y ECA de terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo respaldan 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 antraciclinas y trastuzumab, nuevamente, con o sin pertuzumab (TCH ± P).²³ Los metanálisis de los estudios de trastuzumab como agente único han demostrado consistentemente una ventaja de agregar este agente a la quimioterapia neoadyuvante.⁵⁸ En un análisis combinado de datos de dos ECA de fase III, Petrelli et al⁵⁸ informaron que agregar trastuzumab a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos resultó en un aumento en las tasas de RCp, que oscilaron entre un 20 % y un 43 % (RR, 2,07; IC del 95 %, 1,41 a 3,03; $P = 0,0002$), y una disminución en la tasa de recaídas, oscilando entre 20 % y 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 HER2 positivas), encontraron que las probabilidades de PCR aumentaron 3,2 veces en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab durante la quimioterapia

neoadyuvante ($p < 0,001$). Sin embargo, no se observó ninguna 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 de anti-HER2 aumenta significativamente las tasas de PCR en combinación con la 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 brazos 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 diversos brazos de terapia de doble objetivo; pero, en comparación con otros brazos de tratamiento, los pacientes en los brazos de doble objetivo tenían una tasa de RCp estadísticamente significativamente más alta (OR, 2,29; intervalo de credibilidad del 95 % = 1,02 a 5,02; $P = 0,02$). Nagayama et al ⁶⁴ llegó a la conclusión de que, para el cáncer de mama HER2 positivo tratado con neoadyuvancia, la orientación dual con agentes anti-HER2 más quimioterapia demostró un número estadísticamente significativo de pacientes con pCR que la quimioterapia sola, la orientación única anti-HER2 con quimioterapia o la orientación dual 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 al ⁶¹ confirmaron que, en el entorno neoadyuvante, la combinación de dos agentes anti-HER2 y quimioterapia es más eficaz contra el cáncer de mama HER2 positivo. Más recientemente, Chen et al ¹⁰³ evaluó la eficacia y la seguridad de trastuzumab más pertuzumab frente a trastuzumab solo agregado a la quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo operable. Los autores identificaron 26 estudios (un total de 9872 pacientes) publicados entre 2005 y 2018. Se encontró que la combinación de trastuzumab y pertuzumab mejoró significativamente la RCp (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 (consulte las 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 respaldan el uso de un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas más trastuzumab, o el uso de una quimioterapia sin antraciclinas y trastuzumab ^{9, 18 - 21, 24, 28, 32, 36} en pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, enfermedad HER2 positiva. 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. Si bien la adición de pertuzumab dio como resultado un aumento en la pCR, se debe tener 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 HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana en el entorno neoadyuvante. ²² PCR en la mama fue el criterio principal de valoración del ensayo. Los resultados indicaron que los pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab más docetaxel tuvieron una tasa de PCR 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 frecuentes. Los grupos A, B y D tuvieron aproximadamente la misma proporción de eventos adversos graves (10 %-17 % de

los pacientes); el grupo C, los 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 (PFS), DFS y seguridad de NeoSphere a 5 años. Los resultados de la SLP y la SLE se presentaron solo con fines descriptivos porque el ensayo no tenía el poder estadístico 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 principal.

El ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, de fase III KRISTINE comparó el régimen potencialmente menos tóxico de T-DM1 más pertuzumab con docetaxel, carboplatino y trastuzumab más pertuzumab en el entorno neoadyuvante. ²⁹ Este estudio encontró que significativamente más pacientes que recibieron el régimen que contenía quimioterapia (TCH-P) lograron una pCR que los pacientes que recibieron T-DM1 más pertuzumab (55,7 % frente a 44,4 %; $P = .016$). El grupo 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 función física y la calidad de vida relacionada con la salud informada por el paciente. Debido a la tasa más baja de pCR, el panel de expertos no recomienda el uso de T-DM1 neoadyuvante más pertuzumab en pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, enfermedad HER2 positiva.

Revisión y análisis de la 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 la terapia neoadyuvante en estos pacientes representa, en parte, la mejor opinión clínica del panel de expertos basada en la experiencia personal en el tratamiento del cáncer de mama, lo que indica poco potencial de beneficio clínico adicional del tratamiento neoadyuvante versus adyuvante en este grupo. y preocupación por el sobret ratamiento. La preocupación sobre el sobret ratamiento se basa en los resultados del ensayo multicéntrico de fase II adyuvante de paclitaxel y trastuzumab (APT) que administró paclitaxel y trastuzumab semanalmente durante 12 semanas, seguidos 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). Los resultados a más largo plazo del ensayo APT se publicaron en 2019. ¹⁰⁶ La supervivencia específica del cáncer de mama a 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 desescalada 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 pCR ⁹; sin embargo, existe el riesgo de sobret ratamiento basado en los resultados de 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 a 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 negativo y enfermedad con ganglios positivos parecen ser los más beneficiados. El tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo personifica el objetivo de la 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 una escalada adecuada para la enfermedad de alto riesgo. Por el contrario, la utilización del régimen de APT en el entorno adyuvante para la enfermedad en estadio I demuestra la reducción de la escalada actualmente implementada. Los estudios en curso continuarán aclarando enfoques adicionales de desescalada en el entorno neoadyuvante.

INVESTIGACIÓN FUTURA

La mayoría de los ensayos clínicos neoadyuvantes usan PCR como punto final primario. Una plétora de datos ha demostrado que los pacientes que tienen una RCp 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 de confirmación a largo plazo. No es factible probar todas las nuevas estrategias de tratamiento 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 los inhibidores de CDK4/6 en combinación con la terapia endocrina, pueden servir para identificar los enfoques de tratamiento más prometedores para presentar en los ensayos adyuvantes. ¹⁰⁷⁻¹¹¹ Además, está claro que los pacientes con enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante tienen un peor resultado. Esta población sirve como un grupo ideal en el que se deben estudiar nuevas terapias o estrategias de escalada de tratamiento. Numerosos ensayos informarán un enfoque más personalizado tanto para la escalada como para la reducción mediante la respuesta de 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: Directrices 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) garantizar que el paciente comprenda los beneficios y las cargas potenciales de cualquier tratamiento propuesto. Comunicar los objetivos del tratamiento con pacientes en el entorno neoadyuvante puede ser un desafío. Los pacientes a los que se les propone un tratamiento neoadyuvante inician el tratamiento muy rápidamente tras el 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 entiendan por qué se ofrece la terapia neoadyuvante. Los objetivos del tratamiento, por ejemplo, aumentar la operatividad, dar tiempo a 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 la terapia neoadyuvante como un retraso en la cirugía necesaria.

Es posible que muchos pacientes y sus amigos y familiares no entiendan 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 los pacientes entender que extirpar el cáncer del seno eliminará la amenaza de que se propague. Algunas pacientes pueden sentir que dejar el cáncer en la mama mientras reciben terapia neoadyuvante es inquietante. ¹¹³ Es importante explicar que la terapia sistémica no solo trata el tumor en el seno sino que también trata cualquier célula tumoral que se haya diseminado fuera del seno (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 reduzca durante la terapia neoadyuvante. Por lo tanto, es importante informar a los pacientes cómo se controla 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 una frecuencia para monitorear 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 las 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 por la terapia en un corto período de tiempo.¹¹³ El apoyo emocional y el manejo del tratamiento siguen una línea de tiempo y un camino diferentes durante la terapia neoadyuvante en comparación con la terapia adyuvante que se usa mucho más comúnmente, lo que puede hacer que los pacientes se sientan sin preparación y sin apoyo.

Idealmente, una recomendación para la terapia neoadyuvante involucra 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 lo tanto, es crucial que los médicos y el sistema de salud promuevan el tratamiento multidisciplinario de 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, use el término "terapia de optimización" para determinar si necesitará terapia adicional o atención habitual. Dado que aún queda mucho por aprender sobre cómo optimizar los tratamientos para pacientes con cáncer de mama que reciben terapia neoadyuvante, se debe pedir a las pacientes que participen en ensayos clínicos cuando estén disponibles.

DISPARIDADES DE SALUD

Si bien las guías de práctica clínica de 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 acceso limitado a la atención médica. Las disparidades raciales y étnicas en el cuidado de la salud contribuyen significativamente a este problema en los Estados Unidos. Los pacientes con cáncer que son miembros de minorías raciales o étnicas sufren de manera desproporcionada de comorbilidades, experimentan obstáculos más importantes para recibir atención, es más probable que no tengan seguro y corren 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 mayor 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 más baja de PCR para cáncer de mama HER2 positivo y HR negativo (43 % frente a 54 %, $P = 0,001$) y para TNBC (37 % frente a 43 %, $P < 0,001$). Bagegni et al ¹¹⁶ 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 del diagnóstico y la puntuación de comorbilidad de Charlson-Deyo, predijeron el estado de no PCR. Por el contrario, O'Neil et al ¹¹⁵ 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 mestiza (OR, 0,49; IC del 95 %, 0,25 a 0,96). En una encuesta de 8 centros médicos de EE. UU., Neuner et al ¹¹⁸ 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 preocupante, Knisely et al ¹¹⁷ 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 al ¹¹⁹ investigaron asociaciones entre recurrencia a distancia, raza y 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 peor supervivencia libre de 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 previos al tratamiento de la progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama, Caudle et al ⁸⁸ encontraron que, junto con un grado nuclear alto, un estadio tumoral avanzado y una puntuación Ki-67 alta, la raza afroamericana ($p = 0,002$) predecía la EP. Ju et al ¹²⁴ 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 pCR con quimioterapia neoadyuvante. En un modelo de regresión logística múltiple binaria, la raza surgió 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 et al ¹²⁵ evaluó la SLP y la SG en mujeres blancas y afroamericanas con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Sus análisis mostraron una peor SSP a 5 años para las mujeres afroamericanas en comparación con las mujeres blancas (58 % frente a 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 la 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 frente a no hispano) y la raza (afroamericano frente a blanco) no eran predictores significativos de la tasa de PCR. Tichy et al ¹²¹ Del mismo modo, no observaron diferencias significativas en la tasa de pCR 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 OS por raza. Finalmente, en un estudio de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina y taxanos, Chavez-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 algunas pacientes, especialmente aquellas 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 los retrasos 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 mayor proporción de los costos de su tratamiento a través de deducibles y coseguros. ¹²⁹, ¹³⁰ Se ha demostrado que los costos de desembolso más altos del paciente son una barrera para iniciar y cumplir con los tratamientos recomendados contra 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 arreglos de costos compartidos. Los pacientes deben saber que diferentes productos pueden ser preferidos o cubiertos por su plan de seguro particular. Incluso con el mismo plan de seguro, el precio puede variar entre diferentes farmacias. Al hablar sobre 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, ASCO puede optar por buscar en la literatura análisis de rentabilidad 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 contemporáneos; agentes que actualmente no están disponibles ni en los Estados Unidos ni en Canadá; y/o están patrocinados por la industria. La búsqueda bibliográfica específica realizada para esta guía no identificó análisis de rentabilidad que cumplieran con los criterios de inclusión. La decisión de dar un tratamiento en el marco 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.

ABRIR COMENTARIO

El borrador de recomendaciones se publicó 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 tal como está escrito", "De acuerdo con las modificaciones sugeridas" y "No estoy de acuerdo". Ver comentarios" para cada recomendación propuesta con 41 comentarios escritos recibidos. Un total de seis (55%) de los 11 encuestados estuvo de acuerdo o estuvo de acuerdo con ligeras modificaciones a las recomendaciones y cinco (45%) de los encuestados no estuvieron de acuerdo con una o más de las recomendaciones preliminares. El punto de desacuerdo más común se refería al uso de marcadores de perfil genómico para guiar la toma de decisiones clínicas sobre 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 lenguaje o considerar revisiones importantes de las recomendaciones.

IMPLEMENTACIÓN DE LA DIRECTRIZ

Las pautas de ASCO se desarrollan para su implementación en todos los entornos de salud. Cada pauta de ASCO incluye un miembro de la Red de Implementación de Pautas de Práctica (PGIN) de ASCO en el panel. El papel adicional de este representante de PGIN en el panel de la guía es evaluar la idoneidad de las recomendaciones para la 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 brindar servicios adecuados frente a los recursos limitados. La guía Bottom Line Box fue diseñada para facilitar la implementación de las recomendaciones. Esta guía se distribuirá ampliamente a través de ASCO PGIN.

ASCO cree que los ensayos clínicos de 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.

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.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

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

© 2021 por la Sociedad Americana de Oncología Clínica

Aprobación del Comité de Guías de Práctica: **30 de julio de 2020**

Solicitudes de reimpresión: 2318 Mill Road, Suite 800, Alexandria, VA 22314; directrices@asco.org

AUTOR CORRESPONDIENTE

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

NOTA DEL EDITOR

Esta Guía de práctica clínica de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) proporciona recomendaciones, con una revisión exhaustiva y análisis 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 para pacientes en www.cancer.net, está disponible en www.asco.org/breast-cancer-guidelines.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Concepción y diseño: Todos los autores

Apoyo administrativo: Mark R. Somerfield

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

Análisis e interpretación de datos: Todos los autores

Escritura manuscrita: 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 independientes a menos que se indique lo contrario. I = Familiar Inmediato, Inst = Mi Institución. Las relaciones pueden no estar relacionadas con el tema de este manuscrito. Para obtener más información sobre la política de conflicto de intereses de ASCO, consulte www.asco.org/rwc o ascopubs.org/jco/authors/author-center.

Open Payments es una base de datos pública que contiene información reportada por 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 reparto 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 pagos abiertos: <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

Función 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

Financiación 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 morris

Financiamiento de la investigación: GRAIL

Alejandra Pérez

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

No se informaron otros posibles conflictos de intereses.

APÉNDICE

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

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)

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 comentarios perspicaces sobre esta guía.

REFERENCIAS

1. Rubens RD , Sexton S , Tong D , et al: Combinación de quimioterapia y radioterapia 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 Adyuvante Quirúrgico Nacional de Mama e Intestino B-18 . J Clin Oncol 15: 2483 - 2493 , 1997 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
3. Bear HD , Anderson S , Brown A , et al: El efecto sobre la respuesta tumoral de agregar docetaxel preoperatorio secuencial a la doxorubicina y la ciclofosfamida preoperatorias: Resultados preliminares del Protocolo B-27 del Proyecto Adyuvante Quirúrgico Nacional de Seno e Intestino . J Clin Oncol 21: 4165 - 4174 , 2003 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 Académico](#)
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 metanálisis . JAMA Oncol 2: 1477 - 1486 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
6. Rastogi P , Anderson SJ , Bear HD , et al : Quimioterapia preoperatoria: actualizaciones de los protocolos B-18 y B-27 del proyecto adyuvante quirúrgico nacional de mama e intestino . J Clin Oncol 26: 778 - 785 , 2008 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
7. Cortazar P , Zhang L , Untch M , et al: Respuesta patológica completa y beneficio clínico a largo plazo en el cáncer de mama: el 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 metanálisis 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 HER2 positivo invasivo residual . 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 (BrightTNESS): un ensayo aleatorizado de fase 3 . Lancet Oncol 19: 497 - 509 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 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 dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida en las tasas de respuesta patológica completa en el estadio II a III triple- cáncer de mama negativo: CALGB 40603 (Alianza) . J Clin Oncol 33: 13 - 21 , 2015 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
- 13 von Minckwitz G , Schneeweiss A , Loibl S , et al: Carboplatino neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano triple negativo y HER2 positivo (GeparSixto; GBG 66): un ensayo aleatorizado de fase 2 . Lancet Oncol 15: 747 - 756 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 14 Schmid P , Cortes J , Pusztai L , et al: Pembrolizumab para el cáncer de mama triple negativo temprano . 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 ensayo preoperatorio inmediato anastrozol, tamoxifeno o combinado con tamoxifeno (IMPACT) multicéntrico, doble ciego, aleatorizado . J Clin Oncol 23: 5108 - 5116 , 2005 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
- dieciséis.** 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 Scholar](#)
- 17 Masuda N , Sagara Y , Kinoshita T , et al: Anastrozol neoadyuvante versus tamoxifeno en pacientes que reciben goserelina para el cáncer de mama premenopáusico (ETAPA): 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 a la orientación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano neoadyuvante en 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 Scholar](#)
- 19 Buzdar AU , Suman VJ , Meric-Bernstam F , et al: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC-75) seguido 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): un ensayo de fase 3 controlado y aleatorizado . Lancet Oncol 14: 1317 - 1325 , 2013 [Medline](#) , [Google Scholar](#)
- 20 Baselga J , Bradbury I , Eidtmann H , et al: Lapatinib con trastuzumab para el cáncer de mama temprano positivo para HER2 (NeoALTTO): un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase 3 . Lancet 379: 633 - 640 , 2012 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 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 aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase 3 y su asociación con patología completa respuesta _ Lancet Oncol 15: 1137 - 1146 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
- 22 Gianni L , Pienkowski T , Im YH , et al: Eficacia y seguridad de pertuzumab y trastuzumab neoadyuvantes en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo temprano, inflamatorio o localmente avanzado (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 HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (NeoSphere): una fase multicéntrica, de etiqueta abierta 2 ensayos aleatorizados . Lancet Oncol 17: 791 - 800 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 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 aleatorizado con una cohorte paralela negativa para HER2 . Lancet Oncol 15: 640 - 647 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 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 positivo para HER2 (el ensayo NOAH): un

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 antraciclinas y taxanos para el cáncer de mama primario (GBG 40—GeparQuattro) . Ann Oncol 25: 81 - 89 , 2014 [Referencia cruzada](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
- 27 von Minckwitz G , Rezai M , Loibl S , et al: Capecitabine 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 Scholar](#)
- 28 van Ramshorst MS , van der Voort A , van Werkhoven ED , et al: Quimioterapia neoadyuvante con o sin antraciclinas en presencia de bloqueo dual de HER2 para el cáncer de mama positivo para HER2 (TRAIN-2): un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, ensayo fase 3 . Lancet Oncol 19: 1630 - 1640 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
- 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 positivo para HER2 (KRISTINE): un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase 3 . Lancet Oncol 19: 115 - 126 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 30 Análisis de rentabilidad 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 Académico](#)
- 31 Hurvitz SA , Martin M , Jung KH , et al: Trastuzumab emtansina y pertuzumab neoadyuvantes en el cáncer de mama positivo para el 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 Scholar](#)
- 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 . Lancet Oncol 14: 1183 - 1192 , 2013 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
- 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 (ABCSSG-24) . Ann Oncol 25: 366 - 371 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 34 Untch M , Jackisch C , Schneeweiss A , et al: Nab-paclitaxel versus paclitaxel a base de solventes 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 Académico](#)
- 35 Untch M , Jackisch C , Schneeweiss A , et al: NAB-paclitaxel mejora la supervivencia libre de enfermedad en el cáncer de mama temprano: GBG 69-GeparSepto . J Clin Oncol 37: 2226 - 2234 , 2019 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
- 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 Scholar](#)
- 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 Scholar](#)
- 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 cáncer de mama localmente avanzado: resultados a largo plazo . Oncólogo 16: 1527 - 1534 , 2011 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
- 39 Andridge R , Noone AM , Howlader N : Imputación del estado del receptor de estrógeno (RE) 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 paclitaxel-primera secuenciación, en epirubicina secuencial neoadyuvante, ciclofosfamida y paclitaxel para mujeres con cáncer de mama temprano de alto riesgo (Neo-tAnGo): An ensayo abierto de fase 3, aleatorizado factorial 2x2 . Lancet Oncol 15: 201 - 212 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
- 41 Ellis GK , Barlow WE , Gralow JR , et al: Comparación de fase III de doxorubicina estándar y ciclofosfamida versus doxorubicina semanal y ciclofosfamida oral diaria más factor estimulante de colonias de granulocitos como terapia neoadyuvante para el cáncer de

mama inflamatorio y localmente avanzado: SWOG 0012 . J Clin Oncol 29: 1014 - 1021 , 2011 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)

42. Evans TR , Yellowlees A , Foster E , et al: Ensayo aleatorizado de fase III de doxorubicina y docetaxel versus doxorubicina y ciclofosfamida como tratamiento médico primario en mujeres con cáncer de mama: estudio de un grupo de oncología cooperativa anglo-celta . J Clin Oncol 23: 2988 - 2995 , 2005 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 adyuvante o primaria: Ensayo cooperativo europeo en cáncer de mama operable . J Clin Oncol 27: 2474 - 2481 , 2009 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 el 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 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, de dosis densa y de dosis intensificada con epirubicina, paclitaxel y CMF versus una dosis estándar de epirubicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel +/- darbepoetina alfa en el cáncer de mama primario. Resultados al momento de la cirugía . Ann Oncol 22: 1988 - 1998 , 2011 [Medline](#) , [Google Académico](#)
47. Untch M , von Minckwitz G , Konecny GE , et al: Ensayo PREPARE: un ensayo aleatorizado de fase III que compara la quimioterapia preoperatoria, de dosis densa y de dosis intensificada con epirubicina, paclitaxel y CMF versus una dosis estándar de epirubicina-ciclofosfamida seguida de paclitaxel con o sin darbepoetina alfa en el cáncer de mama primario: resultado en el pronóstico . Ann Oncol 22: 1999 - 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 GeparTrio aleatorizado de fase III . J Natl Cancer Inst 100: 552 - 562 , 2008 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
49. Vriens B , Vriens IJH , Aarts MJB , et al : Mejora de la supervivencia para la quimioterapia neoadyuvante secuencial en lugar de administrada simultáneamente en el cáncer de mama no metastásico . Breast Cancer Res Treat 165: 593 - 600 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
50. Vriens BE , Aarts MJ , de Vries B , et al: Doxorubicina/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 Scholar](#)
51. Mittendorf EA , Zhang H , Barrios CH , et al: Atezolizumab neoadyuvante en combinación con nab-paclitaxel secuencial y quimioterapia basada en antraciclina versus placebo y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano (IMpassion031): ciego, ensayo de fase 3 . 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, con ganglios linfáticos positivos . Cáncer de mama Res 22: 54 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
54. Huober J , Holmes E , Baselga J , et al: Resultados de supervivencia del estudio NeoALTTO (BIG 1-06): resultados actualizados de un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de fase III neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama primario positivo para HER2 . Eur J Cancer 118: 169 - 177 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
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 (LORELEI): estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego , ensayo de fase 2 controlado con placebo . Lancet Oncol 20: 1226 - 1238 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
56. Poggio F , Bruzzone M , Ceppi M , et al: Quimioterapia neoadyuvante basada en platino en el cáncer de mama triple negativo: una revisión sistemática y 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 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 combinado de dos ensayos aleatorios . Medicamentos contra el cáncer 22: 128 - 135 , 2011 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
59. Petrelli F , Coiu 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 metanálisis . Breast Cancer Res Treat 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 diferentes fenotipos de cáncer de mama: análisis combinado de los ensayos aleatorios de quimioterapia neoadyuvante . Breast Cancer Res Treat 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 positivo para HER2 . Cancer Treat Rev 62: 9 - 17 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
62. Clavarezza M , Puntoni M , Gennari A , et al: Bloque dual con lapatinib y trastuzumab versus trastuzumab como agente único combinado con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo: un metanálisis 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 dual neoadyuvante dirigida a HER2 con lapatinib y trastuzumab mejora la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 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: Eficacia 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](#)
- sesenta y cinco.** Bria E , Carbognin L , Furlanetto J , et al: Impacto de la inhibición neoadyuvante simple o doble de HER2 y la columna vertebral de la quimioterapia sobre la respuesta patológica completa en el cáncer de mama localmente avanzado y operable: análisis de sensibilidad de ensayos aleatorizados . Cancer Treat 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 aleatoria . Breast Cancer Res Treat 135: 655 - 662 , 2012 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
67. Ding Y , Ding K , Yang H , et al: ¿La quimioterapia neoadyuvante de dosis densa tiene un valor pronóstico clínicamente significativo en el cáncer de mama?: Un metanálisis de 3724 pacientes . PLoS One 15: e0234058 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
68. Pandya JGP , Balolong-Garcia JC , Cruz-Ordinario MVB , et al: Cáncer de mama triple negativo y tratamiento sistémico basado en platino: un metanálisis y una revisión sistemática . BMC Cancer 19: 1065 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
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 Scholar](#)
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 Académico](#)
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 en el resultado de mujeres con cáncer de mama operable . J Clin Oncol 16: 2672 - 2685 , 1998 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 de Adyuvante Quirúrgico de Mama 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 secuencial seguido 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 Scholar](#)
76. Golshan M , Cirrincione CT , Sikov WM , et al: Impacto de la terapia neoadyuvante en la elegibilidad y la frecuencia de la conservación de la mama en el cáncer de mama HER2 positivo en estadio II-III: resultados quirúrgicos de CALGB 40601 (Alliance) . Breast Cancer Res Treat 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 histológicamente confirmadas? 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 de ganglio linfático centinela sola después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis de ganglio axilar comprobada por citología inicial . J Cáncer de mama 18: 22 - 28 , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
80. Morrow M , Khan AJ : Manejo locorregional después de la quimioterapia neoadyuvante . J Clin Oncol 38: 2281 - 2289 , 2020 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
81. Sheng JY , Santa-Maria CA , Mangini N , et al: Manejo del cáncer de mama durante la pandemia de COVID-19: un enfoque específico de etapa y subtipo . JCO Oncol Pract 16: 665 - 674 , 2020 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
82. Spring LM , Specht MC , Jimenez RB , et al: Caso 22-2020: 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 en mama I , Slanetz PJ , Moy L , et al: ACR Criterios de idoneidad ((R)) seguimiento de la respuesta a la terapia sistémica neoadyuvante para el cáncer de mama . J Am Coll Radiol 14: S462 - S475 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
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 asociado con la carga de cáncer residual y el subtipo de cáncer de mama . J Clin Oncol 35: 1049 - 1060 , 2017 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
87. Carey LA , Metzger R , Dees EC , et al: American Joint Committee on Cancer tumor-node-metástasis etapa después de la quimioterapia neoadyuvante y el resultado del cáncer de mama . J Natl Cancer Inst 97: 1137 - 1142 , 2005 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
88. Caudle AS , Gonzalez-Angulo AM , Hunt KK , et al: Predictores de progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama . J Clin Oncol 28: 1821 - 1828 , 2010 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: resultados a largo plazo de la quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante en el cáncer de mama temprano: metanálisis de datos de pacientes individuales de diez ensayos aleatorios . Lancet Oncol 19: 27 - 39 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
90. Sikov WM : Elección de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 negativo. Waltham, MA , Actualizado , 2020 [Google Académico](#)
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 libre de eventos después de paclitaxel semanal neoadyuvante y AC de dosis densa más/- carboplatino y/o bevacizumab en cáncer de mama triple negativo: resultados de CALGB 40603 (Alliance) . Cancer Res 76, 2016 (suplemento; resumen S2-05) [Google Scholar](#)
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 Scholar](#)
94. Nanda R , Liu MC , Yau C , et al: Pembrolizumab más terapia neoadyuvante estándar para cáncer de mama (BC) de alto riesgo: resultados de I-SPY 2 . J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; resumen 506) [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
95. Yu KD , Ye FG , He M , et al: Efecto del 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: Rol 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 la guía de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario) . J Clin Oncol 34: 2303 - 2311 , 2016 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 de edad avanzada . Cochrane Database Syst Rev 1: CD004272 , 2014 [Google Scholar](#)
99. Kaufmann M , Hortobagyi GN , Goldhirsch A , et al: Recomendaciones de un panel internacional de expertos sobre el uso del tratamiento sistémico (primario) neoadyuvante del cáncer de mama operable: una actualización . J Clin Oncol 24: 1940 - 1949 , 2006 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
100. Saleh RR , Bouganim N , Hilton J , et al: Tratamiento endocrino neoadyuvante para el cáncer de mama: ¿De la cama al banco y viceversa? Curr Oncol 21: e122 - 8 , 2014 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
101. Mohile SG , Dale W , Somerfield MR , et al: Evaluación práctica y manejo de vulnerabilidades en pacientes mayores que reciben quimioterapia: guía ASCO para oncología geriátrica . J Clin Oncol 36: 2326 - 2347 , 2018 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 enfocada en la guía de práctica clínica de ASCO . J Clin Oncol 36: 2433 - 2443 , 2018 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 metanálisis . BMC Cancer 19: 973 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
104. von Minckwitz G , Procter M , de Azambuja E , et al: Pertuzumab adyuvante y trastuzumab en el cáncer de mama positivo para HER2 temprano . N Engl J Med 377: 122 - 131 , 2017 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
105. Tolaney SM , Barry WT , Dang CT , et al: Paclitaxel adyuvante y trastuzumab para el cáncer de mama HER2 positivo con ganglios negativos . 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 el 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 Scholar](#)
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 sobre la respuesta patológica completa en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana: un análisis del ensayo en curso de fase 2 aleatorizado adaptativamente I-SPY2 . JAMA Oncol 6: 676 - 684 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
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 (CORALLEEN): un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase

2 . Lancet Oncol 21: 33 - 43 , 2020 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)

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 Académico](#)
112. Gilligan T , Coyle N , Frankel RM , et al: Comunicación paciente-clínico: Directrices de consenso de la Sociedad Estadounidense de oncología clínica . J Clin Oncol 35: 3618 - 3632 , 2017 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
113. Beaver K , Williamson S , Briggs J : Explorando las experiencias de los pacientes con 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 del 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 Scholar](#)
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 e 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 adyuvante para el cáncer de mama triple negativo: un informe de la base de datos nacional del cáncer . PLoS One 14: e0222358 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)
117. Knisely AT , Michaels AD , Mehaffey JH , et al: La raza se asocia con la finalización de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama . Cirugía 164: 195 - 200 , 2018 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
118. Neuner JM , Kong A , Blaes A , et al: La asociación del nivel socioeconómico con la recepción de quimioterapia neoadyuvante . Breast Cancer Res Treat 173: 179 - 188 , 2019 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
119. Pastoriza JM , Karagiannis GS , Lin J , et al: raza negra y recurrencia a distancia después de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante en cáncer de mama . Clin Exp Metástasis 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 tratadas 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 . Breast Cancer Res Treat 150: 667 - 674 , 2015 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
122. Killelea BK , Yang VQ , Wang SY , et al: diferencias raciales en el uso y el resultado de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama: resultados de la base de datos nacional del 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 una respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama: un análisis combinado de cuatro ensayos clínicos prospectivos de Alliance (A151426) . Breast Cancer Res Treat 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 . Breast Cancer Res Treat 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 HER2 y ganglios linfáticos positivos tratadas con quimioterapia neoadyuvante y trastuzumab en México . Mama 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/etnicidad . Cáncer 116: 4168 - 4177 , 2010 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)
128. Chavez-MacGregor M , Clarke CA , Lichtensztajn DY , et al: Retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante entre pacientes con

cáncer de mama . JAMA Oncol 2: 322 - 329 , 2016 [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Académico](#)

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 Scholar](#)
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 Scholar](#)
131. Streeter SB , Schwartzberg L , Husain N , et al: Características del plan y del paciente que afectan el abandono de las prescripciones de oncolíticos orales . J Oncol Pract 7: 465 - 51s , 2011 [Link](#) , [Google Scholar](#)
132. Dusetzina SB , Winn AN , Abel GA , et al: Costo compartido y adherencia a los inhibidores de la 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 Scholar](#)
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 Estadounidense de Oncología Clínica . J Clin Oncol 35: 96 - 112 , 2017 [Enlace](#) , [Google Scholar](#)
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 ASCO . J Clin Oncol 39:685-693, 2021 [Google Académico](#)