GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD
FIRMA DIGITAL
Firmado digitalmente por VALENCIA MARIÑAS Hugo David FAU 20440374248 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 15.05.2025 08:02:39 -05:00

Moche, 15 de Mayo del 2025

RESOLUCION DIRECTORAL N° 000223-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN

VISTO:

El Informe N° 0000261-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN, emitido por la Directora de Control del Cáncer, quien refiere aprobar por Adopción el DOCUMENTO TECNICO: MANEJO MULTIDICIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA HER2(+) Y TRIPLE NEGATIVO DEL INEN en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN Norte, es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N°826-2021-MINSA, de fecha 05 de julio del año 2021, que aprueba el documento denominado "Norma para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" numeral 6.1.4, Documento Técnico (…) es el documento normativo del Ministerio de Salud, (…), tiene como finalidad informativa u de orientación al personal de salud, y población en general, basado en conocimiento científico y técnico, validado por la experiencia sistematizada y documentada, respaldado por las normas vigentes que correspondan; contiene información sistematizada de un determinado tema en salud o administrativo, o que fija posición sobre él y que se considera necesario enfatizar o difundir, autorizándola expresamente de manera oficial;

Que, mediante Resolución Directoral N° 333-2022-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG, Aprueba la Directiva Administrativa: "Pautas para le Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte", con el objeto de establecer las pautas en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expiden en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 128-2025-J/INEN, de fecha 25 de Abril del 2025, se dispuso aprobar el DOCUMENTO TECNICO: MANEJO MULTIDICIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA HER2(+) Y TRIPLE NEGATIVO DEL INEN;

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, mediante Informe N° 041-2025-GRLL-GRSS-IREN-DPROMSALUD-NORMATIVIDAD, de fecha 06 de Mayo del 2025, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad – Dirección Ejecutiva de Control de Cáncer – IREN Norte, quien concluye y recomienda: i) La Unidad Funcional de Normatividad emite Opinión Técnica favorable al documento normativo, aprobado con Resolución Jefatural N° 128-2025-J/INEN, propuesta presentada por el Departamento de Oncología Medica, ii) Siendo un documento que contribuye a mejorar la prestación de servicios, así como mejorar la calidad y seguridad de los procedimientos realizados, corresponde tramitar su aprobación, (…);

V°B°
Firmado digitalmente por CISNEROS TIPISMANA Rocio Del Pilar FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 14.05.2025 14:47:14 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por TORRES ARMAS Eduardo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 14.05.2025 13:28:26 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por AGUILAR VASQUEZ Valeria FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 13.05.2025 13:13:29 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por OLIVA CORTEZ Martin Gerardo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 13.05.2025 13:04:45 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por PAREDES REYES Carlos Leonardo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 13.05.2025 12:13:08 -05:00

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **IBATHDW**

Que, el Departamento de Oncología Medica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, a través del Informe N° 287-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN-DONCOMEDI solicita aprobar por adopción DOCUMENTO TECNICO: MANEJO MULTIDICIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA HER2(+) Y TRIPLE NEGATIVO DEL INEN, aprobado con Resolución Jefatural N° 128-2025-J-INEN;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley N° 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 009-2018–GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 059-2024-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO. - APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, del DOCUMENTO TECNICO: MANEJO MULTIDICIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA HER2(+) Y TRIPLE NEGATIVO DEL INEN, aprobado con Resolución Jefatural N° 128-2025-J-INEN; la cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO. – **DEJAR SIN EFECTO** la Resolución Directoral N° 021-2020-GR-LL/GGR/GRS/IRENNORTE-DG,

ARTICULO TERCERO. – **ENCARGAR** al de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte**.**

ARTICULO CUARTO. - NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE, CÚMPLASE Y ARCHÍVESE

Documento firmado digitalmente por
HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS
IREN - DIRECCIÓN GENERAL DEL INSTITUTO REGIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - IREN - NORTE
GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **IBATHDW**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

N° 128 2025-J/INEN

REPÚBLICA DEL PERÚ

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Surquillo, 25 de abril de 2025

VISTOS:

El Informe N° 000189-DICON/INEN de la Dirección de Control del Cáncer; el Informe N° 000237-2025-DNCC-DICON/INEN del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos; el Memorando N° 000515-2025-OGPP/INEN de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto; el Informe N° 000072-2025-OO-OGPP/INEN de la Oficina de Organización; el Informe N° 000119-2025-DOM/INEN y los Memorandos N° 000415-2025-DOM/INEN y N° 000436-2025-DOM/INEN, del Departamento de Oncología Médica y el Informe N° 000546-2025-OAJ/INEN de la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748, se crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (en adelante, INEN), con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal, calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo, y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM y sus modificatorias;

Que, por Decreto Supremo N° 001-2007-SA, se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (en adelante, ROF - INEN), estableciendo su competencia, funciones generales y estructura orgánica, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, mediante la Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, se aprobó la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC denominada *"Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN"*. Esta Directiva tiene por finalidad establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de documentos normativos que se expidan en el INEN, con el objetivo de lograr mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación. Asimismo, tiene por objetivo estandarizar la estructura de los documentos normativos que proyectan los órganos y unidades orgánicas del INEN y establecer lineamientos para la formulación, elaboración, aprobación y actualización de dichos documentos normativos;

Que, mediante Informe N° 000119-2025-DOM/INEN y Memorandos N° 000415-2025-DOM/INEN y N° 000436-2025-DOM/INEN, el Departamento de Oncología Médica remite el anteproyecto de DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2(+) Y TRIPLE NEGATIVO, el mismo que tiene como finalidad el contribuir a la obtención de los objetivos de la neoadyuvancia y adyuvancia con el óptimo manejo multidisciplinario oportuno siguiendo los estándares internacionales del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo (TNBC) en el INEN;

Que, a través del Memorando N° 000515-2025-OGPP/INEN, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, adjunta el Informe N° 000072-2025-OO-OGPP/INEN, elaborado por la Oficina de Organización, mediante el cual emite opinión técnica favorable en el ámbito de su competencia;

Que, mediante Informe N° 000189-DICON/INEN, la Dirección de Control del Cáncer remite el Informe N° 000237-2025-DNCC-DICON/INEN, elaborado por el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, en el que brinda opinión técnica favorable en materia regulatoria respecto al anteproyecto en mención. Asimismo, se incluye el documento respectivo, con los vistos buenos de los órganos y/o unidades orgánicas proponentes, involucrados y revisores;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 635-2019-J/INEN, del 31 de diciembre de 2019, se aprobó el documento normativo denominado *"Documento Técnico Manejo Multidisciplinario Neoayuvante/Adyuvante del Cáncer de Mama HER2 (+) y Triple Negativo"*, el cual deberá ser dejado sin efecto;

Que, mediante documento de vistos, la Oficina de Asesoría Jurídica encuentra viable lo requerido en el presente caso, por lo cual se cumple con visar la Resolución Jefatural, en mérito a lo solicitado al respecto;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional; la Gerencia General; la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto; la Oficina de Organización; la Dirección de Control del Cáncer; el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos; la Dirección de Medicina; el Departamento de Oncología Médica; la Dirección de Cirugía; el Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos; la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento; el Departamento de Patología y la Oficina de Asesoría Jurídica; con las facultades conferidas en el ROF - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 016-2022-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - Dejar sin efecto la Resolución Jefatural N° 635-2019-J/INEN, que aprueba el documento normativo denominado "DOCUMENTO TECNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO".

ARTÍCULO SEGUNDO. - Aprobar el documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO", el mismo que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO.- Encargar a la Oficina de Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la Plataforma Digital Única del Estado Peruano (www.gob.pe), y en el Portal Institucional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (www.inen.sld.pe).

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.

MG. FRANCISCO E.M. BERROSPI ESPINOZA
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE CIRUGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE MAMAS Y TEJIDOS BLANDOS

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

Lima – Perú
2025

Dr. Francisco Berrospi Espinoza
Jefe Institucional

Dra. Adela Heredia Zelaya
Sub jefe Institucional

M.C. Ricardo Alberto Díaz Romero
Dirección de Control de Cáncer

M.C. Víctor Castro Oliden
Dirección de Medicina

Dra. Tatiana Vidaurre Rojas
Departamento de Oncología Médica

M.C. Carlos Luque Vásquez
Dirección de Cirugía

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos

M.C. Yura Toledo Morote
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

Dr. Luis Taxa Rojas
Departamento de Patología

Elaborado por:

- **Departamento de Oncología Médica**
  - Dra. Tatiana Vidaurre Rojas
  - M.C. Guillermo Valencia Mesías
- **Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos**
  - M.C. Jorge Dunstan Yataco
- **Departamento de Patología**
  - Dr. Luis Taxa Rojas

Revisión y validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Isabel Mónica Parra Baltazar
  - Mg. Christian Alberto Pino Melliz
- **Oficina de Organización**
  - Mg. Angel Winston Ríquez Quispe
  - Mg. Douglas Antonio Mayta Vivar

DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO	Código: DT. DNCC.INEN.001	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2025	Versión V.02

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
II. FINALIDAD 1
III. OBJETIVOS 2
3.1 OBJETIVO GENERAL 2
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 2
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
V. BASE LEGAL 2
VI. CONTENIDO 3
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 3
6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR 7
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10 7
6.4 METODOLOGÍA 8
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 12
6.5.1 DEFINICIÓN 12
6.5.2 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA 13
6.5.3 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA 13
6.5.4 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE 13
6.5.5 RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO (Anexo 6) 15
6.5.6 PLAN DE TRABAJO 19
6.5.7 CÁNCER DE MAMA HER2 (+) 21
6.5.8 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO 23
6.5.9 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 24
6.5.10 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA 25
6.5.11 ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA (Anexo 10) 25
6.5.12 ADYUVANCIA EXTENDIDA 26
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 27
6.6.1 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA HER2 (+) 27
6.6.2 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO 36
6.6.3 PLATAFORMAS GENÓMICAS Y SCORES 39
6.6.4 TIEMPO QUIRÚRGICO POSTERIOR A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE 42
6.6.5 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA POST NEOADYUVANCIA. 43
6.6.6 MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA 45
6.6.7 BIOMARCADORES EN NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA 49
6.6.8 AVANCES DE TERAPIA DIRIGIDA EN NEOADYUVANCIA/ ADYUVANCIA PARA ENFERMEDAD HER2 (+) y TNBC 50

VII. RESPONSABILIDADES 53

VIII. ANEXOS 53

ANEXO 1 55

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS 55

ANEXO 2 58

INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO 58

ANEXO 3 60

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA – OMS 5TA EDICION 2019 60

ANEXO 4 61

SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA 61

ANEXO 5 62

ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN. 62

ANEXO 6 73

ANEXO 6A: ALGORITMO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE HER2 (+) 73

ANEXO 6B: ALGORITMO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE TRIPLE NEGATIVO 74

ANEXO 7 75

REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA HER2 (+) 75

ANEXO 8 78

REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA HER2 NEGATIVO 78

ANEXO 9 81

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 81

ANEXO 10 82

REGÍMENES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE - ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA 82

ANEXO 11 84

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA ADYUVANCIA EXTENDIDA 84

ANEXO 12 85

COMPARACIÓN DE pCR, RCB Y yAJCC 85

ANEXO 13 86

SEGUIMIENTO 86

ANEXO 14 88

FORMATO DE PROTOCOLO ANATOMOPATOLÓGICO DE MAMA – CARCINOMA DE MAMA CON NEODYUVANCIA 88

IX. BIBLIOGRAFÍA 90

DOCUMENTO TÉCNICO: **MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**	Código: **DT. DNCC.INEN.001**	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación 2025	Versión V.02

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna de mayor incidencia y mayor mortalidad por cáncer en mujeres. American Cancer Society calcula que aprox. 313,510 pacientes americanos serán diagnosticados de cáncer de mama invasivo y 42,780 morirán por la enfermedad en el año 2024 (1). GLOBOCAN 2022 en Perú estimó la incidencia de 7797 nuevos casos (segundo lugar, ambos sexos) con 1951 muertes (séptimo lugar) (2). En Perú, según el último Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2013-2015) recientemente publicado, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en mujeres. Se estimó una incidencia de 7068 nuevos casos (de ellos 31 varones), con una tasa de incidencia de 43.15 por 100,000, y 2135 muertes (tasa de mortalidad: 12.7) (3). El cáncer de mama es un grave problema de salud pública, tal como lo demuestra la normativa sectorial que enfoca el manejo esta neoplasia como una prioridad nacional.

En el INEN entre los años 2000-2021, según datos epidemiológicos se tiene una incidencia de 27,171 nuevos casos, siendo el segundo cáncer con mayor incidencia en nuestro país (detrás de cáncer de cérvix). En los países occidentales, la mortalidad se ha reducido en los últimos años, debido a la mejoría del tratamiento y detección temprana. Sin embargo, el cáncer de mama continúa liderando la mortalidad relacionada con el cáncer en las mujeres alrededor del mundo (4).

Esta enfermedad se puede dividir en cuatro subtipos principales: cáncer de mama luminal A, luminal B, HER2 (+) y triple negativo, siendo factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama (5). Dentro de los subtipos, el cáncer de mama HER2 (+) corresponde el 15-20% de todos los casos, y el cáncer de mama triple negativo (TNBC) ocupa un 10-20% del total de casos, siendo ambos tumores considerados de alto riesgo por su naturaleza agresiva y mayor riesgo de recurrencia local y a distancia. Durante los últimos 20 años, el tratamiento ha evolucionado notablemente con el desarrollo de terapias citotóxicas y terapia dirigida a subtipos específicos (6).

La elección del tratamiento depende del estadiaje, el tipo histológico, e inmunofenotipo, siendo la cirugía la terapia de elección en los estadíos tempranos y la terapia combinada con cirugía, quimioterapia y radioterapia para la enfermedad temprana y localmente avanzada (7).

El tratamiento sistémico neoadyuvante consiste en la administración de quimioterapia, terapia biológica y/o terapia hormonal preoperatoria con el objetivo de mejorar los resultados clínicos a partir de la cirugía y los resultados locales convertirlos en operables y/o facilitar las condiciones clínicas para realizar una cirugía conservadora de la mama (cirugía menos radical), además de determinar sensibilidad del tumor a la terapia sistémica (8).

El tratamiento adyuvante consiste en la administración de fármacos tras una intervención quirúrgica para eliminar o disminuir las células cancerígenas a nivel microscópica. El objetivo del tratamiento es disminuir las probabilidades de recaída o muerte (9).

La respuesta patológica completa (pCR) es un factor surrogado importante de buen pronóstico (menor riesgo de recurrencia, incremento de sobrevida libre de eventos). De acuerdo a las modalidades de tratamiento, se puede incrementar la pCR. Es por ello que la recomendación en los cánceres de mama de alto riesgo (HER2 y triple negativo) es el inicio de neoadyuvancia previo a la cirugía (9).

II. FINALIDAD

Contribuir a la obtención de los objetivos de la neoadyuvancia y adyuvancia con el óptimo manejo multidisciplinario oportuno siguiendo los estándares internacionales del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo (TNBC) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo multidisciplinario neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo (TNBC) del INEN.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Establecer las directrices para el plan de trabajo inicial del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

3.2.2 Establecer las directrices para el uso de tratamiento médico oncológico del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

3.2.3 Establecer las directrices para el uso de terapia dirigida del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

3.2.4 Establecer las directrices para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

3.2.5 Establecer una valoración de la respuesta patológica post tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico son de cumplimiento obligatorio para el personal asistencial que labora en el Departamento de Oncología Médica, Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos y en el Departamento de Patología del INEN.

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud, y sus modificatorias
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud, y sus modificatorias.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y sus modificatorias.
- Ley N° 30545, Ley que deroga el Decreto Legislativo 1305 y restituye al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas la condición de Organismo Público Ejecutor.
- Ley N° 31041, Ley de urgencia médica para la detección oportuna y atención integral del cáncer del niño y del adolescente.
- Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, y sus modificatorias.
- Ley N° 31561, Ley de Prevención del Cáncer en las mujeres y del fortalecimiento de la atención especializada oncológica.
- Decreto Legislativo Nº 1565, Decreto Legislativo que aprueba la Ley General de mejora de la Calidad Regulatoria.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.

- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que calificó al INEN como Órgano Público Ejecutor, y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud, y modificatorias.
- Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud, y su modificatoria.
- Decreto Supremo N° 004-2022-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, y sus incorporaciones y modificatoria.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales", y su modificatoria.
- Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID, "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios-SISMED", y sus modificatorias.
- Resolución Ministerial N° 1003-2020/MINSA, que aprueba el Plan Nacional de Cuidados Integrales del Cáncer (2020-2024).
- Resolución Ministerial N° 220-2021/MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Plan de Implementación del Modelo de Cuidado Integral de Salud por Curso de Vida para la Persona, Familia y Comunidad (MCI).
- Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, que aprueba Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud.
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".
- Resolución Jefatural N° 166-2021-J/INEN, que aprobó el Documento Técnico: "Tratamiento Multidisciplinario del cáncer de mama metastásico".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

AC	Adriamicina-Ciclofosfamida
ADC	Conjugado anticuerpo-fármaco
AJCC	American Joint Commission of Cancer
BGC	Biopsia de ganglio centinela
CC	Cirugía conservadora
CCA	Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network
CCO	Cancer Care Ontario
CHF (ICC)	Insuficiencia cardiaca congestiva
DDFS	Sobrevida libre de enfermedad a distancia

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DFS	Sobrevida libre de enfermedad
DRA	Disección radical de axila
dd	Dosis densa
DT	Documento Técnico
EBC	Early-breast cancer
EC	Estadío clínico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
FDA	United States Food and Drug Administration
FISH	Hibridación fluorescente in situ
G-CSF	Factor estimulante de colonias
GEICAM	Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama
GPC	Guía de Práctica Clínica
gBRCAm	Mutación BRCA de línea germinal
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
iDFS	Sobrevida libre de enfermedad invasiva
IHC	Inmunohistoquímica
iPARP	poliadenosina difosfato-ribosa polimerasa
IPRESS	Institución Prestadora de Servicios de Salud
ISH	Hibridación in situ
Ki67	Antigen ki67 (nuclear protein)
LVEF (FEVI)	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
MRI	Resonancia magnética nuclear
NAT	Tratamiento neoadyuvante
N+	Ganglio (nodo) positivo

N-	Ganglio (nodo) negativo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
ORR (TRO)	Tasa de respuesta objetiva
OS	Sobrevida global
pCR	Respuesta patológica completa
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Sobrevida libre de progresión
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
QNA (PST)	Quimioterapia neoadyuvante
QT	Quimioterapia
RCB	Residual Cancer Burden
RD	Enfermedad residual
RH	Receptores hormonales
RT	Radioterapia
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SOLTI	Grupo académico de investigación clínica en cáncer de mama y otros tumores.
TC	Docetaxel-Ciclofosfamida
T-DM1	Ado-Trastuzumab emtansina
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TH	Paclitaxel-Trastuzumab
THP	Paclitaxel-Trastuzumab - Pertuzumab
TILs	Linfocitos infiltrantes del tumor (Tumor-Infiltrating Lymphocytes)
TNBC	Cáncer de mama triple negativo
TNM	Tumor, Node, Metastases

UPSS	Unidad Productora de Servicios de Salud
WHO	Organización Mundial de la Salud

6.1.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Amplificación del HER2*****	Validado por una prueba de hibridación in situ (ISH): • Grupo 1: Ratio HER2/CEP17 ratio ≥2.0 y número de copias promedio HER2 ≥4.0 signals/cell • Grupo 2: Ratio HER2/CEP17 ratio ≥2.0 y número de copias promedio HER2 <4.0 signals/cell y IHC 3+ • Grupo 3: Ratio HER2/CEP17 ratio <2.0 y número de copias promedio HER2 ≥6.0 signals/cell y IHC 2+ o 3+ Grupo 4: Ratio HER2/CEP17 ratio <2.0 y número de copias promedio HER2 ≥4.0 y <6 signals/cell y IHC 3+
HER2 low******	Definido como HER2 1+ o HER2 2+ por inmunohistoquímica (IHC) y sin amplificación génica en las pruebas de hibridación in situ (ISH). Cerca del 55-60% de las pacientes con cáncer de mama se diagnostican como HER2 low.
Respuesta patológica completa (pCR)****	Solo puede ser determinada por histopatología, se define como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos (ypT0N0 o ypTisN0). La presencia de cáncer in situ luego de tratamiento en la ausencia de enfermedad invasiva residual constituye una pCR.
Sobrevida libre de progresión (PFS)*	Período de tiempo desde la randomización (o administración de primer fármaco) hasta uno de los siguientes eventos: • Progresión radiológica confirmada (ejm.: fecha de imagen) de la enfermedad avanzada. • Muerte por cualquier causa.
Sobrevida global (OS)*	Periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
Sobrevida libre de enfermedad (DFS, RFS)*	Periodo de tiempo después de que finaliza el tratamiento primario para un cáncer en estadío temprano en el que el paciente sobrevive sin ningún signo o síntoma debido al cáncer. En un ensayo clínico, la medición de la DFS es una forma de evaluar respuesta un nuevo tratamiento.
Sobrevida libre de eventos (EFS)*	Tiempo desde la randomización a alguno de los siguientes eventos: progresión de enfermedad que impide la cirugía, recurrencia local o a distancia, segunda neoplasia maligna o muerte por cualquier causa.

Sobrevida libre de enfermedad invasiva (iDFS)**	Tiempo desde la randomización hasta la fecha de la primera ocurrencia de los siguientes eventos: recurrencia de cáncer de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa.
Sobrevida libre de enfermedad a distancia (DDFS)***	Definida como la evidencia documentada de primera recidiva a distancia de cáncer de mama, o muerte por cualquier causa.
Sobreexpresión del HER2*****	Resultado de inmunohistoquímica (IHC) 3+. Si el resultado es 2+ (equívoco), se debe realizar recuento con ISH (hibridación in situ) según el test HER2/neu.
Tasa de respuesta objetiva (ORR)*	Porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después de un tratamiento. Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento. Es la suma de respuesta completa (CR) y respuesta parcial (PR).

*NCI Dictionary of Cancer Terms from NIH (National Cancer Institute). 2019
*Efficacy endpoints in Oncology. PhUSE 2013.
**Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. KATHERINE trial. N Engl J Med 2019; 380:617-628.
*** Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1-* or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384:2394-2405.
****FDA. Pathological Complete Response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval. 2014.
*****Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. 2018.
****** Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38:1951-1962.

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento multidisciplinario neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

CÁNCER DE MAMA	
CÓDIGO CIE-10	NOMBRES DE NEOPLASIAS
C50	Neoplasias malignas de mama
C50.0	Neoplasia maligna de pezón y areola

C50.1	Neoplasia maligna de porción central de mama
C50.2	Neoplasia maligna de cuadrante superior interno de mama
C50.3	Neoplasia maligna de cuadrante inferior interno de mama
C50.4	Neoplasia maligna de cuadrante superior externo de mama
C50.5	Neoplasia maligna de cuadrante inferior externo de mama
C50.6	Neoplasia maligna de cola axilar de mama
C50.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de mama
C50.9	Neoplasia maligna de localización no especificada de mama

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- Las directrices del tratamiento médico citotóxico y terapia dirigida, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales GPC internacionales National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (10), European Society for Medical Oncology (ESMO) (11), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(12), Cancer Care Ontario (CCO), Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA) y Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) guidelines (13). A nivel local, se toma como referencia la GPC cáncer de mama aprobada mediante Resolución Jefatural N° 650-2013-J/INEN y la versión previa de este DT aprobado mediante Resolución Jefatural N° 635-2019-J/INEN.
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada **(Anexo 1).**
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N° 1). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN),** según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

- La European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (Tabla N° 2). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(I, ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO.

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

- La National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(2024, NICE)**, según corresponda. Última actualización publicada en enero 2024.
- El Cancer Care Ontario (CCO) ha elaborado GPC, según el proceso metodológico del Programa en Atención Basada en Evidencia (PEBC, siglas en inglés)(Tabla N° 3). Se incluye la GPC "The role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer" (2011), "The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer" (2011), "Diagnostic Imaging in Breast Cancer" (2012), "Baseline Staging Test in Primary Breast Cancer" (2011), "The Utility of PET/CT in Breast Cancer (Stages II-IV): An Evidence Summary" (2014). Se realiza una descripción narrativa de las recomendaciones y la evidencia que sustenta la recomendación. Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Alta, CCO)** respectivamente.

Tabla N° 3: Jerarquización de la evidencia de CCO.

FUERZA DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de los beneficios y daños) y que es muy poco probable que una mayor investigación cambie la magnitud o dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza intermedia de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o dirección de este efecto neto.
Insuficiente	La evidencia es suficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.

- La Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA), asigna el nivel de evidencia de acuerdo con los criterios de jerarquía de evidencias del NHMRC (Tabla N° 4). Se revisa la GPC "The pathology reporting of breast cancer" (2008) con mención del nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: (I, CCA), según corresponda.

Tabla N° 4: Jerarquización de la evidencia CCA.

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Una revisión sistemática de los estudios nivel II.
II	Un ensayo controlado aleatorizado.
III 1	Un ensayo controlado pseudo aleatorizado (es decir, asignación alternativa o algún otro método).
III 2	Un estudio comparativo con controles concurrentes: Ensayo experimental no aleatorizado. Estudio de cohorte. Estudio de casos y controles. Series de tiempo interrumpidas con un grupo de control.
III 3	Un estudio comparativo sin controles concurrentes: Estudio de control histórico. Dos o más estudios con un solo brazo. Series temporales interrumpidas sin un grupo de control paralelo.

IV	Serie de casos con resultados posteriores a la prueba o pre-prueba / post-prueba.
Adaptado de Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Niveles de evidencia y grados del NHMRC para recomendaciones. Canberra: NHMRC; 2009.	

- La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha elaborado 1 GPC para cáncer de mama temprano. Se midió la calidad y fuerza de la evidencia. Se mencionará de la siguiente manera: **(I, A, SEOM)**, según corresponda.

Tabla N° 4: Jerarquización de la evidencia de SEOM

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de un ≥ 1 ensayo randomizado.
II	Evidencia de ≥ 1 ensayo no randomizado, desde casos controles (> 1 centro); múltiples series de casos o experimentos no controlados.
III	Evidencia de opiniones de expertos, autoridades, basados en la experiencia clínica, estudios descriptivos, o comités o reportes de expertos.
FUERZA DE RECOMENDACIÓN (GRADO)	**DEFINICIÓN**
A	Buena evidencia que soporta una recomendación de uso.
B	Moderada evidencia que soporta una recomendación de uso.
C	Pobre evidencia que soporta una recomendación.
D	Moderada evidencia que soporta una recomendación en contra de su uso.
E	Buena evidencia que soporta una recomendación en contra de su uso

- Con respecto a las directrices del tratamiento médico oncológico:
  - El presente Documento Técnico "Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de Mama HER2 (+) y Triple Negativo", contiene medicamentos oncológicos que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA, por ejemplo, y cumplen con las demás disposiciones normativas vigentes.
  - La prescripción de productos farmacéuticos se rige según el PNUME.
  - La prescripción de medicamentos oncológicos no consideradas en el PNUME, se realiza previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (https://www.gob.pe/inen), tomado en consideración el **Anexo 2** del presente.
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera).
- La utilización de medicamentos oncológicos no considerados en el PNUME, se realizarán conforme lo dispuesto en Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, aprobado con Decreto Supremo Nº 004-2022-SA, su incorporación y modificatoria, así como en la normativa aplicable vigente.
- Se priorizará la aprobación de drogas oncológicas que cuenten con registro sanitario por DIGEMID.

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del Documento Técnico se realiza con una frecuencia de cada 3 años contados a partir de la fecha aprobación mediante acto resolutivo.
- La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
  - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
  - Indicaciones consideradas en el presente Documento Técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- La decisión del tratamiento médico oncológico y quirúrgico está basada en el juicio clínico del médico especialista en medicina oncológica y de cirugía oncológica de mamas y tejidos blandos, respectivamente. Este Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico, sino de complementarlo y de estandarizar las prestaciones de salud que brindan los especialistas involucrados.
- La elección del tratamiento neoadyuvante/adyuvante se realiza valorando el estadio clínico, diagnóstico histológico, inmunofenotipo y condición clínica del paciente.
- El diagnóstico histológico es realizado por el médico especialista en anatomía patológica, según corresponda, antes de iniciar tratamiento. De contar con el estudio histopatológico de otra institución, se procede a su revisión correspondiente. De no contar con material histológico suficiente, se solicita nueva biopsia core.
- Las histologías que conforman el cáncer de mama están basadas en la clasificación internacional de tumores de mama de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (14).
- El diagnóstico de amplificación del HER2 por FISH, PD-L1 entre otras pruebas, así como la asesoría genética está a cargo del médico especialista en genética médica de la Unidad Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se acepta estudios de IPRESS pertenecientes al MINSA y/o externos previa evaluación por el equipo multidisciplinario.

6.5.1 DEFINICIÓN

El cáncer de mama comprende un grupo heterogéneo de neoplasias que se inician en la unidad ductolobular de la mama. Las células del cáncer de mama

pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adherirse a los tejidos, formando metástasis(15).

6.5.2 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

6.5.2.1 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA:

Histopatológicamente, el cáncer de mama se subclasifica en los siguientes grupos **(Anexo 3):**

- Carcinoma infiltrante sin tipo especial (NOS)
- Carcinoma microinvasivo
- Carcinoma lobulillar infiltrante
- Carcinoma infiltrante tipo tubular
- Carcinoma infiltrante tipo cribiforme
- Carcinoma infiltrante tipo mucinoso
- Carcinoma infiltrante tipo micropapilar
- Carcinoma con diferenciación apocrina
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma neuroendocrino

6.5.2.2 SUBTIPOS DEL CÁNCER DE MAMA:

Los subtipos del cáncer de mama son: luminal A, luminal B, HER2 (+) y triple negativo (15) **(Anexo 4).**

6.5.3 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA

La agrupación por estadíos se realiza basados en la clasificación propuesta por la AJCC versión 8(16) **(Anexo 5).**

6.5.4 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Estudios randomizados de quimioterapia demuestran similares resultados para los pacientes que reciben el mismo tratamiento preoperatorio comparado con postoperatorio (10)(11)(17)(18).	**2A, NCCN IIA, ESMO**
2	La terapia neoadyuvante permite la conversión de tumores quirúrgicamente inoperables en tumores operables. Además, puede incrementar la tasa de conservación de la mama, minimizar la extensión de cirugía axilar, y permite la oportunidad de determinar la respuesta clínica y patológica al tratamiento sistémico (10)(17)(19). Se recomienda el inicio tan pronto el diagnóstico y estadiaje sea completado (idealmente dentro de 2-4 semanas). La terapia endocrina debe ser usada en todos los pacientes con co-expresión hormonal a menos que esté contraindicado.	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO**
3	La terapia adyuvante permite eliminar o disminuir la micrometástasis, con posibilidad de disminuir la recaída o incrementar la sobrevida (10)(17)(19). Debe ser iniciada sin retraso (idealmente dentro de las 4-6 semanas), se tiene data de disminución de	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO**

	eficacia cuanto es administrada > 12 semanas luego de la cirugía.	
4	Respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia neoadyuvante está asociada con una mayor sobrevida libre de enfermedad (17)(20)(21).	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE**
5	En general, los regímenes recomendados en el set adyuvante pueden ser considerados en el set neoadyuvante (10)(16)(21).	**2A, NCCN IA, ESMO**
6	La duración del tratamiento anti-HER2 neo/adyuvante (con QT concurrente) se contabiliza desde la primera dosis del fármaco hasta completar 1 año o 52 semanas de tratamiento, comenzado antes o después de la cirugía (24). Puede ser combinada con RT o terapia endocrina (si está indicado).	**1, NCCN IA, ESMO 2018, NICE IA, SEOM**
7	El uso de bloqueo dual con Trastuzumab/Pertuzumab es la opción preferida en pacientes con EC II-III (T >2 cm o N+)(32). El bloqueo dual con pertuzumab + trastuzumab (vs. trastuzumab solo) incrementa la pCR.	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO**
8	Los pacientes que presentan progresión/recurrencia de enfermedad durante tratamiento neoadyuvante/ adyuvante deben tener evaluación con junta médica multidisciplinaria para decidir conducta terapéutica(22).	**2A, NCCN VA, ESMO**
9	El tratamiento en los pacientes adultos mayores debe ser adaptados a la edad biológica (no cronológica), con la consideración de regímenes menos agresivos en pacientes frágiles. En pacientes en buenas condiciones (fit) para la QT estándar, se puede usar regímenes en combinación. • Se recomienda una evaluación geriátrica antes de la decisión terapéutica **(IIA, ESMO).**	**IIB, ESMO**
10	En pacientes varones con cáncer de mama, las mismas recomendaciones de tratamiento como: QT, terapia endocrina, terapia anti-HER2, inmunoterapia, terapias dirigidas (como inhibidores de ciclinas e iPARP) son similares a las de sexo femenino.	**IVA, ESMO**
11	Posterior a la cirugía (conservadora, mastectomía), de acuerdo con las características del tumor y los tratamientos potenciales, se debe incluir el uso de radioterapia y otras terapias adyuvantes.	**2024, NICE**

6.5.5 RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO (Anexo 6)

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
RECOMENDACIONES GENERALES PARA NEOADYUVANCIA		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) ≥ cT2 y/o cN1, se recomienda tratamiento anti-HER2 neoadyuvante(10)(11)(17)(32). • Se puede considerar neoadyuvancia para tumores cT1cN0.	**2A, NCCN IB, ESMO 2018, NICE Alta, CCO**
2	Pacientes con tumores HER2 (+) deben ser tratados con quimioterapia neoadyuvante incorporando terapia anti-HER2 por al menos 9 semanas en tumores T2 o mayores, N1+(17)(23).	**2A, NCCN IA, ESMO**
3	La respuesta tumoral debe ser evaluada en cada consulta de control. El tratamiento planificado tendrá una duración entre 18-24 semanas previas a la cirugía, esta duración podrá variar de acuerdo a la tolerancia del paciente (22).	**2A, NCCN IA, ESMO**
4	La terapia anti-HER2 (con QT concurrente inicial) debe ser administrada por 12 meses, cubriendo las fases neoadyuvante y/o adyuvante del tratamiento. • La administración puede ser combinada (si está indicado) con RT y terapia endocrina **(IA, ESMO).** En casos seleccionados de bajo riesgo, 6 meses de terapia anti-HER2 parece ser no inferior. • Se recomienda monitoreo regular de la función cardiaca (antes, durante y posterior a la terapia) con la opción de evaluación adicional antes del inicio de cualquier QT **(IIB, ESMO).**	**IA, ESMO**
5	Para pacientes HER2 (+) con estadio clínico II-III (ejm: T ≥ 2 cm o N+), la QT sistémica neoadyuvante con terapia anti-HER2 que contiene pertuzumab + trastuzumab es la opción preferida.	**2A, NCCN IA, ESMO**
6	El bloqueo dual neoadyuvante con pertuzumab + trastuzumab (vs. trastuzumab solo) combinado con QT alcanza unas mayores tasas de pCR.	**1, NCCN IA, ESMO**
7	Respecto a la QT, un régimen de antraciclinas y taxanos o carboplatino-taxano es recomendado, independientemente de su uso neoadyuvante o adyuvante.	**1, NCCN IA, ESMO**

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
RECOMENDACIONES GENERALES PARA ADYUVANCIA		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes EC I (T1a.bN0), se recomienda iniciar con tratamiento quirúrgico, seguido de la administración de 12 semanas de paclitaxel y 1 año de trastuzumab si el estadío clínico es confirmado por patología (12)(17).	**IIIB, ESMO 2018, NICE**
2	Administrar trastuzumab adyuvante a pacientes con cáncer de mama HER2 operados ≥T1c, en intervalo de 3 semanas durante 1 año en combinación con cirugía, quimioterapia, terapia endocrina y radioterapia, según corresponda. En el estudio Aphinity, con una mediana de seguimiento de 8.4 años, la adición de pertuzumab mostró un beneficio significativo en la iDFS en la cohorte N+, independientemente del status del receptor hormonal.	**2A, NCCN 2023, NICE IIB, SEOM**
3	El tratamiento adyuvante debe ser iniciado sin retraso; la data muestra una disminución significativa de eficacia cuando es administrado >12 semanas luego de la cirugía(22).	**IA, ESMO**
4	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) >1 cm se recomienda quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2, independientemente del status ganglionar (10).	**I, NCCN IA, SEOM**
5	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) 0.6-1 cm y pN0 o pN1mi (≤2 mm metástasis ganglio axilar) se recomienda quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2(10).	**2A, NCCN IIB, SEOM**
6	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) operadas con tumor ≤0.5 cm y pN0 se puede considerar quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2(10).	**2B, NCCN**
7	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) ≤0.5 cm y pN1mi se puede considerar quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2(10).	**2A, NCCN**
8	Las pacientes con cáncer de mama HER2(+) N- o N+ y receptores hormonales positivos (RH+) deben recibir terapia endocrina adyuvante al finalizar quimioterapia(10).	**1, NCCN IA, ESMO**
9	Para pacientes con EC II-III tratadas con cirugía inicial, se recomienda la QT adyuvante combinada con 1 año de terapia anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab). • Categoría 1 para N+ • Categoría 2A para pT ≥ 2 cm	**2A, NCCN IA, ESMO**

10	En pacientes con N+, la adición del pertuzumab al trastuzumab se recomienda en el escenario adyuvante independiente del status del receptor hormonal En pacientes con pN+ (> 1 metástasis ipsilateral > 2 mm) se recomienda QT adyuvante + trastuzumab o QT adyuvante + trastuzumab + pertuzumab (preferido).	**1, NCCN IA, ESMO**
11	En pacientes con enfermedad residual (no pCR luego de terapia neoadyuvante con QT + terapia anti-HER2) se recomienda el uso de T-DM1 hasta por 14 ciclos. Nota: si RH (+), añadir terapia endocrina.	**1, NCCN IA, ESMO**
12	En pacientes que alcanzaron pCR con la terapia neoadyuvante: • Si cN0 al diagnóstico inicial: completar 1 año de trastuzumab. • Si cN+ o pN+ al diagnóstico inicial: completar 1 año de pertuzumab + trastuzumab **(IIB, SEOM).** Nota: Si RH (+), añadir terapia endocrina.	**1, NCCN IA, ESMO**

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO		
RECOMENDACIONES GENERALES PARA NEOADYUVANCIA		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con cáncer de mama triple negativo cT1c-4 N0, o cualquier N+ se recomienda tratamiento neoadyuvante(10)(11)(17). • La combinación de antraciclinas y taxanos es el tratamiento de elección, preferiblemente en dosis densas. • La adición de carboplatino ha permanecido por largo tiempo como un tema controversial, Recientemente, los resultados del estudio Brightness confirma un incremento de la pCR con la adición de carboplatino, incluyendo gBRCAm 1/2 **(IB, SEOM)**.	**2A, NCCN IA, ESMO 2023, NICE IA, SEOM**
2	Los pacientes triple negativo cT2-4N0 o cualquier N+ (estadio II y III) deben ser tratados con QT neoadyuvante + pembrolizumab a menos que presenten factores de riesgo asociados a toxicidad inmune.	**2A, NCCN IA, ESMO IB, SEOM**
3	La QT debe ser administrada por 12-24 semanas (4-8 ciclos) dependiendo del estadío de la enfermedad, el tipo de régimen seleccionado e independientemente si la inmunoterapia es añadida.	**IA, ESMO**
4	Pembrolizumab debe ser administrado cada 3 semanas durante el tratamiento neoadyuvante y por 9 ciclos durante el tratamiento adyuvante, independientemente de la pCR.	**1, NCCN IA, ESMO IB, SEOM**

5	Los pacientes que reciben pembrolizumab deben ser monitorizados de forma cercana por el riesgo de eventos inmunorelacionados durante el tratamiento.	**VA, ESMO**
6	La inmunoterapia no debe ser administrada en monodroga en el escenario adyuvante sin haber recibido tratamiento previo con inmunoterapia neoadyuvante.	**2A, NCCN VD, ESMO**
7	Los tumores TNBC deben ser tratados con QT con o sin inmunoterapia (pembrolizumab) excepto aquellos con N- o subtipos histológicos especiales como el secretor o carcinoma adenoide quístico, o tumores de muy bajo riesgo (pT1apN0).	**IIB, ESMO**
8	Se debe considerar el uso de dosis densas de quimioterapia con factor estimulante de colonias (G-CSF) por su beneficio sobre los regímenes sin dosis densa.	**IA, ESMO IA, SEOM**
9	Los tumores HER2 (-) con RH 1%-9% (estrógeno y/o progesterona) son un grupo heterogéneo, algunos de ellos con un comportamiento biológico similar a los TNBC. Se deben ajustar las estrategias terapéuticas por la mayor probabilidad de respuesta a la QT y menor eficacia de la terapia endocrina comparado con los tumores clásicos RH (+).	**IIB, ESMO**

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO		
RECOMENDACIONES GENERALES PARA ADYUVANCIA		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes T1N0, se recomienda iniciar con tratamiento quirúrgico(12)(17).	**2018, NICE**
2	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pT1c-pT3 (> 1 cm), se recomienda quimioterapia adyuvante que incluya antraciclina y taxano (10). • Si pT1a (≤ 0.5 cm) y pN0: no terapia sistémica adyuvante **(2A, NCCN)** • Si pT1a (≤ 0.5 cm) y pN1mi: considerar quimioterapia adyuvante **(2A, NCCN)**	**1, NCCN IB, SEOM**
3	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pT 0.6-1 cm y pN0 o pN1mi (≤2 mm metástasis ganglio axilar), se puede considerar terapia adyuvante, discutiendo los potenciales beneficios y riesgos en este grupo pronóstico (10).	**2A, NCCN IIIB, SEOM**
4	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pT ≤ 0.5 cm y pN0 no se recomienda quimioterapia adyuvante(10).	**2A, NCCN**
5	En pacientes con cáncer de mama triple negativo T ≤ 0.5 cm y pN1mi (≤2 mm metástasis ganglio axilar) se puede considerar quimioterapia adyuvante(10).	**2A, NCCN**

6	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pN+ (1 o más metástasis ipsilateral >2 mm) se recomienda quimioterapia adyuvante(10).	**1, NCCN**
7	En los pacientes con enfermedad residual que no reciben inmunoterapia, se recomienda capecitabina adyuvante por 6-8 ciclos. • La combinación de olaparib y capecitabina en pacientes con gBRCAm no debe ser usada **(VC, ESMO).** • La combinación de inmunoterapia y capecitabina puede considerarse de forma individual **(VC, ESMO)**.	**2A, NCCN IA, ESMO IB, SEOM**
8	En pacientes con cáncer de mama HER2 negativo de alto riesgo (no pCR o estadío patológico II-III) con gBRCAm 1/2 variante patogénica, se recomienda 1 año de olaparib adyuvante. La combinación de inmunoterapia y olaparib puede considerarse de forma individual **(VC, ESMO).**	**1, NCCN IA, ESMO IA, SEOM**

6.5.6 PLAN DE TRABAJO

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Antecedentes y examen físico, incluyendo estado menopáusico(10)(11).	**2A, NCCN VA, ESMO 2018, NICE**
2	Mamografía bilateral y ecografía de mamas y axilas. Resonancia magnética de mamas (opcional) con especial consideración en tumores ocultos mamográficamente, mamas densas(25).	**2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta, CCO IA, SEOM**
3	La resonancia magnética (MRI) es opcional y debe ser considerada en casos de: ganglios axilares positivos, cáncer de mama de primario oculto, enfermedad de Paget del pazón, carcinoma lobulillar, multifocalidad, lesiones multicéntricas, e implantes mamarios. La MRI es también recomendada en el tratamiento pre y post neoadyuvante para definir la extensión de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento **(IIIA, SEOM).**	**2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta, CCO IB, SEOM**
4	Patología (biopsia core de la mama) o revisión de patología(26).	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE I, CCA IA, SEOM**
5	Estudio de la axila con examen clínico, ecografía u otras imágenes y biopsia de ganglio sospechoso (por aspiración o biopsia core) (10)(11)(12).	**2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE IIA, SEOM**
6	Determinación de inmunofenotipo: status receptor hormonal (receptor estrógeno, receptor de progesterona), status HER2, ki67. Los tumores deben	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE**

	ser agrupados en subtipos intrínsecos, definidos por la histología e IHC(27).	**I, CCA**
7	En la interpretación del status HER2 con IHQ (sobreexpresión), se debe valorar el resultado 3+ como HER2 (+), el resultado 1+ como HER2 (-), y el resultado 2+ como equívoco. En caso de resultado equivoco, se realizará una prueba de FISH(27).	**2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta, CCO I, CCA**
8	En la interpretación de FISH (amplificación), se considera el resultado ≥ 2.2 como amplificado(27).	**2A, NCCN 2009, NICE Alta, CCO I, CCA**
9	El estadiaje de enfermedad debe ser realizado de acuerdo con el sistema de estadiaje AJCC TNM(10)(11).	**2A, NCCN VA, ESMO**
10	Hemograma completo, creatinina, perfil hepático (incluye fosfatasa alcalina), perfil ingreso banco sangre, serológicos completos, CA 15-3 está recomendado antes de cirugía o tratamiento adyuvante(10)(11)(13).	**2A, NCCN VA, ESMO Insuficiente, CCO IIIC, SEOM**
11	Tomografía de tórax e imagen de abdomen completo (tomografía, ecografía o MRI abdomen completo con contraste) pueden ser considerados en pacientes con: cN+, tumores grandes (por ejm: ≥5 cm), biología agresiva (HER2 (+), TNBC) o signos/síntomas clínicos o valores de laboratorio que sugieren la presencia de metástasis. Tomografía de cerebro si paciente tiene síntomas neurológicos(10)(11)(12).	**2A, NCCN IIIA, ESMO Baja, CCO IIIB, SEOM**
12	Gammagrafía ósea puede ser recomendado en pacientes de alto riesgo (por ejm: tumores grandes o alta carga tumoral, biología agresiva, presencia de signos o síntomas que sugieren la presencia de metástasis (por ejm: dolor óseo localizado) o elevación de fosfatasa alcalina)(10)(11)(12).	**2B, NCCN IIIA, ESMO**
13	PET/CT puede ser usado en situaciones donde los estudios estándar de imágenes (tomografía, gammagrafía ósea) no son concluyentes o sospechosos, especialmente para determinar compromiso nodal en el escenario de enfermedad localmente avanzada, o metástasis en el escenario de enfermedad avanzada(12)(29).	**2B, NCCN IIB, ESMO Insuficiente, CCO IIIA, SEOM**
14	Luego del resultado de la biopsia core o revisión de láminas que confirme un TNBC o HER2 (+) que vayan a ir a neoadyuvancia, se colocará un clip marcador o carbón localizador en el tumor primario como guía para la identificación de la zona donde estuvo el tumor en caso se logre respuesta clínica y radiológica completa(28).	**2A, NCCN VA, ESMO**

15	El reporte postoperatorio de las piezas quirúrgicas debe ser de acuerdo al sistema patológico TNM, que debe incluir: • El número, localización y diámetro máximo de los tumores removidos y porcentaje del componente in-situ. • El número total de nodos positivos, así como la extensión de metástasis de los nodos (células tumorales aisladas, micrometástasis (0.2-2 mm), macrometástasis +/- extensión extracapsular. • El tipo histológico y grado de tumor usando un sistema estandarizado. • Evaluación de los márgenes de resección, incluyendo la localización y la distancia mínima del margen. • Invasión vascular/perineural. • Inmunohistoquímica (RH, HER2, ki67)(10)(11)(12).	**2A, NCCN IA, ESMO I, CCA**
16	Asesoría genética realizado por el médico especialista en genética médica y test germinal si el paciente cumple criterios de riesgo para cáncer de mama hereditario o en aquellos candidatos para terapia con olaparib adyuvante(30).	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE**
17	Consejería sobre fertilidad si se encuentra en estado premenopáusico, test de embarazo en todas las mujeres con potencial sospecha de embarazo(31).	**2A, NCCN 2018, NICE**

6.5.7 CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

REGÍMENES DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE (Anexo 7)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab como una opción de manejo (33).	**2A, NCCN IB, ESMO IA, SEOM**
2	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo (34).	**2A, NCCN IB, ESMO IA, SEOM**
3	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel y Trastuzumab como una opción de manejo (35).	**2A, NCCN IB, ESMO IA, SEOM**
4	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida dosis densa, seguido de Paclitaxel y Trastuzumab como una opción de manejo, particularmente en tumores altamente proliferativos (36).	**2A, NCCN IB, ESMO**
5	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel y Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo (37).	**2A, NCCN IB, ESMO IA, SEOM**
6	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida dosis densa, seguido	**2A, NCCN IB, ESMO**

	de Paclitaxel y Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo, particularmente en tumores altamente proliferativos (38).	**IA, SEOM**
7	En pacientes no candidatos a dosis intensas de antraciclinas o adultos mayores con mal estado funcional, se sugiere tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo(39).	**2A, NCCN**
8	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) <2 cm operados N0, se recomienda adyuvancia con Paclitaxel + Trastuzumab como una opción de manejo, basado en los resultados del estudio APT (39).	**2A, NCCN** **IIB, SEOM**
9	En pacientes no candidatos a dosis intensas de antraciclinas o adultos mayores con mal estado funcional, se sugiere tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo (60).	**2A, NCCN**
10	El estudio TRAIN2 sugiere que la combinación con antraciclinas no añade la eficacia en la pCR ni en los resultados comparado con régimen comparado con platino y taxano asociado a doble bloqueo. La incidencia de disminución de FEVI es menor comparado con los regímenes que incluyen antraciclinas por lo que se puede utilizar tratamiento sin antraciclinas si se desea evitar la cardiotoxicidad.	**IIB, SEOM**
11	Recientemente se ha desarrollado y validado el HER2DX risk score y pCR score (ambas basadas en un clasificador de la expresión de 27 genes y características clínicas) que proporciona estimaciones precisas sobre el riesgo de recurrencia y de la probabilidad de alcanzar pCR en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en estadíos tempranos.	**IIB, SEOM**

RECOMENDACIONES CON EL USO DE TERAPIA ANTI-HER2		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	La función cardiaca debe ser monitorizada en pacientes tratados con antraciclinas y/o Trastuzumab. Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección (FEVI) antes del inicio del tratamiento, y cada 3 meses durante la duración del tratamiento (39). Se debe usar trastuzumab con precaución si tuviera alguno de estos eventos: • Una FEVI ≤ 55% • Historia de insuficiencia cardiaca congestiva • Una historia de infarto de miocardio • Angina de pecho que necesita medicación • Cardiomiopatía • Arritmia cardiaca que necesite tratamiento médico • Enfermedad valvular clínicamente significativa	**2A, NCCN** **IA, ESMO 2018, NICE** **IA, SEOM**

	• Efusión pericárdica sintomática • Hipertensión no controlada	
2	Se debe suspender Trastuzumab si se tiene una disminución absoluta ≥16% en la FEVI de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites institucionales y una reducción absoluta ≥10% de valores pretratamiento(40).	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE**
3	Trastuzumab puede reiniciarse si dentro de 4-8 semanas la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta (desde el inicio de tratamiento) es ≤15%. Trastuzumab debe suspenderse permanentemente si se tiene un descenso persistente de la FEVI (>8 semanas) o por suspensión de Trastuzumab en más de 3 ocasiones por miocardiopatía(40).	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE**
4	El tratamiento con Trastuzumab por vía endovenosa (dosis ataque 8 mg/kg, seguido de mantenimiento 6 mg/kg cada 3 semanas hasta completar 1 año o 4 mg/kg con la primera dosis de Paclitaxel, seguido de 2mg/kg semanal hasta completar 1 año) o subcutánea (dosis 600 mg SC dosis estándar cada 3 semanas hasta completar 1 año), debe ser de 12 meses (o 52 semanas) como tratamiento estándar (41).	**1, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta, CCO**
5	Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con quimioterapia basada en antraciclinas, se puede administrar de forma concurrente con los taxanos y su uso es más efectivo que el tratamiento secuencial (41).	**2A, NCCN IA, ESMO Alta, CCO**

6.5.8 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

REGÍMENES DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE (Anexo 8)		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con cáncer de mama triple negativo T ≥2 cm y/o N+, se sugiere tratamiento neoadyuvante con antraciclinas (Doxorrubicina/Epirubicina) y Ciclofosfamida, seguido de taxanos (Docetaxel cada 3 semanas o Paclitaxel semanal) y platinos como una opción de manejo(42).	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO IA, SEOM**
2	En pacientes con cáncer de mama triple negativo se sugiere tratamiento neoadyuvante con antraciclinas (Doxorrubicina) dosis densa (ddAC), seguido Paclitaxel semanal como una opción de manejo. Puede ser aceptable la administración secuencial de Paclitaxel seguido de ddAC (43).	**2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE IA, SEOM**
3	En pacientes con cáncer de mama triple negativo se sugiere tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo (44).	**2A, NCCN IA, ESMO IB, SEOM**

4	Los regímenes basados en platino (usualmente carboplatino) asociado a taxanos han sido usualmente propuestos como opción de tratamiento neoadyuvante en TNBC, aumentando la tasa de pCR. Se debe discutir sus beneficios (uso en situaciones especiales, puede ser una alternativa en pacientes con potencial toxicidad cardiovascular) y riesgos (incremento de toxicidad) (45)(46).	**2A, NCCN IC, ESMO 2018, NICE IB, SEOM**
5	En pacientes con EC II-III se recomienda el uso de pembrolizumab + quimioterapia por su incremento en la tasa de pCR, EFS y OS, basado en los resultados del estudio KEYNOTE-522 y sus actualizaciones. El beneficio es independientemente de la expresión de PD-L1.	**2A, NCCN IA, ESMO IB, SEOM**

6.5.9 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (Anexo 9)

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes expuestos a QT neoadyuvante que logren respuesta clínico -radiológica parcial o completa, se recomienda mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II(47). • La cirugía conservadora con RT postoperatoria es el tratamiento local preferido para la mayoría de pacientes con cáncer de mama temprano (**IA, ESMO).** • Si se indica/prefiere la mastectomía, se debe ofrecer la reconstrucción, excepto para los primarios inflamatorios y otros tumores de alto riesgo donde el retraso en el tratamiento sistémico o de RT puede afectar los resultados **(VA, ESMO).**	**1, NCCN IA, ESMO**
2	La biopsia del ganglio centinela es el tratamiento quirúrgico axilar estándar en todos los pacientes con cN0.	**IA, ESMO Alto, CCO IA, SEOM**
3	En ausencia de terapia sistémica preoperatoria, los pacientes con micrometástasis y aquellos con afectación limitada de ganglio centinela (1-2 afectados) en cN0, tras la cirugía conservadora con posterior RT (incluyendo la parte inferior de la axila) y tratamiento sistémico adyuvante, no se necesita mayor cirugía axilar.	**IIA, ESMO**
4	En pacientes con cáncer de mama sin evidencia clínica o radiológica de compromiso ganglionar previo al tratamiento neoadyuvante o en aquellas pacientes con biopsia negativa de alguna lesión axilar sospechosa, se recomienda realizar biopsia de al menos 2 ganglio centinela posterior al tratamiento neoadyuvante (48).	**2023, NICE**

5	En pacientes con cáncer de mama con compromiso axilar clínico o radiológico (cN+) previo al tratamiento neoadyuvante, se recomienda disección radical de axila independiente de la respuesta alcanzada post quimioterapia neoadyuvante(49).	**1, NCCN 2018, NICE Bajo, CCO**
6	En pacientes con cáncer de mama con biopsia de ganglio centinela positivo posterior a la neoadyuvancia (ypN+), se recomienda disección radical de axila para aquellas donde la radiación no está planeada (49).	**1, NCCN 2018, NICE IIIB, SEOM**
7	Se recomienda la disección radical de axila tras una biopsia ganglio centinela positiva con < 3 ganglios afectados sólo en caso de alta carga de enfermedad axilar o impacto en otras decisiones del tratamiento sistémico adyuvante.	**IIA, ESMO 2018, NICE IA, SEOM**
8	Los pacientes con cN2 deber ir a disección radical de axila, independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia.	**IA, SEOM**
9	Ofrecer reconstrucción (inmediata o tardía) mamaria a pacientes luego que han tenido mastectomía, estén o no disponibles localmente.	**2023, NICE**
10	Las pacientes con cáncer de mama y gBRCAm 1/2 pueden ser consideradas para cirugía conservadora, con un control similar a las no portadoras. El riesgo incrementado de cáncer de mama contralateral y de nuevas neoplasias en la mama ipsilateral justifica discutir la mastectomía bilateral.	**IA, SEOM**

6.5.10 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA

CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se recomienda evaluar la respuesta patológica de preferencia empleando el sistema RCB (Residual Cancer Burden) para cuantificar enfermedad residual. Otros métodos pueden ser empleados según la preferencia institucional. El estadío post tratamiento usando el sistema TNM puede ser incluido (74).	**2B, NCCN IA, ESMO**

6.5.11 ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA (Anexo 10)

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En una paciente con cáncer de mama HER2 (+) y enfermedad invasiva residual (+) luego de neoadyuvancia (basada en quimioterapia y/o terapia dirigida), se recomienda el uso de T-DM1 adyuvante hasta por 14 ciclos(10)(87).	**1, NCCN IA, ESMO IA, SEOM**

	El beneficio es independientemente de la terapia endocrina adyuvante, radioterapia o status HER2 en la enfermedad residual.	
2	Si T-DM1 se descontinúa por toxicidad, entonces continuar con Trastuzumab +/- Pertuzumab hasta completar 1 año de terapia (10)(87). • Si es N+ al diagnóstico inicial: trastuzumab + pertuzumab.	**1, NCCN**
3	Si T-DM1 no se encuentra aprobado o disponible, se debe de continuar con la terapia anti-HER2 usada en la neoadyuvancia (11).	**IA, ESMO**
4	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin enfermedad residual luego de neoadyuvancia (basada en quimioterapia y/o terapia dirigida), se recomienda completar hasta 12 meses de terapia anti-HER2 (10)(11).	**1, NCCN IA, ESMO 2018, NICE IA, SEOM**

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	En pacientes con TNBC y enfermedad residual luego de quimioterapia neoadyuvante (basada en antraciclinas y taxanos) sin mutación germinal BRCA1/2, se recomienda terapia adyuvante con Capecitabina por 6-8 ciclos (6 meses), basado en los resultados del estudio CREATE-X (82).	**2A, NCCN IB, ESMO IB, SEOM**
2	En pacientes con EBC HER2 (-) de alto riesgo con mutación germinal BRCA1/2 se recomienda olaparib adyuvante por 1 año. **Nota:** la terapia endocrina puede ser dada de forma concurrente con olaparib.	**2A, NCCN IA, ESMO IB, SEOM**

6.5.12 ADYUVANCIA EXTENDIDA (Anexo 11)

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	Terapia anti-HER2 extendida con Neratinib en pacientes que completaron 1 año de Trastuzumab puede ser considerada en pacientes con características de "alto riesgo de recurrencia" [pacientes con cáncer de mama RH+ HER2(+) EC II-III y que han completado Trastuzumab por 1 año], con una apropiada profilaxis antidiarreica (debido al incremento de toxicidad gastrointestinal, diarrea) (96).	**2A, NCCN IB, ESMO IB, SEOM**

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

En los pacientes con HER2 sobreexpresado/amplificado, la incorporación de terapia anti HER2 a los regímenes de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante han reportado incremento de la respuesta patológica completa (pCR). Asimismo, la terapia antiHER2 es considerada el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en todos los escenarios (neoadyuvancia, adyuvancia, metastásico).

En general, los regímenes de quimioterapia recomendados en adyuvancia también han demostrado actividad en neoadyuvancia.

A. TRASTUZUMAB

Todos los estudios adyuvantes de Trastuzumab (NSABP B-31, NCCTG N9831, HERA, BCIRG 006) han demostrado un incremento clínicamente significativo de la DFS, y los análisis combinados de NSABP B-31, NCCTG N9831 y HERA muestran incremento significativo en la OS con el uso de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) de alto riesgo [definido como RH- y N+]. Los 4 estudios evaluaron quimioterapia adyuvante y 12 meses de terapia adyuvante con Trastuzumab, administrada de forma simultánea o secuencial con quimioterapia. La duración de 12 meses de la terapia adyuvante con Trastuzumab se eligió de manera algo arbitraria sin evidencia preclínica o clínica preexistente. Cuando la FDA aprobó Trastuzumab adyuvante en el 2006, 12 meses de terapia adyuvante se convirtieron en el estándar de atención debido a la ausencia de datos de otras duraciones de tratamiento(50)(51). Los beneficios del Trastuzumab son independientes del status del receptor hormonal(35)(52).

Las guías NCCN sugieren que Trastuzumab y quimioterapia puede ser usado en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) >1 cm (categoría 1). Además, puede ser usado en pacientes con cáncer de mama HER2 (+), N- que miden 0.6 a 1 cm (ejm: T1b) y para tumores más pequeños que tienen metástasis ganglionares axilares ≤ a 2 mm (pN1mi). El apoyo de esta recomendación proviene del estudio que muestra un mayor riesgo de recurrencia de pacientes con tumores HER2 (+) y con N- ≤ 1 cm en comparación con aquellos con tumores HER2 (-) del mismo tamaño(39).

Un análisis retrospectivo de paciente con tumores de "bajo riesgo" demuestra que en los cánceres de mama T1a-bN0, la sobreexpresión de HER2 agrega un riesgo de recurrencia del 15-30%. Estas tasas de riesgo son significativamente más altas que las observadas en tumores HER2 (-) de tamaño similar.

Los estudios randomizados de Trastuzumab adyuvante incluían un número limitado de pacientes con EC I. Es por ello que el estudio APT (Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab) demostró el beneficio de Trastuzumab combinado con quimioterapia (taxanos) en pacientes con tumores HER2 (+), N- ≤ de 3 cm (n=406). El 50% de los pacientes tuvo tumores ≤1 cm y 9% tuvo tumores entre 2 y 3 cm. El objetivo primario fue DFS. Como resultados se tuvo que la DFS a los 3 años (3-year DFS) en la población total fue 98.7% (95% IC, 97.6-99.8; P<.0001) y la actualización de DFS a los 7 años fue 93.3% (95% IC, 90.4-96.2) y la OS fue 95.0%. La data sugiere que TH (Paclitaxel-Trastuzumab) adyuvante puede ser considerado como el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 (+) EC I(39).

El Trastuzumab subcutáneo, administrado durante aproximadamente 5 minutos, tiene un perfil farmacocinético y una eficacia no inferior a la administración intravenosa estándar (estudio HannaH, fase 3). Por lo tanto, es una alternativa válida de tratamiento(53).

Estudio APT (trastuzumab + paclitaxel adyuvante) a 10 años de seguimiento

En este estudio de fase II, abierto y de un solo brazo, se reclutó a pacientes de 18 años o más, con cáncer de mama pequeño (≤3 cm), con ganglios negativos, HER2-positivo, y un ECOG 0-1 que recibieron paclitaxel EV (80 mg/m^2) con trastuzumab EV (TH) (dosis de carga de 4 mg/kg, dosis posteriores de 2 mg/kg) semanalmente durante 12 semanas, seguido de trastuzumab (2 mg/kg semanal o 6 mg/kg cada 3 semanas) durante 40 semanas para completar un año completo de trastuzumab. El objetivo primario fue la iDFS a los 3 años. Se han presentado los resultados de sobrevida a 10 años, con análisis exploratorios mediante la herramienta genómica HER2DX.

Tras una mediana de seguimiento de 10.8 años, entre las 406 pacientes incluidas en la población de análisis, se observó 31 eventos de iDFS, de los cuales 6 (19.4%) fueron recidivas locorregionales ipsilaterales, 9 (29%) fueron nuevos cánceres de mama contralaterales, 6 (19.4%) fueron recaídas a distancia y 10 (32.3%) fueron muertes por todas las causas. iDFS a 10 años fue del 91.3%, el intervalo libre de recaída a 10 años fue del 96.3%, la OS a 10 años fue del 94.3% (IC 95%: 91.8-96.8) y la sobrevida específica del cáncer de mama a 10 años fue del 98.8% (IC del 95%: 97-6-100). La puntuación de riesgo HER2DX como variable continua se asoció significativamente con la iDFS (HR por incremento de 10 unidades 1.24 [IC 95% 1-00-1-52]; p=0-047) y el intervalo libre de recurrencia (1-45 [1-09-1-93]; p=0-011).

Los autores concluyen que la combinación de TH (paclitaxel-trastuzumab) adyuvante constituye un estándar de tratamiento razonable para las pacientes con EBC HER2 (+) y ganglios negativos. La herramienta genómica HER2DX podría ayudar a afinar el pronóstico de esta población (54).

B. PERTUZUMAB

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado que tiene mecanismos de acción complementarios al Trastuzumab. Se une al HER2 en el dominio 2 e impide la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con EGFR, HER3 y HER4, inhibiendo la señalización intracelular iniciada por ligando a través de 2 vías de señalización importantes, la MAP y PI3K/Akt. La inhibición de estas vías ocasiona detención de crecimiento y apoptosis de las células neoplásicas. Además, activa la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

C. PERTUZUMAB EN SET METASTÁSICO

En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico, Pertuzumab añadido a Trastuzumab y Docetaxel ha demostrado un incremento de la PFS y OS, siendo considerado el estándar de tratamiento en primera línea para cáncer de mama HER2 (+) avanzado según los resultados del estudio CLEOPATRA, con un nivel de evidencia categoría 1 (NCCN)(55).

Estudio CLEOPATRA
(Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico en primera línea) (53).

DOCETAXEL	75 mg/m²	EV	Día 1
	Repetir cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.		
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.
	420 mg	EV	
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.
	6 mg/kg	EV	

Nota:
- Como alternativa, 1) Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento, o 2) Pertuzumab 1200 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 30'000 unidades (PHESGO) SC administrado en aprox. 8 min, seguido de Pertuzumab 600 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 20'000 unidades SC administrado en aprox. 5 min cada 3 semanas **(2A, NCCN)**
- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

Se estudió pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico. Como resultados, se tuvo un incremento de PFS en primera línea con Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel comparado con placebo, Trastuzumab y Docetaxel. Luego de una mediana de seguimiento de 50 meses, la mediana de OS fue significativamente mayor con Pertuzumab: 56.5 meses (49.3-no alcanzado, IC 95%) comparado con placebo: 40.8 meses (35.8-48.3, IC 95%) (HR=0.68, IC 95%, 0.56-0.84, P<0.001), mostrando una diferencia de 15.7 meses con el uso de la tripleta comparado con el grupo control. La mediana de PFS fue incrementada por 6.3 meses en el grupo de Pertuzumab (HR=0.68, IC 95%, 0.58-0.80)(55).

En junio 2019, un análisis de fin de estudio de CLEOPATRA mostró que el 37% de las pacientes con cáncer de mama metastásico siguen vivas a los 8 años. La mejoría de la OS (8-year OS: 57.1 meses en el grupo de Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel vs. 40.8 meses en el grupo placebo, una diferencia absoluta de 16.3 meses a favor de la tripleta) se mantuvo después de 4 años de seguimiento a largo plazo (99 meses, el máximo fue 120 meses), al igual que los perfiles de seguridad cardiaca (56).

D. PERTUZUMAB EN SET NEOADYUVANTE

La quimioterapia con el bloqueo dual anti-HER2 (Trastuzumab y Pertuzumab) ha mostrado un incremento significativo en el ratio de pCR en los estudios pivotales de neoadyuvancia (NeoSphere pCR: 45.8%, TRYPHAENA pCR 66.2%, BERENICE pCR: 75% en el subtipo HER2 enriquecido por PAM50) cuando es comparado con quimioterapia y un agente anti-HER2 en el escenario preoperatorio. Análisis de los resultados de PFS y DFS de NeoSphere y TRYPHAENA soportan los beneficios de alcanzar pCR(57).

Los estudios que evaluaron seguridad cardiaca como objetivo primario (TRYPHAENA, BERENICE en neoadyuvancia; CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico) han demostrado que el uso de regímenes anti-HER2 (dupleta) no incrementan eventos cardiacos (insuficiencia cardiaca congestiva, cardiotoxicidad a largo plazo).

Con respecto a efectos adversos, Pertuzumab y Trastuzumab están asociados con un leve incremento de toxicidad con la terapia de combinación en NeoSphere y TRYPHAENA (incremento de incidencia de diarrea, rash y mucositis; pero no en severidad) y esto tuvo poco impacto en las dosis recibidas, interrupciones/modificaciones de dosis o mortalidad relacionada con el tratamiento (57).

Presentación subcutánea (PHESGO)

En el 2020, la FDA aprobó una nueva combinación de dosis fija de pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa-zzxf (PHESGO) para inyección subcutánea para las siguientes indicaciones (58):

- Uso en combinación con quimioterapia como:
  - Tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio inicial (≥ 2 cm de diámetro o ganglios positivos) como parte del tratamiento para cáncer de mama temprano.
  - Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo con alto riesgo de recurrencia.
- Uso en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

La eficacia de PHESGO se evaluó en el estudio FeDeriCa (NCT03493854), un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado en el que participaron pacientes con cáncer de mama HER2-positivo operable o localmente avanzado (n=500). Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia neoadyuvante con administración simultánea de PHESGO o pertuzumab y trastuzumab EV durante las terapias neoadyuvante y adyuvante (59).

El objetivo primario de FeDeriCa fue la no inferioridad de la concentración sérica mínima de pertuzumab en el ciclo 7, comparando PHESGO con pertuzumab EV. Los objetivos secundarios fueron la concentración sérica mínima de trastuzumab en el ciclo 7, la pCR y la seguridad. Como resultados, PHESGO mostró concentraciones séricas mínimas de pertuzumab y trastuzumab no inferiores a las de pertuzumab y trastuzumab EV. La tasa de pCR fue del 59.7% (IC 95%: 53.3 - 65.8) en el brazo de PHESGO y del 59.5% (IC 95%, 53.2 – 65.6) en el brazo de pertuzumab y trastuzumab EV. El perfil de seguridad de PHESGO es comparable al de pertuzumab y trastuzumab EV, excepto por el aumento de las reacciones relacionadas con la administración.

Las reacciones adversas más frecuentes en >30% de los pacientes que recibieron PHESGO fueron alopecia, náuseas, diarrea, anemia y astenia. Tiene la **categoría 2A** por las guías NCCN.

E. PERTUZUMAB EN SET ADYUVANTE

Pertuzumab incrementa la OS en pacientes con enfermedad metastásica cuando se agrega con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+), e incrementa el ratio de pCR en el set neoadyuvante. En el escenario adyuvante, se ha valorado la eficacia de Pertuzumab y Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) operables con nodo-positivo (N+) o HER2 (+) nodo-negativo (N-) de alto riesgo a recibir Pertuzumab (n=2400) o placebo (n=2405) añadidos a quimioterapia estándar + 1 año de tratamiento.

con Trastuzumab adyuvante. El objetivo primario fue sobrevida libre de enfermedad invasiva a los 3 años (3-year iDFS). Se asumió un ratio de iDFS a los 3 años (3 year-iDFS) de 91.8% con Pertuzumab y 89.2% con placebo(56).

Estudio APHINITY
(Pertuzumab-Trastuzumab-quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en adyuvancia) (60)

QUIMIOTERAPIA	AC (60 mg/m²-600 mg/m²) x4 + Docetaxel 75 mg/m² 3-4 ciclos Q3W o Paclitaxel 80 mg/m² semanal x12 o Docetaxel 75 mg/m² + Carboplatino 6AUC	EV	ACTH-P (quimioterapia AC x4 + Docetaxel cada 3 semanas 3-4 ciclos /Paclitaxel semanal x12). TCH-P (quimioterapia x 6).
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año
	420 mg		
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.
	6 mg/kg		

Nota:
- Como alternativa, 1) Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento, o 2) Pertuzumab 1200 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 30'000 unidades (PHESGO) SC administrado en aprox. 8 min, seguido de Pertuzumab 600 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 20'000 unidades SC administrado en aprox. 5 min cada 3 semanas **(2A, NCCN)**
- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

Como resultados, se tuvo recurrencia de enfermedad en 171 pacientes (7.1%) en el grupo Pertuzumab y 210 pacientes (8.7%) en el grupo placebo (HR=0.81, IC 95%, 0.66-1.00; P=0.045). La iDFS a los 3 años fue 94.1% en el grupo Pertuzumab y 93.2% en el grupo placebo. Se tuvo un mayor beneficio (2.5%) en la población de "alto riesgo" (definida como N+ o RE-), llevando su aprobación por la EMA y FDA. Esta combinación puede ser considerada en pacientes de alto riesgo. Los efectos adversos cardiacos (falla cardiaca, muerte cardiaca, disfunción cardiaca) fueron infrecuentes en ambos grupos. Diarreas grado 3 o mayor fue más frecuente en el grupo Pertuzumab que en el placebo (9.8% vs. 3.7%). Pertuzumab mejora significativamente los ratios de iDFS en los pacientes con cáncer de mama HER2(+) cuando es añadido a Trastuzumab adyuvante y quimioterapia(60).

6.6.1.1 REGÍMENES RECOMENDADOS

A. TCH (Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab)

DOCETAXEL	75 mg/m²	EV	Día 1
CARBOPLATINO	6 AUC	EV	Día 1
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.
	6 mg/kg		
Repetir cada 3 semanas por 4-6 ciclos			

Nota:
- Como alternativa, Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

La pCR es un criterio surrogado de valoración del beneficio clínico a largo plazo. La erradicación del tumor de la mama y los ganglios linfáticos se asocian con una mejor PFS y OS que la erradicación tumoral solo de la mama. La asociación entre la pCR y mejores resultados a largo plazo fue más fuerte en pacientes con TNBC, HER2 positivo y RH negativos que recibieron Trastuzumab.

Los pacientes que alcanzan pCR (ypT0, ypN0 o ypT0/ypN0) tienen mejores tasas de supervivencia. El valor pronóstico es mayor en los subtipos de tumores agresivos como HER2 (+) y TNBC(55).

En el ensayo fase II NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) (n=235), la adición de Trastuzumab cada 3 semanas a un esquema en base a antraciclinas y taxanos, se asoció con una pCR del 38% en comparación con 19% con quimioterapia sola. Los pacientes asignados a Trastuzumab, después de la cirugía, completaron 1 año completo de tratamiento (61).

El seguimiento a largo plazo (5,4 años) reveló una mayor PFS con la adición de Trastuzumab (58% vs. 43%). De los pacientes que alcanzaron pCR, los tratados con Trastuzumab tuvieron una PFS significativamente mejor que aquellos que no recibieron Trastuzumab (HR 0.29), lo que demuestra la superioridad de la combinación terapéutica de QNA y Trastuzumab en la erradicación de la enfermedad metastásica oculta, además de una excelente respuesta locoregional (61).

Esta evidencia se apoya de lo evaluado en adyuvancia. El estudio del Grupo Internacional de Investigación del Cáncer de Mama (BCIRG 006) demostró que tanto AC-TH como TCH eran superiores a ACT sin Trastuzumab. Aunque no hubo diferencias significativas entre los dos esquemas con Trastuzumab en lo que respecta a la OS o PFS, el estudio no fue realizado para detectar diferencias en estos resultados. Además, los pacientes asignados a TCH experimentaron menos toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva clínica de 0,4 frente a 2%)(33).

B. Bloqueo dual anti-HER2: TCH-P

(Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab/Pertuzumab) en las pacientes con >T2 y >N1

DOCETAXEL	75 mg/m^2	EV	Día 1
CARBOPLATINO	6 AUC	EV	Día 1
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.
	6 mg/kg		
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.
	420 mg		
Repetir cada 3 semanas por 4-6 ciclos			

Nota:
- Como alternativa, 1) Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento, o 2) Pertuzumab 1200 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 30'000 unidades (PHESGO) SC administrado en aprox. 8 min, seguido de Pertuzumab 600 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 20'000 unidades SC administrado en aprox. 5 min cada 3 semanas **(2A, NCCN)**
- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

El régimen TCH es recomendado en pacientes con factores de riesgo para toxicidad cardiaca, dado los resultados del estudio BCIRG 006 que demostró una DFS superior en pacientes que recibieron TCH o AC seguido de Docetaxel + Trastuzumab comparado con AC seguido de Docetaxel solo. Considerando la mejoría en OS en el escenario metastásico y un incremento en pCR en el escenario neoadyuvante, se considera razonable incorporar Pertuzumab en estos regímenes adyuvantes, si el paciente no recibió Pertuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante.

El estudio APHINITY que evaluó Pertuzumab y Trastuzumab asociado a regímenes de quimioterapia estándar en el set adyuvante en paciente con cáncer de mama N+ o HER2 (+) N- de alto riesgo, con resultados favorables en iDFS (iDFS a los 3 años 94.1% con Pertuzumab vs. 93.2% con placebo (91.8% fue asumido para el grupo Pertuzumab y 89.2% fue asumido en el grupo placebo según los resultados del estudio BCIRG 006); HR=0.81, OC 95%, 0.66-1.00, P=0.045). Como conclusión, Pertuzumab incrementó el ratio de iDFS en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) temprano(60).

C. AC-TH (Adriamicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel/ Trastuzumab

ADRIAMICINA	60 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 cursos.
TRASTUZUMAB	8 mg/Kg	EV	Día 1 dosis de carga luego: cada 3 semanas por 1 año.	
	6 mg/Kg			

Nota:
- Como alternativa, Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento
- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

AC cada 2 o 3 semanas x4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal por 12 ciclos o Docetaxel cada 3 semanas x4 ciclos, seguido de Trastuzumab semanal x12 ciclos o cada 3 semanas x4 ciclos, al inicio del taxano. La indicación de forma viceversa [TH(P) seguido de AC] también es una opción válida.

En un subgrupo del estudio NSABP B-41 con 177 pacientes con cáncer de mama HER2 operable. Fueron asignadas a recibir 4 ciclos de Doxorrubicina y Ciclofosfamida cada 3 semanas seguido de Paclitaxel semanal concurrente con Trastuzumab. La tasa de pCR fue del 49% y si había compromiso ganglionar fue de 43%(58).

D. ACTH-P (Adriamicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel/ Trastuzumab/Pertuzumab

ADRIAMICINA	60 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 semanas.
TRASTUZUMAB	8 mg/Kg	EV	Día 1 dosis de carga luego: cada 3 semanas por 1 año.	
	6 mg/Kg			
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.	
	420 mg			

Nota:
- Como alternativa, 1) Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento, o 2) Pertuzumab 1200 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 30'000 unidades (PHESGO) SC administrado en aprox. 8 min, seguido de Pertuzumab 600 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 20'000 unidades SC administrado en aprox. 5 min cada 3 semanas **(2A, NCCN)**
- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

E. Bloqueo dual anti-HER2: PT-H (Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab)

DOCETAXEL	75 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4-6 cursos.
TRASTUZUMAB	8mg/Kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.	
	6 mg/Kg			
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.	
	420 mg			

Nota:
- Como alternativa, 1) Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento, o 2) Pertuzumab 1200 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 30'000 unidades (PHESGO) SC administrado en aprox. 8 min, seguido de Pertuzumab 600 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 20'000 unidades SC administrado en aprox. 5 min cada 3 semanas **(2A, NCCN)**
- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

En el estudio NeoSphere, fase 2, donde se evaluó pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin tratamiento previo (n=417), los que fueron asignados al brazo B (Docetaxel, Pertuzumab y Trastuzumab) tuvieron una mayor tasa de pCR (46%) en comparación con los que recibieron Docetaxel con Trastuzumab (29%) o sólo Pertuzumab (24%). Los pacientes que recibieron Pertuzumab y Trastuzumab sin Docetaxel tuvieron una tasa de pCR del 17%. Aparte de la diarrea (en su mayoría grado 1 a 2), la adición de Pertuzumab a la combinación de Docetaxel más Trastuzumab no parece aumentar la toxicidad, incluyendo el riesgo de eventos adversos cardiacos. Los pacientes que recibieron Pertuzumab y Trastuzumab más Docetaxel (grupo B) tuvieron una tasa de pCR significativamente mejor en

comparación con los que recibieron Trastuzumab más Docetaxel, sin diferencias significativas en la toxicidad(32).

Pese a que los resultados de PFS a 5 años no demuestran un beneficio asociado con la adición de Pertuzumab a Docetaxel y Trastuzumab (HR 0.69, IC 95% 0.34-1.40), el estudio no fue propulsado para detectar diferencias en este punto final. A los 5 años se pudo observar que los pacientes que alcanzaron pCR tuvieron una mayor PFS en comparación con los pacientes que no (85% vs 76%). Además, los resultados sugieren que la pCR podría ser un indicador temprano de los resultados a largo plazo en el cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano(32).

Otro estudio Fase II (TRYPHAENA), (n=200) evaluó la cardiotoxicidad relacionada con la administración de Trastuzumab y Pertuzumab en relación con un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, así como las tasas de pCR comparadas con un régimen que no contenía antraciclinas. Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo fueron asignadas aleatoriamente a FEC (5 FU-Epirubicina-Ciclofosfamida) seguido de Docetaxel, con Trastuzumab y Pertuzumab comenzando simultáneamente con FEC (FECHP-THP - Grupo A) o al inicio del Docetaxel (FEC-THP Grupo B); o Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab (TCHP- Grupo C). El estudio no tenía como objetivo comparar las tasas de pCR entre los brazos de tratamiento y no incluyó un brazo que no contenga Pertuzumab. Como resultado se tuvo que las tasas de pCR fueron 56% y 55% para FECHP-THP (Grupo A) y FEC-THP (Grupo B), respectivamente. No se demostró un beneficio de pCR para la administración concurrente de los agentes dirigidos a HER2 con la porción que contiene antraciclina del régimen neoadyuvante(34).

La pCR de TCHP (Grupo C) fue de 64%. En ausencia de factor estimulante de colonias, la incidencia de neutropenia febril fue de 18% entre los pacientes que recibieron FECHP-THP (Grupo A), 9% con el régimen FEC-THP (Grupo B) y 17% con TCHP (Grupo C). Diarrea grado 3 ocurrió en 4, 5 y 12% en estos grupos respectivamente; la anemia grado 3 y la plaquetopenia grado 3 fueron raras, excepto en los pacientes asignados a TCHP (Grupo C), en los que se produjeron en 17 y 12%, respectivamente. Las tasas de cardiotoxicidad fueron comparables entre los dos grupos que recibieron tratamiento con antraciclina y ligeramente menores en el brazo TCHP (Brazo A: 4 (5.6%); brazo B: 4 (5.3%); Brazo C: 3 (3.9%)(34).

F. THP (Paclitaxel/Trastuzumab +/- Pertuzumab)

PACLITAXEL	80 mg/m²	EV	Día 1	Repetir semanal por 12 semanas.
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.	
	6 mg/kg			
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.	
	420 mg			

Nota:

- Como alternativa, 1) Trastuzumab 600 mg subcutáneo (SC) cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento, o 2) Pertuzumab 1200 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 30'000 unidades (PHESGO) SC administrado en aprox. 8 min, seguido de

Pertuzumab 600 mg + Trastuzumab 600 mg + Hialuronidasa 20'000 unidades SC administrado en aprox. 5 min cada 3 semanas **(2A, NCCN)**

- Monitoreo cardiaco cada 3 meses durante el tratamiento, y según criterio clínico

Se sugiere el uso de este esquema en pacientes no candidatos a dosis intensas con antraciclinas o Docetaxel; pacientes adultos mayores con un performance status (PS) que limita estas terapias y en aquellos que experimentan declinación de su PS tras un ciclo de Docetaxel. Así también en pacientes de bajo riesgo, con EC I (T1N0) en quienes la QNA no se ha indicado considerando el tamaño tumoral sino en base a la relación tumor/mama, localización y necesidad de retrasar la cirugía. Se recomienda, Paclitaxel semanal con Trastuzumab con o sin Pertuzumab durante 12 o 18 semanas. Es preferible esta estrategia en lugar de reducir la dosis de Docetaxel.

El estudio ADAPT evaluó 12 semanas de varios regímenes libres de quimioterapia neoadyuvante. En pacientes HER2 (+)/RH-, se evaluaron 12 semanas de Trastuzumab y Pertuzumab neoadyuvantes, con o sin paclitaxel. La tasa de pCR fue significativamente mayor con la adición de quimioterapia (90.5% versus 33.7%; p <0.001) (63).

6.6.2 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

En estadíos tempranos, el uso de tratamiento neoadyuvante es el estándar de tratamiento en cáncer de mama triple negativo (TNBC). Pacientes que alcanzan respuesta completa patológica (pCR) con tratamiento primario tiene mejores resultados en sobrevida. Los regímenes incluyen antraciclinas, taxanos y Ciclofosfamida (64). Los regímenes basados en Carboplatino han sido propuestos como opción de tratamiento según algunas GPC como SEOM.

Los cánceres de mama triple negativo (TNBC) son los más relacionados a mutaciones de BRCA 1. Los genes BCRA juegan un importante rol en la reparación de la doble cadena de DNA, contribuyendo con el mantenimiento de la estabilidad del DNA. Aproximadamente el 20% de todos los TNBC muestran pérdida o inactivación del gen BCRA, resultando en un ineficiente mecanismo de reparación. El status BCRA es considerado un factor predictivo de respuesta a quimioterapia e inhibidores poly (ADP ribose) polymerase (PARP)(64). Con respecto a la quimioterapia, los tumores con línea germinal BCRA 1 o 2 tienen incremento de sensibilidad a los agentes como platino y a las antraciclinas. En 2 estudios de pacientes TNBC tratadas con neoadyuvancia basada en cisplatino, los ratios de pCR en mujeres con mutación BCRA fue 100% y 83% respectivamente. Una diferencia en pCR fue encontrada entre mujeres con BCRA 1 mutado y BCRA 1 wild type (57.1% vs. 29%, p<0.001) (65).

Dentro de los subtipos moleculares, de los 6 diferentes subtipos ["basal like 1" (BL1), "basal like 2" (BL2), "inmunomodulatory" (IM), "mesenchymal" (M), "mesenchymal stem-like" (MSL) y "luminal androgen receptor" (LAR)] se ha evidenciado que los tumores BL1 tienen mayor sensibilidad a agentes que dañan el DNA como el platino. La evidencia sugiere que la adición de los platinos a la quimioterapia estándar incrementa el ratio de respuesta tumoral, pero esta ventaja no está claramente asociada a un incremento de la sobrevida(66). Un estudio retrospectivo comparó Docetaxel con Cisplatino o Carboplatino, mostrando una superioridad de cisplatino en términos de OS (HR 0.49, p=0.007) y PFS (HR 0.40, p=0.018) con un aceptable perfil de tolerancia(67). Esta diferencia entre los 2 agentes no ha sido confirmada en

otros análisis. El análisis de subgrupos de 5 clinical trials muestran que neoadyuvancia basado con terapias combinadas con platinos y taxanos muestran una pCR entre 33 a 67%(68). Esta data está de acuerdo con los resultados del estudio GeparSixto, donde la adición de Carboplatino a una antraciclina o taxano mejora la pCR de 36.9% a 53.2%. Un largo metaanálisis (que incluyó 6 ensayos clínicos controlados y 22 retrospectivos) confirmó la ventaja de la adición del platino en el ratio de respuesta (86.7%) y pCR (48.4%)(69).

Se tiene avances sobre nuevas terapias para mutaciones target incluyendo PI3K-Akt-mTOR y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que participan en la modulación de la quimiosensibilidad y el sistema inmune. Además, TNBC ha sido considerado como un potencial protagonista de inmunoterapia en cáncer de mama debido a los TILs (tumor-infiltrating lymphocytes) y un heterogéneo microambiente tumoral (70). Basado en estos resultados, se tiene a la fecha aprobación por FDA de inmunoterapia (Atezolizumab) en combinación con quimioterapia (nab-paclitaxel) para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irresecable o metastásico que expresen PD-L1 positivo. Esta combinación es la primera aprobada para cáncer de mama, la cual reduce el riesgo de muerte en 40% (IMpassion130 trial) (71).

Actualmente la falta de demostración de beneficio en sobrevida constituye una razón por lo cual los platinos no están incluidos en las guías de tratamiento para TNBC en el set neoadyuvante. A pesar de ello, la evidencia que la pCR está fuertemente asociada con OS en TNBC es un argumento usado por los clínicos para justificar la adición de Carboplatino en la práctica diaria. Existen varios estudios fase III en proceso que podrán proveer información sobre este punto. La quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos permanece como el estándar de tratamiento en TNBC, se recomienda valorar el uso de platino en situaciones especiales (72).

Las guías europeas como las SEOM Guidelines (Sociedad Española de Oncología Médica) han desarrollado con el consenso de grupos corporativos como GEICAM (Grupo Español de Investigación para el cáncer de mama) y SOLTI (Grupo Cooperativo de Investigación Especializado en Cáncer de Mama) recomendaciones para el tratamiento del cáncer de mama, y se menciona que Carboplatino puede ser considerado como parte de la quimioterapia neoadyuvante para pacientes con TNBC, con un grado de recomendación I,A según su consenso (73).

A. INMUNOTERAPIA

Inhibidores de punto de control (anti-PD-1)

Pembrolizumab es un tratamiento anti-PD-1 que incrementa la respuesta inmune para detectar y combatir células tumorales. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, activando a los linfocitos T.

Data presentada en el estudio I-SPY 2, un estudio fase 2 randomizado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, y diseñado para probar nuevos tratamientos identificando que terapias son más efectivas en subgrupos específicos de pacientes basado en características moleculares; mostró que Pembrolizumab incrementa la pCR en TNBC estadío temprano, cuando es combinado con QNA (Paclitaxel semanal por 12 semanas, seguido de AC cada 3 semanas por 4 ciclos) (60% vs. 20%) comparado con quimioterapia estándar(97).

Estudio KEYNOTE-522

El estudio KEYNOTE-522 es un fase 3, doble ciego, randomizado 2:1, en pacientes con TNBC no metastásico (estadio T1cN1-2 o T2-4N0-2 según AJCC) (n=1174) que recibieron: en un brazo Pembrolizumab 200 mg IV Q3W (cada 3 semanas) + Paclitaxel (80 mg/m^2 semanal) y Carboplatino (1.5 AUC semanal o 5 AUC cada 3 semanas) por 4 ciclos, seguido de Pembrolizumab + Ciclofosfamida (600 mg/m2 Q3W día 1) y cualquiera Doxorubicina (60 mg/m2 Q3W día 1) o Epirubicina (90 mg/m2 Q3W día 1) por 4 ciclos como neoadyuvancia previa a cirugía (realizada entre 3-6 semanas luego de fin de último ciclo), seguido de 9 ciclos de Pembrolizumab (200 mg Q3W) como adyuvancia o; placebo (cada 3 semanas) + Paclitaxel (semanal) y Carboplatino (semanal o cada 3 semanas) por 4 ciclos, seguido de placebo + Ciclofosfamida y cualquiera Doxorubicina o Epirubicina (cada 3 semanas) por 4 ciclos, seguido de 9 ciclos de placebo (cada 3 semanas) como adyuvancia. Los objetivos co-primarios son pCR y DFS(98).

En el primer análisis interino, la respuesta patológica completa (pCR) fue del 64,8% (IC 95%, 59.9-69.5) en el grupo de pembrolizumab vs. 51.2% (IC 95%, 44.1-58.3) en el grupo de placebo (diferencia absoluta 13.6%; IC 95%, 5.4-21,8; P<0,001). Luego de una mediana de seguimiento de 15.5 meses, 58 de 784 pacientes (7.4%) del grupo pembrolizumab y 46 de 390 pacientes (11.8%) del grupo placebo tuvieron una progresión de la enfermedad que impidió la cirugía definitiva, presentaron una recaída local o a distancia o un segundo tumor primario, o murieron por cualquier causa (HR 0.63; IC 95%, 0.43-0.93). En todas las fases de tratamiento, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 fue del 78.0% en el grupo pembrolizumab vs. 73.0% en el grupo placebo, incluida la muerte en el 0.4% (3 pacientes) y el 0.3% (1 paciente), respectivamente (99).

Una actualización del estudio KEYNOTE-522 mostró que luego de una mediana de seguimiento 63.1 meses, 145 pacientes (18.5%) en el grupo pembrolizumab y 108 pacientes (27.7%) en el grupo placebo tuvieron un evento de EFS (HR 0.63, IC 95%, 0,49-0,81). La tasa de EFS a 60 meses fue del 81.3% vs. 72.3%, respectivamente; no se alcanzó la mediana en ninguno de los grupos. La sobrevida libre de recurrencia a distancia a los 60 meses fue del 84.4% en el grupo de pembrolizumab vs. 76.8% con placebo (HR 0.64 (0.49-0.84). El beneficio de la EFS con pembrolizumab fue consistente en todos los subgrupos, independientemente de la expresión de PD-L1 y el status ganglionar (74).

Recientemente, en el ESMO Congress 2024 (Barcelona) se ha publicado los resultados finales de OS con pembrolizumab en cáncer de mama triple negativo. Luego de una mediana de seguimiento de 75.1 meses (65.9-84.0), la OS estimada a los 60 meses fue del 86.6% (IC 95%, 84.0-88.8) en el grupo de pembrolizumab vs. 81.7% (IC 95%, 77.5-85.2) en el grupo placebo (p=0,002). Los eventos adversos fueron consistentes con los perfiles de seguridad ya establecidos de la combinación de pembrolizumab + quimioterapia. Los autores concluyen que el uso de pembrolizumab neoadyuvante más quimioterapia seguido de pembrolizumab adyuvante otorga una mejoría significativa de la OS en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sola en las pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadíos tempranos (75).

KEYNOTE-522. Pembrolizumab + quimioterapia en TNBC

PEMBROLIZUMAB	200 mg	EV	Día 1 en cada ciclo de la fase neoadyuvante y adyuvante por un total de 17 ciclos (8 ciclos de neoadyuvancia, seguido de 9 ciclos de adyuvancia).
QUIMIOTERAPIA (Carboplatino, Paclitaxel, Doxorubicina, Epirubicina, Ciclofosfamida)	EV		- Carboplatino: 5AUC día 1 de ciclos 1-4 de la fase neoadyuvante. - Paclitaxel: 80 mg/m2 día 1, 8 y 15 de ciclos 1-4 en la fase neoadyuvante. - Doxorubicina: 60 mg/m2 día 1 de ciclos 5-8 de la fase neoadyuvante. - Epirubicina: 90 mg/m2 día 1 de ciclos 5-8 de la fase neoadyuvante. - Ciclofosfamida: 600 mg/m2 día 1 de ciclos 5-8 de la fase neoadyuvante.

Nota:

- Agregar: G-CSF (Filgrastim 5ug/kg/día vía SC administrada después de la quimioterapia o Pelfilgastrim 100ug/kg o 6 mg vía SC) como prevención de neutropenia.
- Pembrolizumab también puede ser administrado como: 400 mg EV cada 6 semanas.

Otros estudios de inmunoterapia en enfermedad temprana

En pacientes con TNBC temprano, la inmunoterapia con anti-PD-1 (pembrolizumab) ha demostrado un beneficio a largo plazo en la pCR, EFS, y recientemente la OS comparado con QT sola, según lo mostrado por el estudio KEYNOTE-522. El beneficio de pembrolizumab fue independiente del status del PD-L1.

Además de pembrolizumab, otros estudios de inmunoterapia se han evaluado en TNBC. En un ensayo de fase III que utilizó la combinación de nab-paclitaxel y antraciclina, el atezolizumab (anti-PD-L1) neoadyuvante también mejoró la tasa de pCR independientemente del status de PD-L1 (76). Un estudio aleatorizado de fase II en el que se utilizó nab-paclitaxel y EC como tratamiento principal con o sin durvalumab (anti-PD-L1, sólo administrado en neoadyuvancia) dio una mejora numérica no significativa de la tasa de pCR, pero mejoró significativamente la EFS y la OS (77).

6.6.3 PLATAFORMAS GENÓMICAS Y SCORES

A. PROSIGNA Y NANOSTRING

La prueba de firma genética para el pronóstico de cáncer de mama Prosigna, desarrollada por Nanostring (la compañía que fabrica la prueba Prosigna), es una prueba genómica que analiza la actividad de 50 genes (denominada firma genética PAM50) en tejido tumoral del cáncer de mama RH+ en estadío temprano. Fue aprobada en Europa en el 2012 y por FDA en setiembre 2013 (73).

Mediante el uso de PAM50 en los ensayos clínicos se han podido determinar además 4 subtipos moleculares de cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2 enriquecido, triple negativo)(74).

Su utilidad es valorar a través de un índice de riesgo de recurrencia a distancia más de 5 años después del diagnóstico (Prosigna PAM50 risk of recurrence -ROR- assay) y según la presencia de ganglios linfáticos (N- alto 61-100, intermedio 41-60 y bajo 0-40; N+: bajo 0-40, alto 41-100) la posibilidad de indicar un tratamiento de 5 o 10 años de hormonoterapia o

quimioterapia a pacientes con cáncer de mama RH+ HER2- temprano. Si el/la paciente tiene un bajo riesgo de recurrencia a distancia, podrían evitarle el tratamiento con quimioterapia.

Prosigna tiene un nivel de evidencia 2A, NCCN y está recomendado por las guías ASCO, NCCN, ESMO y St. Gallen(74).

B. SUBTIPOS DE TNBC CON NANOSTRING

Estudios previos han demostrado varios subtipos distintos identificados por el perfil de expresión génica (GEP) en el TNBC con el sistema Nanostring nCounter. La clasificación concluye en los subtipos con diferente comportamiento de agresividad, pronóstico e identificación de terapia con mayores posibilidades de respuesta: Basal-like (BL), luminal androgen receptor (LAR), mesenchymal (M), inmune-modulatory(IM)(75).

C. HER2DX score

El HER2DX score es un resultado de la prueba genómica HER2DX, una herramienta que se utiliza para evaluar el riesgo de recaída y la probabilidad de lograr una respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama HER2 (+). Mide la expresión de 27 genes en tejidos de cáncer mama fijados en formalina e incluidos en parafina. Es considerado actualmente como un biomarcador pronóstico, basado en 17 variables clínicas, patológicas y genómicas.

El uso de HER2DX permite identificar a una proporción importante de pacientes con EBC HER2 (+) que no necesitarían terapias adicionales más allá del tratamiento estándar, así como detectar un grupo de pacientes con riesgo de recaída durante el seguimiento (78).

D. TNBC-DX score

El TNBC-DX es una novedosa prueba genómica diseñada para pacientes con TNBC EC I-III de reciente diagnóstico. Integra el estadio del tumor, compromiso ganglionar con firmas inmunes y de proliferación. Se ha reportado que se asocia significativamente con la pCR tras ajustar variables clínicas y de tratamiento, así como identificar a las pacientes con mayor o menor riesgo de recurrencia independientemente del estado de la pCR y del uso de pembrolizumab (79).

6.6.3.1 REGÍMENES RECOMENDADOS

A. AC x 4 ciclos + Docetaxel cada 3 semanas x 4 cursos

ADRIAMICINA	60 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	EV	Día 1	
DOCETAXEL	100 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.

En el estudio NSABP B-27, las pacientes (n=784) fueron asignados a recibir AC preoperatoria seguida de cirugía, 783 pacientes fueron asignados a AC seguido de Docetaxel y cirugía, y 777 pacientes fueron asignados a recibir AC seguido de cirugía y luego Docetaxel. Los resultados demostraron que la adición de Docetaxel a AC no tuvo un impacto significativo en DFS (59 vs 62%) ni en OS (74% con AC vs 75% con docetaxel). El Paclitaxel preoperatorio agregado a AC incrementó significativamente la proporción de

pacientes con respuestas patológicas completas (pCR) en comparación con AC preoperatoria sola (26% vs 13%). Los pacientes que lograron una pCR tuvieron resultados de DFS y OS significativamente superiores en comparación con aquellos que no la lograron. B-27 demuestra que la terapia preoperatoria es equivalente a la terapia adyuvante y que la adición de taxanos preoperatorios a AC mejora la pCR(7).

Luego de un seguimiento de 8 años, comparado con AC sólo, la incorporación de Docetaxel en el set neoadyuvante obtuvo mejores tasas de respuesta (91% vs 86%) y pCR (26% vs 13%) sin mejora significativa en OS (75% vs 74%) ni DFS (59 vs 62%).

B. AC x 4 ciclos + Paclitaxel semanal x 12 semanas o Paclitaxel cada 3 semanas x 4 cursos

ADRIAMICINA	60 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 semanas.
PACLITAXEL	175 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.

C. AC x 4 ciclos (dosis densa) + Paclitaxel semanal x 12 cursos o Paclitaxel cada 3 semanas x 4 cursos

ADRIAMICINA	60 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 2 semanas por 4 cursos. + G-CSF (Filgastrim).
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m2	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 cursos.
PACLITAXEL	175 mg/m²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.

Se estudió dicho esquema en set adyuvante, en mujeres con cáncer de mama y compromiso ganglionar axilar (n=2005), donde se comparó Adriamicina - Paclitaxel - Ciclofosfamida (ATC) secuencial y AC seguidos de Paclitaxel. (I) Adriamicina (A) x4 (dosis cada 3 semanas), seguido de Paclitaxel x4 y Ciclofosfamida (C) x 4; (II) A por 4 (dosis cada 2 semanas), seguido de Paclitaxel x4 y C x4 con filgrastim; (III) AC concurrente por 4 (dosis cada 3 semanas), seguido de Paclitaxel x4; (IV) AC concurrente por 4 (dosis cada 2 semanas), seguido de Paclitaxel x 4 con filgrastim. Los tratamientos de dosis densas comparados con los secuenciales obtuvieron una mejora en la DFS (RR: 0,74; P=0,01), y OS (RR 0,69; P=0,01); sin embargo, entre estos 2 esquemas de dosis densas (AC-Paclitaxel con dosis cada 3 o 2 semanas) no hubo diferencias significativas en DFS y OS. La neutropenia severa fue menos frecuente en los pacientes que recibieron dosis densas. La DFS a 4 años fue del 82% para los regímenes a dosis densas y del 75% para los otros.

No hubo diferencia en DFS o OS entre los esquemas concurrentes y secuenciales. La quimioterapia secuencial es tan efectiva como la quimioterapia concurrente(43).

En otro estudio (NASBP B-28) se randomizaron en 2 grupos a mujeres con cáncer de mama operado (n=3060) que recibieron AC x4 y otro grupo que recibió AC x4 seguidos de Paclitaxel x4 cursos también. La adición de Paclitaxel a AC redujo significativamente la DFS en un 17%, sin embargo, la mejoría en la OS no fue estadísticamente significativa(76).

D. TC (Docetaxel + Ciclofosfamida) x 4 cursos

DOCETAXEL	75 mg/m²	EV	Día 1
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m²	EV	Día 1
Repetir cada 3 semanas por 4 ciclos			

En un estudio se randomizaron pacientes con cáncer de mama temprano operado (n=1016) en 2 grupos, uno que recibió como quimioterapia adyuvante Doxorrubicina/Ciclofosfamida (AC) y al otro grupo con Docetaxel/Ciclofosfamida (TC) cada 3 semanas. A los 5 años, la DFS fue superior para TC en comparación con AC (86% v 80%); sin embargo, la diferencia en OS no fue significativa (90% vs 87%). Se presentó mayor tasa de mialgias, artralgias y neutropenia febril en el brazo TC y más náuseas y vómitos en el de AC. Se concluyó que, a los 5 años, el tratamiento con TC se asoció a una DFS superior y un perfil de toxicidad diferente en comparación con el tratamiento con AC. A los 7 años de seguimiento, la diferencia en DFS entre TC y AC siguió siendo significativa (81% vs. 75%) y la OS mostró ser estadísticamente mejor en TC (87% vs. 82%). TC fue superior tanto en pacientes mayores como en pacientes más jóvenes. Se tuvo más neutropenia febril con TC y más anemia con AC. Con un seguimiento más prolongado, 4 ciclos de TC fueron superiores al AC estándar (DFS y OS), siendo un régimen bastante tolerable en pacientes mayores y jóvenes(44).

E. Regímenes basados en carboplatino

La adición de carboplatino a taxano mejora las tasas de pCR y la EFS, pero su impacto en la OS es menos seguro. Las pacientes con gBRCAm 1/2 responden muy bien al tratamiento estándar basado en antraciclina-taxano, independientemente del uso de platino. Los iPARP inducen altas tasas de pCR (> 40%) pero no se consideran el tratamiento estándar neoadyuvante y es mejor reservarlos para la terapia adyuvante para pacientes con enfermedad residual tras el tratamiento sistémico perioperatorio.

6.6.4 TIEMPO QUIRÚRGICO POSTERIOR A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento sistémico neoadyuvante es actualmente una opción para las pacientes con cáncer de mama. Luego del mismo, el manejo quirúrgico de la mama y la axila es mandatorio(77); sin embargo, el tiempo de intervalo entre la neoadyuvancia y el tratamiento quirúrgico no se encuentra claramente definido. En la práctica clínica, habitualmente, el tumor primario es resecado algunas semanas posteriores al tratamiento neoadyuvante, pero no se encuentra claro el impacto en el tratamiento sistémico ante el retraso de la cirugía.

Por otro lado, con respecto al tratamiento adyuvante sistémico, este debe iniciarse lo más pronto posible luego de la cirugía del tumor primario. Se ha demostrado que la eficacia de la adyuvancia va disminuyendo pasada las 12

semanas luego de la cirugía(78). Las guías de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica sugieren iniciar el tratamiento adyuvante preferentemente entre las 2-6 semanas posterior a la cirugía; sin embargo, no hay ninguna recomendación específica sobre el tiempo seguro entre el tratamiento sistémico neoadyuvante y la cirugía(70).

En una revisión retrospectiva que se llevó a cabo en el Hospital de Modena en Italia, se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en estadíos I, II y III, tratados con quimioterapia neoadyuvante, los cuales fueron divididos en dos grupos con respecto al tiempo de intervalo entre el tratamiento sistémico y la cirugía, se determinó como punto de corte 21 días para la asignación de grupos y se demostró que pasada las 8 semanas post neoadyuvancia, el retraso de la cirugía tiene un impacto en la sobrevida de los pacientes.

En la práctica diaria, el intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía se encuentra condicionado por los efectos adversos de la quimioterapia, por lo que hay que esperar un determinado tiempo para obtener una recuperación hematológica y el paciente pueda entrar a sala de operaciones bajo las mejores condiciones. Asimismo, el tiempo de espera está sujeto a las diversas comorbilidades y condición de cada paciente.

Es importante mencionar que, desde el punto de vista de los pacientes, el retraso de la cirugía condiciona un estado de ansiedad y morbilidad psicológica. Los pacientes pueden considerar dicho intervalo como una pérdida de tiempo y percibir brechas innecesarias en la indicación de la cirugía.

El estudio de Omarini et al, concluye que 21 días es el tiempo más corto para obtener una recuperación adecuada de los efectos adversos de la quimioterapia y que debería llevarse a cabo en ese periodo de tiempo el tratamiento quirúrgico del tumor primario. Además, menciona que los pacientes tratados hasta los 21 días tienen mejor sobrevida global y tiempo libre de enfermedad en comparación con mayor tiempo de espera (85).

6.6.5 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA POST NEOADYUVANCIA

Existen varios sistemas de estadificación patológica que caracterizan el tumor residual en pacientes sometidas a QNA para el cáncer de mama. La pCR es ahora aceptada por la FDA como un objetivo para otorgar la aprobación acelerada de medicamentos. Se han desarrollado sistemas de estadificación tumoral patológica neoadyuvantes como RCB (carga residual del cáncer, "Residual Cancer Burden") y el yAJCC (American Joint Commitee on Cancer post-neoadjuvant therapy staging system) para caracterizar los tumores residuales cuando los pacientes no logran pCR. El sistema óptimo y la forma en que estos sistemas se complementan entre sí no se ha determinado hasta la fecha(80).

A. RCB (Residual Cancer Burden)

Un punto fundamental de los ensayos clínicos neoadyuvantes en que la respuesta tumoral (endpoint surrogado) debe ser fuertemente correlacionado con la supervivencia a largo plazo. La pCR se ha adoptado como objetivo primario para los ensayos neoadyuvantes. Si bien se menciona que la pCR debe incluir pacientes sin carcinoma invasivo residual (pT0), la presencia de ganglios metastásicos, celularidad residual mínima y carcinoma in situ residual no se define consistentemente como pCR o enfermedad residual (RD). Cuando no hay cáncer invasivo residual en la mama, el número de

ganglios linfáticos axilares comprometidos están inversamente relacionados con supervivencia. Por el contrario, los pacientes que se convierten a ganglio negativo después del tratamiento tienen excelente sobrevida, incluso si hay enfermedad residual (RD) en la mama. Es por ello que la combinación del tamaño tumoral y estado ganglionar después de la neoadyuvancia es pronóstico(81).

La clasificación de Miller y Payne ignora el tamaño tumoral y el estado ganglionar por completo, y sólo estima la disminución la celularidad luego del tratamiento. Sin embargo, la reducción de la celularidad es mayor cuando el tumor residual es pequeño, lo que sugiere una relación entre el tamaño residual y la celularidad. Mientas que la RD microscópica, la apariencia citológica alterada y el volumen tumoral estimado <1 cm^3 es un indicador de buena respuesta, estos tienden a ser parámetros descriptivos y son difíciles de aplicar en lechos tumorales con focos microscópicos de carcinoma. Además, no hay evidencia que el carcinoma residual in situ aumente el riesgo de futura recaída a distancia(79).

Por lo tanto, un estudio del MD Anderson propuso a RCB como una variable continua derivada de dimensiones primarias del tumor, la celularidad del lecho tumoral y la carga ganglionar axilar. RCB se estima a partir de secciones patológicas de rutina del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales después de la finalización de la terapia neoadyuvante. 6 variables están incluidas en una fórmula de cálculo, la cual se puede encontrar en un sitio web especializado (MD Anderson Cancer Center) dedicado al tema: http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB(79).

RCB informa una puntuación basada en la fracción del área del lecho tumoral que contiene carcinoma invasivo, excluyendo carcinoma in situ ("celularidad"), las dimensiones del lecho tumoral que contiene cáncer residual, el número de ganglios linfáticos positivos y el diámetro más largo de la mayor metástasis ganglionar residual. Luego, los puntajes se clasifican según puntos de corte predefinidos, con un puntaje de 0 que representa pCR y puntajes I-III que representan progresivamente mayores extensiones de cáncer residual(79).

Los pacientes tenían un aumento de casi el doble en el riesgo de recaída para cada unidad de aumento en el índice RCB (HR=1.94; IC 95%, 1.47- 2.55; P=.001). El índice RCB se asoció significativamente con el riesgo de recurrencia de la enfermedad (HR=2.50; IC 95%, 1.70-3.69; P=.001).

Se identificaron los siguientes grupos para asignar a los pacientes con RD después del tratamiento con QNA: RCB-0 (no enfermedad residual, pCR), RCB-I (RD mínima), RCB-II (RD moderado) y RCB-III (RD extenso). Se determinó que la diferencia de las tasas de recaída a distancia a los 5 años entre los grupos con el peor pronóstico (RCB-III) y el mejor (RCB-0) fue 48.5% (IC 95%, 28.1-65.6), proporcionando una separación suficiente para clasificar de manera objetiva a los pacientes en grupos con diferente pronóstico.

Dentro del análisis, se observó que los pacientes con RCB-I (RD mínima) **tuvo el mismo pronóstico a los 5 años** que aquellos con RCB-0, independientemente del tipo de quimioterapia neoadyuvante, la terapia hormonal adyuvante, o el estado patológico de RD. Por lo tanto, la combinación de RCB-0 (pCR) y RCB-I amplían el subconjunto de pacientes que se han beneficiado de la quimioterapia neoadyuvante. RCB-III (RD extensa) se asoció con mal pronóstico, independientemente del tipo de quimioterapia neoadyuvante, terapia hormonal adyuvante o estado patológico

de RD. En general, todos los pacientes con RCB-III quienes no recibieron terapia hormonal adyuvante, sufrieron una recaída a distancia dentro de los 3 años. La mayoría de pacientes RH+/HER2- (60%) fueron clasificados como RCB-II. El índice RCB es un modelo de riesgo que mejora la predicción de una recaída a distancia después de la QNA(86).

Un estudio comparó los diferentes tipos de respuesta en pacientes (n=162) donde los que alcanzaron pCR (RCB-0 y yAJCC 0) tuvieron el más bajo riesgo de recurrencia (RFS a los 5 años de 92%), mientras que RCB y yAJCC identificaron pacientes de alto riesgo. Los subtipos RH y HER2 mejoraron aún más la predicción del riesgo. Los pacientes con RD bajo o intermedio (RCB-I o II, yAJCC 1 o 2) tuvieron un incremento de riesgo de 4 veces de recaída o muerte. El riesgo se incrementó a 11 veces en los pacientes con enfermedad extensa (RCB-III, yAJCC 3). Los pacientes con TNBC o HER2 (+) con yAJCC III o RCB-III tienen el mayor riesgo de recurrencia temprana (RFS a los 5 años de 27%). Este estudio mostró que el 31% de pacientes tenían puntuaciones discrepantes de RCB y yAJCC. Se identificó que la afectación de ganglios linfáticos y la celularidad tumoral como factores que ocasionan estas discrepancias. Por lo tanto, se recomienda un beneficio de reportar ambos (RCB y yAJCC) para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia (82) **(Anexo 12).**

6.6.6 MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA

A. Cáncer de mama HER2 negativo

Capecitabina adyuvante: Estudio CREATE-X

Los pacientes que tienen carcinoma invasivo residual luego de recibir terapia neoadyuvante para TNBC tienen un peor pronóstico (alto riesgo de recaída, entre un 20-30%). El ratio de pCR alcanzado en un test patológico oscila entre un 13% a 22% en las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo. Las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo sólo recibían radioterapia postoperatoria. El beneficio de quimioterapia adyuvante para estos pacientes no estuvo claro(20).

La Capecitabina (pro-droga oral de fluorouracil) ha demostrado ser efectiva en pacientes con cáncer de mama metastásico. Además, es usado como monoterapia en segunda línea en pacientes cuya enfermedad es resistente a antraciclinas, taxanos o ambos(90).

Por lo tanto, el uso de capecitabina adyuvante ha sido evaluada en el estudio CREATE-X, donde se asignaron pacientes con cáncer de mama HER2 (-) con enfermedad residual luego de recibir tratamiento sistémico que contenía una antraciclina, taxano o ambos (n=910) a recibir tratamiento adyuvante con o sin Capecitabina. El objetivo primario fue sobrevida libre de enfermedad (DFS) y secundario sobrevida global (OS). Como resultados, se tuvo que la DFS a los 5 años fue mayor en el grupo capecitabina vs. el grupo control (74.1% vs. 67.6%, HR=0.70, IC 95%, 0.53-0.92, P=0.01). La OS a los 5 años, fue mayor en el grupo Capecitabina vs. el grupo control (89.2% vs. 83.6%, HR=0.59; IC 95%, 0.39-0.90, P=0.01). En el subgrupo de pacientes con TNBC, el ratio de DFS fue 69.8% en el grupo capecitabina vs. 56.1% en el grupo control (HR=0.58, IC 95%, 0.39-0.87) y OS fue 78.8% vs. 70.3% (HR=0.52, IC 95%, 0.30-0.90). Dentro de los efectos adversos, el síndrome mano-pie fue el efecto adverso más frecuente en el grupo capecitabina en un 73.4%(91).

Como conclusión, luego de una terapia neoadyuvante que incluye antraciclina, taxano o ambos; la adición de 6 a 8 ciclos de capecitabina adyuvante fue seguro y efectivo en prolongar la DFS y OS en los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que tienen enfermedad invasiva en un resultado patológico según lo mostrado en este estudio asiático (84). A pesar de que se requiere más data para pacientes no asiáticos, esta opción puede ser ofrecida para pacientes con TNBC que no alcanzan pCR luego de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (categoría IB, ESMO; categoría 2A, NCCN)(93).

Dos revisiones recientes encontraron que la capecitabina adyuvante mejora la OS, con una reducción relativa del 12-30% en pacientes con TNBC, pero con menor impacto en las pacientes con RH (+) (94)(95).

Olaparib adyuvante: Estudio OlympiA

Un aproximado de 5% de pacientes no seleccionadas con cáncer de mama temprano portan mutaciones germinales BRCA1/2 (patogénicas o probablemente patogénicas). BRCA 1/2 codifican proteínas que son críticas para la reparación del ADN por recombinación homóloga, y las pacientes con mutaciones germinales BRCA1/2 patogénicas o probablemente patogénicas evidencian una deficiencia en la reparación por recombinación homóloga.

Los inhibidores de la familia de enzimas poliadenosina difosfato-ribosa polimerasa (iPARP) explotan el principio de letalidad sintética para destruir selectivamente las células tumorales que presentan una deficiencia en la reparación de la recombinación homóloga. Se ha demostrado su actividad clínica en cánceres germinales avanzados de mama, ovario, próstata y páncreas patogénicos o probablemente patogénicos asociados a las variantes BRCA1 o BRCA2.

El estudio OlympiA es un ensayo de fase III, doble ciego y aleatorizado en pacientes con cáncer de mama temprano (EBC) HER2 negativo con variantes patogénicas o probablemente patogénicas en la línea germinal de BRCA1 o BRCA2 y factores clinicopatológicos de alto riesgo que habían recibido tratamiento local (incluyendo radioterapia, que puede interaccionar con iPARP) y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (que contiene antraciclinas, taxanos, ambos, o carboplatino) (n=1836). No se permitió quimioterapia luego de cirugía en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a 1 año de olaparib vía oral o placebo. Las pacientes con TNBC que fueron tratadas con quimioterapia adyuvante deben tener ganglio (+) o un tumor invasivo de al menos 2 cm. Los pacientes con TNBC tratados con quimioterapia neoadyuvante deben tener enfermedad invasiva residual en la mama o en los ganglios linfáticos resecados (no pCR a la terapia noeadyuvante). Los pacientes con receptor hormonal (RH) (+) que fueron tratados con quimioterapia adyuvante deben tener al menos 4 ganglios (+). Las pacientes con RH (+) tratadas con quimioterapia neoadyuvante deben tener ausencia de pCR con un score CPS+EG de 3 o más. El score CPS + EG estima la probabilidad de recaída en función al estadio clínico (EC), patológico (CPS), el estado de los receptores de estrógenos y el grado histológico (EG), las puntuaciones oscilan entre 0 y 6, y las puntuaciones más altas indican un peor pronóstico. El objetivo primario fue la iDFS.

Luego de una mediana de seguimiento de 2.5 años, la iDFS a 3 años fue del 85.9% en el grupo de olaparib vs. 77.1% en el grupo placebo (diferencia absoluta de 8.8 puntos porcentuales, IC 95%, 4.5-13.0, HR 0.58; IC 99.5%,

0.41-0.82; P<0,001). La sobrevida libre de enfermedad a distancia (DDFS) a 3 años fue del 87.5% en el grupo olaparib vs. 80.4% en el grupo placebo (diferencia 7.1 puntos porcentuales; IC 95%, 3.0-11, HR 0.57, IC 99.5%, 0,39-0,83; P<0,001). Olaparib se asoció con una menor mortalidad comparado con placebo (59 y 86, respectivamente) (HR 0.68, IC 99%, 0.44-1,05; P=0,02); sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue significativa. El perfil de seguridad fue consistente con los efectos secundarios conocidos de olaparib. Los autores concluyen que en las pacientes con EBC HER2 negativo de alto riesgo y variantes patogénicas o probablemente patogénicas en la línea germinal de BRCA1 o BRCA2, el olaparib adyuvante (tras completar el tratamiento local y la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante) se asoció con una mayor iDFS o a distancia comparado con placebo (96).

Se ha presentado también una actualización de la OS, iDFS, DDFS y seguridad del estudio OlympiA. Con una mediana de seguimiento de 3.5 años, se demostró un incremento significativo de la OS en el grupo olaparib comparado con placebo [HR 0.68, IC 98.5%, 0,47-0,97; P=0,009]. La OS a 4 años fue del 89.8% en el grupo olaparib vs. 86.4% en el grupo placebo (Δ 3.4%). La iDFS a 4 años para el grupo olaparib vs. placebo fue del 82.7% vs. 75.4% (Δ 7,3%) y la DDFS a cuatro años fue del 86.5% vs. 79.1% (Δ 7.4%), respectivamente. Los análisis de subgrupos demostraron beneficios para la OS, la iDFS y la DDFS. No se identificaron nuevos eventos adversos, incluidos nuevos casos de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico. Los autores concluyen que luego una mediana de seguimiento de 3.5 años, OlympiA demuestra una mejora estadísticamente significativa de la OS con olaparib adyuvante vs. placebo en pacientes con EBC HER2 negativo asociado a mutaciones germinales BRCA1/2 de variante patogénica, además de un mantenimiento de beneficio de iDFS y DDFS, sin nuevos eventos adversos (97).

Estudio OlympiA: Olaparib adyuvante

OLAPARIB	300 mg	VO	2 veces al día
Administrar durante 1 año, o hasta progresión o toxicidad inaceptable			

B. Cáncer de mama HER2 (+)

Ado-Trastuzumab emtansina (T-DM1) en cáncer de mama HER2 (+)

Los pacientes con cáncer de mama HER2 (+) temprano que tienen enfermedad residual invasiva luego de quimioterapia neoadyuvante y terapia dirigida anti-HER2 tienen un alto riesgo de recurrencia y muerte. La pCR ocurre en el 40 a 60% de estos pacientes. El estándar de tratamiento actual para estos pacientes es la continuación del mismo tratamiento anti-HER2 en el set adyuvante por 1 año, independientemente del estado de la respuesta patológica(98).

Trastuzumab emtansina (T-DM1) es un anticuerpo conjugado combinado de Trastuzumab y el agente citotóxico emtansina (DM1), un derivado de maytansina e inhibidor de microtúbulos, que se observó que proporciona beneficio en pacientes con cáncer de mama metastásico que fueron tratadas previamente con quimioterapia más terapia dirigida anti-HER2 como lo muestran estudios fase 3 randomizados (EMILIA, TH3RESA, MARIANNE)(98)(99)(100).

a. Ado-trastuzumab emtansina en escenario metastásico

Estudio EMILIA
(T-DM1 en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico que han recibido previamente Trastuzumab y taxano) (93)

ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1)	3.6 mg/kg	EV	Día 1
Repetir cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable			

El estudio EMILIA demostró beneficio con el uso de T-DM1 en el escenario metastásico, en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) que previamente han sido tratados con Trastuzumab y un taxano (n=961), a recibir T-DM1 vs. Lapatinib + Capecitabina. Sus objetivos primarios fueron PFS, OS y seguridad. Como resultados, se obtuvo una mediana de PFS de 9.6 meses con T-DM1 vs. 6.4 meses con Lapatinib + Capecitabina (HR=0.65, IC 95%, 0.55-0.70; P<0.001), una mediana de OS de 30.9 meses vs. 25.1 meses (HR=0.68; IC 95%, 0.55-0.85, P<0.001). La tasa de respuesta objetiva fue mayor con T-DM1 (43.6% vs. 30.8%, P<0.001). Las tasas de eventos adversos grado 3 o mayores fueron más altas con Lapatinib + Capecitabina que con T-DM1 (57% vs. 41%). La incidencia de trombocitopenia y aumento de TGI fueron mayores con T-DM1; mientras que la incidencia de diarrea, náuseas, vómitos y eritrodistesia palmo-plantar fueron mayores con Lapatinib + Capecitabina(94).

b. Ado-trastuzumab emtansina en enfermedad residual luego post neoadyuvancia

Estudio KATHERINE

El estudio fase III KATHERINE randomizado comparó el uso de Ado-Trastuzumab emtansina (T-DM1) vs. Trastuzumab como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) temprano con enfermedad residual (en la mama o ganglios linfáticos axilares) luego de recibir neoadyuvancia con quimioterapia que contiene taxanos (con o sin antraciclinas) y Trastuzumab (n=1486). Dentro de las 12 semanas post cirugía, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir T-DM1 (3.6 mg/kg IV cada 3 semanas) o Trastuzumab (6 mg/kg IV cada 3 semanas) por 14 ciclos. El objetivo primario fue sobrevida libre de enfermedad invasiva (iDFS). Como resultado, se mostró que T-DM1 redujo el riesgo de desarrollar recurrencia de enfermedad invasiva (iDFS) o muerte en 50% (HR=0.50, IC 95%, 0.39-0.64, P<0.001), que corresponde a un incremento absoluto de iDFS a los 3 años de 11.3% (77% con Trastuzumab y 88.3% con T-DM1). Objetivos secundarios como DFS e intervalo libre de recurrencia a distancia (HR=0.60, IC 95%, 0.45-0.79, 10.5% de pacientes en el grupo T-DM1 y 15.9% en el grupo Trastuzumab) también mostraron mejoría significativa con el uso de T-DM1. El análisis de subgrupos mostró beneficio de T-DM1 sobre Trastuzumab en todos los subgrupos, incluyendo pacientes con receptores hormonales positivos o con receptores hormonales negativos, estado ganglionar después de la terapia neoadyuvante, y pacientes sin enfermedad invasiva residual de 1 cm o menos en la mama. Además, el beneficio de T-DM1 sobre Trastuzumab fue observado independientemente del tipo de tratamiento neoadyuvante anti-HER2 utilizado(107).

Efectos adversos de cualquier grado fueron comunes en el grupo T-DM1 comparado con Trastuzumab (98,8% vs. 93.3%). Los efectos adversos

grado 3 más comunes fueron plaquetopenia (5.7%) e hipertensión (2.0%) en el grupo T-DM1 e hipertensión (1.2%) e injuria en piel relacionado a radiación (1%) en el grupo Trastuzumab(107).

Se ha presentado los resultados actualizados del estudio KATHERINE en el San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2023. Luego de una mediana de seguimiento de 8.4 años, el uso de T-DM1 sigue mejorando la iDFS y la OS comparado con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) con enfermedad invasiva residual tras el tratamiento neoadyuvante. El beneficio absoluto de la iDFS con T-DM1 fue del 13,7% vs. trastuzumab (80.9% vs. 67.1%, respectivamente), lo que se traduce en una reducción del riesgo del 46% (p<0,0001). T-DM1 logró una mejoría del 34% en la OS vs. trastuzumab: 89.1% vs. 84,4%, respectivamente. Todos los subgrupos también obtuvieron un beneficio de OS de T-DM1, independientemente del estado de receptor hormonal y el status ganglionar. No se reportaron nuevos eventos adversos a los ya conocidos (108).

El uso de T-DM1 adyuvante en casos de enfermedad residual luego de completar QNA combinada con terapia anti-HER2 está recomendado en las diversas GPC internacionales, con un alto nivel de evidencia **(Anexo 13).**

6.6.7 BIOMARCADORES EN NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA

A. TILs (Tumor-Infiltrating Lymphocytes)

La medición de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) ha demostrado tener un valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) y TNBC. Ha sido descrito como un factor predictor de respuesta patológica completa (pCR) a quimioterapia en varios ensayos clínicos neoadyuvantes y su aumento aparece vinculado a mejor pronóstico después de la terapia adyuvante. La puntuación de TIL puede ser utilizado como marcador pronóstico, como se muestra en una variedad de ensayos clínicos (BIG-2-98, FinHER, CLEOPATRA), proporcionando una mejora relativa del 15% al 20% en la supervivencia por un aumento del 10% en TIL y su uso como factor pronóstico está avalado por el Consenso de St. Gallen 2019(103)(104).

En el cáncer de mama, la extensiva infiltración por linfocitos T CD8+ evaluado por una tinción simple de hematoxilina y eosina (H&E) está fuertemente asociada con sobrevida y respuesta a terapia. La presencia de células T CD4+ regulatorias (Treg) están asociados con buen y mal pronóstico. Entre las subpoblaciones de células T CD4+, las células Th1 (el principal productor de interferón gamma) está asociado con resultados clínicos favorables; mientras que las células Th2 están asociadas con una disminución de la respuesta tumoral(103).

Una posible explicación es que los reguladores inmunes están presentes como parte de un ciclo de retroalimentación (feedback) normal que reacciona a una respuesta inmune antitumoral activa y continua, que puede definir potencialmente qué tumores son más inmunogénicos. Tratamiento citotóxico como quimioterapia y radioterapia pueden poner en marcha o iniciar este sistema. En esta hipótesis, una respuesta inmune antitumoral podría tener una mayor probabilidad de controlar la población heterogénea de células malignas en tumores grandes primarios y metástasis emergentes. Por lo tanto, el grado de infiltración linfocitaria es predictivo de una mejor respuesta local al tratamiento neoadyuvante y adyuvante, además de ser pronóstico a largo plazo en el control de enfermedades (103).

Diversos estudios en neoadyuvancia y adyuvancia han medido TILs tanto a nivel intratumoral y estromal. Con la evaluación del compartimiento estromal se ha permitido mayores resultados reproducibles. Algunos estudios usaron inmunohistoquímica, mientras otros evaluaron marcadores moleculares usando inmunohistoquímica y expresión génica. No se tiene un punto de corte específico para TILs (+) establecido (104).

Los TILs pueden ser evaluados usando biopsias core en el set neoadyuvante, así como en el set adyuvante. La evidencia señala que en el escenario neoadyuvante del TNBC los TILs intratumorales, así como los estromales son predictivos de respuesta patológica a la quimioterapia basada en platinos. Además, usando IHQ CD3 o CD8 en TILs intratumoral puede ser de fácil detección como la detección de TILs estromales, aunque diversos estudios señalan que los TILs intratumorales son más difíciles de evaluar comparado con los TILs estromales. La recomendación actual es la evaluación de TILs estromales como el principal parámetro de respuesta a tratamiento (105).

Sin embargo, a la fecha la puntuación de TILs no debería ser utilizado para tomar decisiones de tratamiento ni para escalar o des escalamiento(103)(104).

6.6.8 AVANCES DE TERAPIA DIRIGIDA EN NEOADYUVANCIA/ ADYUVANCIA PARA ENFERMEDAD HER2 (+) y TNBC

A. Conjugados anticuerpo fármaco

Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) son un tipo de tratamiento del cáncer de mama que combina anticuerpos monoclonales con una carga citotóxica para administrar una quimioterapia potente. El único ADC aprobado actualmente para el EBC es T-DM1 adyuvante. No obstante, se están evaluando más ADC en EBC y los ensayos en curso pueden dar lugar a nuevos protocolos de tratamiento.

El ensayo clínico KRISTINE, fase 3 randomizado, evaluó un régimen neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 (+) que reemplaza la quimioterapia sistémica tradicional con un tratamiento dirigido. Se asignó de manera aleatoria pacientes (n=444) en 2 brazos: tratamiento neoadyuvante con T-DM1 + Pertuzumab (n=223), ó TCH-P (n=221). Como resultados, se tuvo que un 44.4% del grupo T-DM1 + Pertuzumab alcanzó pCR, comparado con TCH-P (55.7%, diferencia absoluta de -11.3%, IC 95%, -20.5 a -2.0, P=0.016). Los pacientes que recibieron T-DM1 + Pertuzumab tuvieron menores efectos adversos G3-4 (13% vs. 64%). El efecto G3-4 más frecuente en el grupo T-DM1 + Pertuzumab fue plaquetopenia, seguido de fatiga. En el grupo TCH-P, los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, diarrea y neutropenia febril. No hubo muertes reportadas durante el tratamiento neoadyuvante en ambos brazos(106).

Como conclusión, la QNA + bloqueo dual (TCH-P) resulta en un incremento significativo para alcanzar la pCR que bloqueo dual solo (T-DM1 + Pertuzumab); sin embargo, mayores efectos G3-4 ocurren en el grupo TCH-P, por lo que se está buscando la manera de mejorar la eficacia de la QNA sin incrementar mayor toxicidad(106).

Una actualización de resultados a los 3 años del estudio KRISTINE mostró que T-DM1 + Pertuzumab neoadyuvante se asoció con un aumento de riesgo de eventos comparado con TCH-P en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en estadíos II o III (HR=2.61, IC 95%, 1.36-4.98), lo que refleja más eventos de progresión locorregional antes de la cirugía (6.7% vs. 0%) y

eventos recurrentes no invasivos después de la cirugía (1.3% vs. 0%). La supervivencia libre de eventos a los 3 años fue del 85.3% en el grupo T-DM1 vs. 94.2% en el grupo TCH-P). El riesgo de un evento iDFS fue similar en los 2 grupo (HR=1.11, IC 95%, 0.52-2.40). La pCR se asoció con una reducción de riesgo de eventos de iDFS, independientemente del grupo de tratamiento (HR=0.24, IC 95%, 0.09-0.60). Los eventos adversos G3-4 fueron menores en el grupo T-DM1 + Pertuzumab (31.8% vs. 67.7%) y los efectos adversos G3 o mayores que llevaron a la discontinuación de tratamiento fueron más frecuentes con T-DM1 + Pertuzumab vs. TCH-P (18.4% vs. 3.8%)(107).

En el escenario posneoadyuvante, el ensayo fase III DESTINY-Breast05 (NCT04622319) está evaluando trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs. T-DM1 como tratamiento posneoadyuvante para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo con enfermedad invasiva residual tras la terapia neoadyuvante. Las pacientes de alto riesgo se definen como aquellas con enfermedad inoperable en el momento de la presentación o con ganglios linfáticos axilares patológicos positivos tras el tratamiento neoadyuvante. El estudio comparará la iDFS entre los brazos de tratamiento T-DXd vs. T-DM1. El objetivo secundario es EFS.

El ensayo DESTINY-Breast11 (NCT051132510) está evaluando T-DXd en el contexto neoadyuvante en el cáncer de mama HER2-positivo no metastásico de alto riesgo. Las pacientes son aleatorizadas para recibir T-DXd en monoterapia o T-DXd seguido de paclitaxel-trastuzumab-pertuzumab (THP) o dosis densas de doxorrubicina más ciclofosfamida (AC) seguidas de THP. De forma similar, el ensayo ADAPT-HER2 (NCT05704829) evalúa el de-escalamiento de la terapia neoadyuvante en el grupo de riesgo intermedio bajo, evaluando la terapia T-DXd vs. QT estándar + trastuzumab + pertuzumab en pacientes HER2 (+), de riesgo intermedio bajo, con ganglios negativos y tumores cT1-2. El objetivo del ensayo es demostrar que los regímenes basados en T-DXd son superiores a los tratamientos estándar al reducir las toxicidades y mejorar los resultados.

Otros ADCs en evaluación son: trastuzumab duocarmazina, trastuzumab rezetecan, disitamab vedotin, sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecan, entre otros (108).

B. Adyuvancia extendida

A pesar de los beneficios demostrados de Trastuzumab en el escenario adyuvante, la data mostró que 15-24% de pacientes recurren luego de una mediana de 8-11 años.

Diferentes estudios incluyendo el estudio HERA (duración de 2 años de Trastuzumab), administración concurrente o secuencial de Lapatinib -un inhibidor de tirosinkinasa- con Trastuzumab (ALTTO trial), y la adición de Bevacizumab -agente antiangiogénico- a Trastuzumab (BETH trial) han sido insuficientes. El estudio APHINITY mostró un incremento significativo de 3-year iDFS con la adición de Pertuzumab y Trastuzumab adyuvante. 1 año de Trastuzumab añadido a quimioterapia adyuvante permanece como el estándar de tratamiento(110)(111).

Neratinib es un pan-inhibidor tirosinkinasa irreversible (HER1, HER2, y HER4) demostró eficacia en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásicos pretratados(112)(113).

Según el estudio ExteNET, fase 3, multicéntrico, randomizado, que comparó el uso de Neratinib dentro de 2 años después de completar el tratamiento

adyuvante con terapia basada en Trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 (+) temprano que han completado terapia neoadyuvante y adyuvante + Trastuzumab con no evidencia de recurrencia de enfermedad o enfermedad metastásica (n=2840), a recibir a 1 año de Neratinib 240 mg/día vs. placebo. El objetivo primario fue iDFS a los 2 años. Objetivos secundarios fueron OS y DFS incluyendo carcinoma ductal in-situ (DFS-DCIS)(114).

La dosis recomendada es 240 mg (6 tabletas) vía oral, continuo por 1 año. ExteNET mostró que 1 año de Neratinib, mejoró la iDFS a los 2 años luego de terapia adyuvante con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) (2.3% de beneficio absoluto de 2-year iDFS (P=.009), las diferencias fueron estadísticamente significativas en el subgrupo RH+ (HR=0.51, P=.001), sin embargo; en el subgrupo de RH- no se vio beneficio. Dentro del estudio el panel recomienda además que los pacientes con 4 o más ganglios comprometidos se benefician del uso de Neratinib. No se recomienda tratamiento con pacientes que han recibido terapia previa con Pertuzumab por falta de evidencia. Se tuvo un régimen de profilaxis antidiarreica de Loperamida con Neratinib, el cual redujo la incidencia, severidad y duración de diarrea asociada a Neratinib(114).

Un análisis a los 5 años de seguimiento del estudio ExteNET mostró que el uso de terapia adyuvante con Neratinib, administrado luego de quimioterapia y Trastuzumab, redujo significativamente la proporción de recaídas (locoregional y a distancia) [menor iDFS que en el grupo placebo, 116 vs. 163 eventos, HR=0.73, IC 95%, 88.3-91.8] sin incrementar el riesgo de toxicidad. Sin profilaxis para diarrea, los eventos más comunes grado 3-4 en el grupo Neratinib fueron diarrea (40%), pero grado 3 fue <1% y grado 4 fue 2%(115).

Dentro del análisis, los pacientes que se benefician son aquellos "de alto riesgo de recurrencia", como el subgrupo de pacientes que presentan HER2 (+) y RH+, y aquellos que han comenzado Neratinib luego de completar 1 año de Trastuzumab adyuvante (categoría 2A, NCCN)(categoría IB, ESMO) (IB, SEOM) (114)(115).

Sin embargo, no se conoce el beneficio o toxicidades en pacientes que han recibido previamente bloqueo dual con Pertuzumab/Trastuzumab o T-DM1.

C. De-escalamiento de quimioterapia usando PET/CT: Estudio PHERGain

El bloqueo dual con trastuzumab + pertuzumab (HP) ha mostrado altas tasas pCR en el EBC HER2 (+) aunque inferiores a los regímenes que contienen QT. PHERGain evaluó la respuesta metabólica precoz mediante PET al tratamiento neoadyuvante con HP y la oportunidad de desescalar la QT. Se asignó aleatoriamente (en proporción 1:4) a pacientes con EBC HER2 (+) en estadio I-III a recibir docetaxel (T), carboplatino (C) y HP (cohorte A) o HP ± terapia endocrina (TE) (cohorte B). La aleatorización se estratificó según el estado del receptor hormonal (RH). Los pacientes con metástasis subclínicas mediante PET se incluyeron en una cohorte diferente (cohorte C). La PET revisada centralmente se realizó antes de la aleatorización y después de 2 ciclos de tratamiento (cohortes A/B). Los pacientes de la cohorte A completaron un total de 6 ciclos independientemente de los resultados del PET. Los pacientes de la cohorte B que respondieron a la PET (PET-RX) continuaron con HP ± TE durante 6 ciclos, mientras que los pacientes que no respondieron al PET pasaron a recibir 6 ciclos de TCHP. Tras la cirugía, los pacientes de la cohorte B/PET-RX que no alcanzaron una pCR recibieron 6 ciclos de TCHP y todos los pacientes de las cohortes A/B completaron 18 ciclos de HP. Los pacientes de la cohorte C recibieron 6 ciclos de TCHP. Los

objetivos coprimarios fueron la pCR entre los pacientes de la cohorte B/PET-RX y la iDFS a 3 años en los pacientes asignados a la cohorte B (116).

Se incluyeron 376 pacientes (71 en la cohorte A, 285 en la cohorte B y 20 en la cohorte C). En la cohorte B, la mediana de edad fue de 50 años, el 49% tenía enfermedad con ganglios positivos y el 67% tenía tumores RH+. La pCR en la cohorte A se alcanzó en 41 pts (57.7%) y se observó en 101 pacientes incluidos en la cohorte B (35.4%). Entre los pacientes de la cohorte B, 227 (79.6%) fueron PET-RX; 86 de ellos (37.9%) obtuvieron una pCR. Entre los pacientes sin PET-RX, 15 (25,9%) obtuvieron una pCR tras añadir QT (TCHP). La pCR de PET-RX según el estado del RH fue del 44.3% para el RH (-) y 35% para el RH (+) (p=0.184). La incidencia de eventos adversos fue mayor en los pacientes asignados a la cohorte A (grado ≥3: 58.8 vs. 12%; graves: 29.4 vs. 4.6%). La tasa de pacientes con un deterioro del estado de salud global ≥10% en las cohortes A y B fue del 40.8 y el 23.5%, respectivamente.

El uso del PET identifica a los pacientes con EBC HER2 (+) que tienen más probabilidades de beneficiarse del doble bloqueo HER2 sin QT con HP. La iDFS se encuentra en curso. Los autores concluyen que PHERGain podría seleccionar un grupo de pacientes con EBC HER2 (+) que no necesitarían QT.

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 La Dirección de Medicina, la Dirección de Cirugía y la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, serán los responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.2 El Departamento de Oncología Médica, el Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos y el Departamento de Patología, serán los encargados de realizar la evaluación y el seguimiento de la implementación del presente documento normativo.

7.3 El Departamento de Oncología Médica será responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico.

7.4 Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización. Asimismo, realizará la evaluación de indicadores.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO 2: Indicadores para evaluar la implementación del Documento Técnico.

ANEXO 3: Clasificación histológica de los tumores de mama - OMS 5ta edición, 2019.

ANEXO 4: Subtipos del cáncer de mama.

ANEXO 5: Estadiaje del cáncer de mama según AJCC 8va edición.

ANEXO 6: Algoritmo de tratamiento.

ANEXO 7: Regímenes de tratamiento sugeridos para cáncer de mama HER2 (+).

ANEXO 8: Regímenes de tratamiento sugeridos para cáncer de mama triple negativo.

ANEXO 9: Tratamiento quirúrgico.

ANEXO 10: Regímenes de tratamiento adyuvante para enfermedad residual post neoadyuvancia.

ANEXO 11: Regímenes de tratamiento para adyuvancia extendida.

ANEXO 12: Comparación de pCR, RCB y yAJCC.

ANEXO 13: Seguimiento.

ANEXO 14: Formato de protocolo anatomopatológico de mama – carcinoma de mama con neodyuvancia.

ANEXO 1
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Breast cancer. Version 3.2025.	Según nivel de evidencia y consenso con ≥85% de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Marzo 2025
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Early breast cancer: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2019	Noviembre 2023
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.	Los pasos básicos en el proceso de desarrollo son: 1. Desarrollar preguntas clínicas. 2. Búsqueda sistemática de la evidencia. 3. Evaluar críticamente la evidencia. 4. Incorporar la evidencia económica en salud.	Realiza una "declaración de calificación" considerando: 1. La solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención 2. El grado de consenso. 3. Los costos y la rentabilidad de una intervención.	2018	Enero 2024

Cancer Care Ontario (CCO)	The role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer.	Programa en atención basada en evidencia (PEBC). Este proceso incluye una revisión sistemática, la interpretación de la evidencia por parte del grupo de trabajo, un borrador de recomendaciones, una revisión interna por expertos en contenido y metodología, así como una revisión externa por parte de los clínicos de Ontario y otras partes interesadas.	Adaptado de la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Calidad de la evidencia alta, intermedia, baja e insuficiente. Descripción narrativa del riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios individuales.	2011	Marzo 2015
	The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer.			2011	Marzo 2015
	Diagnostic Imaging in Breast Cancer.			2012	Abril 2012
	Baseline Staging Test in Primary Breast Cancer.			2011	Enero 2015
	The Utility of PET/CT in Breast Cancer (Stages II-IV): An Evidence Summary.			2014	Enero 2014
	Management of the axilla in early-stage breast cancer: Ontario Health and ASCO guideline. J Clin Oncol. 2021			2021	Setiembre 2021

Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA)	The pathology reporting of breast cancer. National Breast and Ovarian Cancer and Australian Cancer Network. 3rd edition.	Se resume en los siguientes pasos: Estructurar preguntas de investigación. Desarrollar una estrategia de búsqueda por cada pregunta clínica. Realizar una búsqueda de la literatura. Evaluar críticamente la literatura. Formular y calificar las recomendaciones.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (NHMRC).	2008	Abril 2016
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-breast cancer (2022)	Esta GPC se basa en una revisión sistemática de estudios relevantes y en el consenso de expertos de GEICAM, SOLTI y SEOM.	Se midió la calidad y fuerza de la evidencia según recomendaciones de ESMO.	2022	Octubre 2023

OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.

ANEXO 2
INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO

INDICADOR A	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta patológica completa con tratamiento neoadyuvante.
Tipo de indicador	Resultado.
Cálculo	Por fórmula: Total de pacientes que alcanzan pCR/Total de pacientes con cáncer de mama HER2 (+) y TNBC que reciben neoadyuvancia.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Sistema informático INEN (SISIINEN)
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el manejo multidisciplinario indicado.
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, candidata a recibir tratamiento neoadyuvante como primera intención y es sometida a cirugía. Se desea valorar la pCR post neoadyuvancia en la pieza operatoria.

INDICADOR B	
Nombre del indicador	Tiempo desde el término de la neoadyuvancia hasta la cirugía
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Media de tiempo
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Sistema informático INEN (SIS-INEN)
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el manejo multidisciplinario indicado
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de cáncer de mama HER2 (+) localmente avanzado, candidata a recibir tratamiento neoadyuvante como primera intención, con posterior cirugía. Se desea valorar el tiempo desde el término de la neoadyuvancia hasta la cirugía.

ANEXO 3
CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA – OMS 5TA EDICION 2019

TIPO HISTOLÓGICO
a) **Carcinoma infiltrante de la mama** - Carcinoma infiltrante sin tipo especial (NOS) - Carcinoma oncocítico - Carcinoma rico en lípidos - Carcinoma rico en glucógeno - Carcinoma sebáceo - Carcinoma lobulillar infiltrante - Carcinoma infiltrante tipo tubular - Carcinoma infiltrante tipo cribiforme - Carcinoma infiltrante tipo mucinoso - Cistoadenocarcinoma mucinoso - Carcinoma infiltrante tipo micropapilar - Carcinoma con diferenciación apocrina - Carcinoma metaplásico
b) **Tumores raros y tipo glándula salival** - Carcinoma de células acinares - Carcinoma adenoide quístico • Carcinoma adenoide quístico clásico • Carcinoma adenoide quístico sólido-basaloide • Carcinoma adenoide quístico con transformación de alto grado - Carcinoma secretor - Carcinoma mucoepidermoide - Adenocarcinoma polimorfo - Carcinoma de células altas con polaridad invertida
c) **Neoplasias neuroendocrinas** - Carcinoma neuroendocrino NOS - Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas - Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care 2013 May;8(2):149–54.

ANEXO 4
SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Subtipo (GEP)	Clasificación IHC (St. Gallen)*
Luminal A	**"Luminal A"** RE(+) y/o RP (+), HER2 (-), Ki67 bajo
Luminal B	**"Luminal B (HER2 negativo)"** RE (+), HER2 (-) y al menos una de las siguientes condiciones: - Ki67 alto - RP negativo o bajo **"Luminal B (HER2 positivo)"** RE (+), HER2 sobreexpresado o amplificado, Ki67 cualquier valor, RP cualquier valor
HER2 enriquecido	**"HER2 positive (no luminal)"** HER2 sobreexpresado o amplificado, RE y RP ausentes
Basal-like	**"Triple negativo"** RE y RP ausentes, HER2 negativo

GEP: Perfil de expresión génica, IHC: Inmunohistoquímica, RE: Receptor estrógeno, RP: Receptor progesterona, HER2: Receptor 2 del Factor de crecimiento epidérmico humano
* Las definiciones clinicopatológicas sustitutivas de los subtipos de carcinoma invasivo temprano de mama, adoptadas por el panel de expertos de la 13ª Conferencia Internacional sobre cáncer de mama de St Gallen (2013), basadas en pruebas de inmunohistoquímica de RE, RP, ERBB2 (HER2) y Ki67 con confirmación de hibridación in situ cuando corresponda.

ANEXO 5
ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN

CLASIFICACIÓN TNM AJCC 8VA EDICIÓN	
Clasificación de las categorías y subcategorías de la 8va edición de la agrupación TNM para los tumores de mama.	
T: tumor primario	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: - Tis(DCIS): carcinoma ductal in situ. - Tis(LCIS): carcinoma lobulillar in situ. - Tis (Paget's): enfermedad de Paget del pezón NO asociado con carcinoma. invasivo y/o carcinoma in situ (DCIS y/o LCIS) en el parénquima mamario subyacente.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión: - T1mi: Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión. - T1a: Tumor > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión. - T1b: Tumor > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión. - T1c: Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	Tumor ≥ 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor ≥ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos en piel): - T4a: Extensión a la pared torácica, no incluyendo solo adherencia/invasión del músculo pectoral. - T4b: Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluido el peau d'orange) de la piel, que no cumplen los criterios para carcinoma inflamatorio - T4c: Ambos T4a y T4b. - T4d: Carcinoma inflamatorio.
• La invasión de la dermis no califica por sí solo para catalogarlo como T4. • La clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.	
N: compromiso ganglionar regional.	
cN: compromiso ganglionar regional clínico (cN: clínico).	

cNx	Compromiso ganglionar regional no puede ser evaluado (ejm: previamente removido).
cN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
cN1	Metástasis a nivel ipsilateral móvil I, II ganglio linfático axilar o axilares.
cN2	Metástasis a nivel ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o en los ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes. - N2a: Metástasis ipsilateral en nódulos linfáticos nivel I, II a ganglios linfáticos axilares fijados entre sí (apelmazados) o en otras estructuras. - N2b: Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente y en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares del nivel I, II clínicamente evidentes.
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III) ipsilaterales con o sin afectación ganglionar axilar de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente con metástasis en ganglios linfáticos axilares de nivel I, II clínicamente evidentes; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos mamarios internos o axilares. - N3a: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales. - N3b: Metástasis in ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilares. - N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).
pN: compromiso ganglionar regional (pN: patológico)	
pNX	Compromiso ganglionar regional no puede ser evaluado (ejm: extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medio histológico - pN0(i–): No metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, inmunohistoquímica (IHC) negativa. - pN0(i+): Células malignas en ganglio (s) linfático (s) regional (es) que no son> 0,2 mm [detectadas por tinción con hematoxilina y eosina (H&E) o IHC, incluidas agrupaciones de células tumorales aisladas (ITC). - pN0(mol–): No metástasis regionales de ganglios linfáticos histológicamente, hallazgos moleculares negativos (RT – PCR). - pN0(mol+): Resultados moleculares positivos (RT – PCR) 1, pero no se detectaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares; y / o en los ganglios mamarios internos con metástasis detectadas por SLNB (biopsia de ganglio centinela) pero no detectadas clínicamente. - pN1mi: Micrometástasis (> 0.2 mm y / o> 200 células, pero ninguna> 2.0 mm) - pN1a: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis> 2,0 mm. - pN1b: Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente.

	- pN1c: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. - pN2a: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito de tumor> 2,0 mm). - pN2b: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectados en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel axilar III); o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares de nivel positivo I, II; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales. - pN3a: Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito de tumor> 2,0 mm); o metástasis a los ganglios infraclaviculares (nivel linfático axilar nivel III). - pN3b: Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilateral clínicamente detectados en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente. - pN3c: Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
**Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imagenología (excluyendo la linfocentellografía), o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo (f), por ejemplo, cN3a (f).	
M: metástasis a distancia	
M0	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia*.
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero depósitos de células tumorales detectadas microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido nodal no regional que no > que 0.2 mm en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.
cM1	Metástasis a distancia detectada clínica y radiológicamente.
pM1	Metástasis detectables a distancia, determinadas por medios clínicos y radiográficos clásicos y / o histológicamente probadas > 0.2 mm.
*Notar que los estudios de imágenes no son requeridos para asignar la categoría cM0.	

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO CLÍNICO ANATÓMICO**

Agrupación en estadíos clínicos anatómicos de acuerdo a la 8va edición

Estadío	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

- T1 incluye T1mi.
- Tumores T0 y T1 sólo con micrometástasis ganglionar (N1mi) son clasificados como EC IB.
- Tumores T2, T3 y T4 con micrometástasis ganglionar (N1mi) son clasificados usando la categoría N1.
- M0 incluye M0(i+).
- La designación pM0 no es válida, cualquier M0 es clínico.
- Si un paciente presenta enfermedad M1 previo a tratamiento neoadyuvante, el estadío es IV y permanece en IV independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia.
- La designación del estadío puede cambiar si los estudios de imágenes postquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre que los estudios se realicen dentro de los 4 meses del diagnóstico en ausencia de progresión de enfermedad, y siempre que el paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante.
- El estadío luego de terapia neoadyuvante es designado con el prefijo "yc" o "yp" a la clasificación T y N. No se tiene un estadío clínico anatómico asignado si se tiene una pCR, definida como ypT0ypN0cM0.
- El sufijo ganglio centinela (sn) se utiliza cuando se realiza sólo la técnica del ganglio centinela sin disección ganglionar axilar subsecuente. Ejemplo: pN0 (sn).

*H&E: Hematoxilina y Eosina, IHC: Inmunohistoquímica, CTA: Células tumorales aisladas, RT - PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o reversa.

**Sólo debe usarse en regiones globales cuando las pruebas de biomarcadores no están

disponibles de forma rutinaria.
Tomado de: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

GRADO HISTOLÓGICO DE CÁNCER INVASIVO
(Scarff-Bloom-Richardson SBR Grading System, Nottingham Modification)

GX	El grado no puede ser estimado.
G1	Grado histológico combinado bajo (favorable): SBR score de 3-5 puntos.
G2	Grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable): SBR score de 6-7 puntos.
G3	Grado histológico combinado alto (desfavorable): SBR score de 8-9 puntos.

Todos los carcinomas invasivos deben ser asignados a un grado histológico. El grado histológico combinado de Nottingham (modificación Nottingham del sistema de grado SBR) está recomendado y se estipula su uso por el Colegio de Patología Americano (CAP). El grado del tumor está determinado evaluando características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear, conteo mitótico), asignando un valor desde 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica, y sumando los puntajes para las 3 categorías. Un score combinado de 3-5 puntos es designado como grado 1, un score combinado de 6-7 puntos es grado 2, un score combinado de 8-9 puntos es grado 3.

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO CLÍNICO PRONÓSTICO

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
TisN0M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1*N0M0 T0N1miM0 T1*N1miM0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IB
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IB
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	

		G3			Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	
					Negativo	IB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
		G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
	T0N1**M0 T1N1**M0 T2N0M0	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIB
		G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
			Negativo	Positivo	Positivo	
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	
		G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	Positivo	IIA
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	
	T2N1***M0 T3N0M0				Negativo	
		G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	Positivo	IIA
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	
					Negativo	IIIB

	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	

				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	IIIC
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
Cualquier T cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

El estadío clínico pronóstico aplica para todas las pacientes con cáncer de mama para una clasificación clínica y estadiaje. Se utiliza el tamaño tumoral clínico (T), ganglio (N) y metástasis (M) basados en la historia clínica, examen físico, e imágenes realizadas (no necesariamente para estadiaje clínico) y biopsias relevantes. Información sobre perfil genómico no está incluida en el estadio clínico pronóstico, así como información patológica de la cirugía es necesaria para determinar el pronóstico usando estas herramientas.

*T1 incluye T1mi

**N1 incluye N1mi. Tumores T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en el estadío pronóstico como T2N1, T3N1 y T4N1, respectivamente.

Notas:

1. Ya que la categorización N1mi requiere evaluación del ganglio completo, y no se puede asignar sobre la base de un FNA o biopsia core, N1mi sólo puede ser usado con el estadío clínico pronóstico cuando el estadío clínico está basado en un ganglio linfático resecado en ausencia de resección de un cáncer primario, como la situación cuando se realiza una biopsia de ganglio centinela previo a recibir quimioterapia neoadyuvante o terapia endocrina.
2. Para casos con compromiso ganglionar sin evidencia de tumor primario (ejm: T0N1, etc.) o carcinoma ductal mamario in situ (ejm: TisN1, etc.), el grado, HER2, RE, RP e información del tumor en el ganglio debe ser usado para asignar un estadío.
3. En casos cuando HER2 es determinado como "equívoco" por ISH (FISH o CISH) usando las guías 2013 ASCO/CAP HER2, la categoría HER2 "negativo" deber ser usada para estadiaje en estadio pronóstico.
4. El valor pronóstico de estos grupos de estadío pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama a quienes se les ha ofrecido y fueron mayormente tratadas con terapia endocrina y/o terapia sistémica (incluyendo terapia anti-HER2) apropiada.

Tomado de: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO PATOLÓGICO PRONÓSTICO

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
TisN0M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1*N0M0 T0N1miM0		Positivo	Positivo	Positivo	
				Negativo	

T1*N1miM0	G1		Negativo	Positivo	IA
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IB
T0N1**M0 T1N1**M0 T2N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	

				Negativo	
T2N1***M0 T3N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIA
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	

		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	IIIC
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIC
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
Cualquier T cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

*T1 incluye T1mi

**N1 incluye N1mi. Tumores T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en el estadío pronóstico como T2N1, T3N1 y T4N1, respectivamente.

Notas:

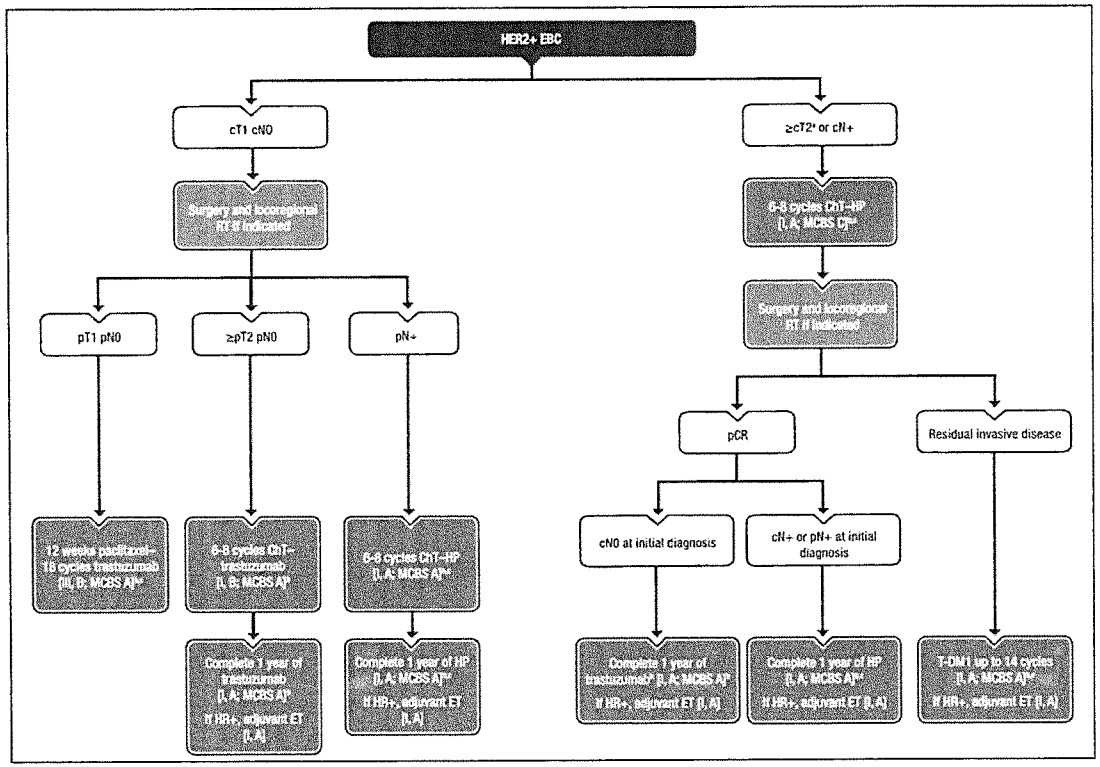
1. Para casos con compromiso ganglionar sin evidencia de tumor primario (ejm: T0N1, etc.) o carcinoma ductal mamario in situ (ejm: TisN1, etc.), el grado, HER2, RE, RP e información del tumor en el ganglio debe ser usado para asignar un estadío.
2. En casos cuando HER2 es determinado como "equívoco" por ISH (FISH o CISH) usando las guías 2013 ASCO/CAP HER2, la categoría HER2 "negativo" deber ser usada para estadiaje en estadio pronóstico.
3. El valor pronóstico de estos grupos de estadío pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama a quienes se les ha ofrecido y fueron mayormente tratadas con terapia endocrina y/o terapia sistémica (incluyendo terapia anti-HER2) apropiada.

Tomado de: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017).

ANEXO 6

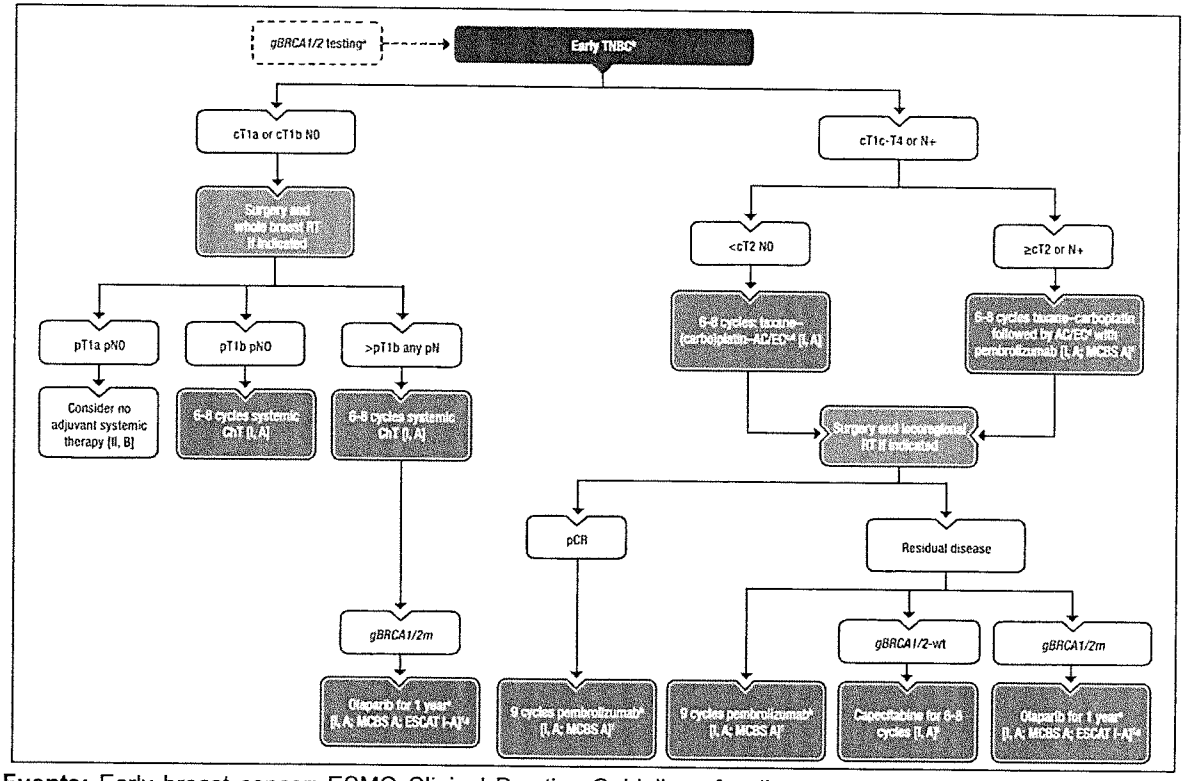
ALGORITMO DE TRATAMIENTO

ANEXO 6A: ALGORITMO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE HER2 (+)



Fuente: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. Volume 35. Issue 2. November 2023.

ANEXO 6B: ALGORITMO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE TRIPLE NEGATIVO



Fuente: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. Volume 35. Issue 2. November 2023.

ANEXO 7

REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del beneficio clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
TCH**(32)	Docetaxel 75 mg/m² día 1 Carboplatino 6AUC día 1 cada 21 días por 6 ciclos + H 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN 1B, ESMO IA, SEOM	BCIRG-006	3222	A: AC seguido de Docetaxel (AC-T) cada 3 semanas B: AC seguido de Docetaxel (AC-T) cada 3 semanas + H	5-year DFS: TCH 81% (HR 0.75 en comparación con AC-T); P=0.04 AC-TH 84% (HR 0.64 en comparación con AC-T); P<0.001 AC-T 75%	No hubo diferencias significativas en DFS entre los regímenes con H, aunque ambos fueron superiores a AC-T Los ratios de CHF y disfunción cardiaca fue mayor en AC-TH vs. TCH (P<0.001).
TCH** + Pertuzumab (P)(33)	TCH + Pertuzumab 840 mg IV día 1, seguido de Pertuzumab 420 mg IV día 1 cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN 1B, ESMO IA, SEOM	TRYPHAENA	225	A: FEC + H + P x3 seguido de Docetaxel + H + P x3 B: FEC x3, seguido de T + H + P x3	TCH-P x6 (brazo C): LVSD: 1.4 (0.0-7.6). LVEF ≥10% del basal: 2.7 (0.3-9.4)	El endpoint del estudio fue seguridad cardiaca. pCR: 66.2% en TCH-P (brazo C) vs 61.3% en brazo A y 57.3% en brazo B.
AC seguido de Paclitaxel (T) + Trastuzumab (H)**(34)	A 60 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas +	2A, NCCN 1B, ESMO IA, SEOM	B-31 (NCT00004 06) N9831 (NCT00005	2043 (B-31) 1633 (N98	AC seguido de Paclitaxel semanal	DFS: 0.48 (0.39-0.59, P<0.0001=	Trastuzumab mayor DFS a los 3 años (87.1%) que grupo control (75.4%). Diferencia absoluta 11.8%.

	Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.		97)	31)			
AC dosis densa (ddAC) seguido de Paclitaxel (T) + Trastuzumab (H)**(35)	A 60 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 14 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas + Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN 1B, ESMO	-	70	AC seguido de Paclitaxel + Trastuzumab	A los 28 meses de mediana de seguimiento, LVEF fue 66% (basal fue 68%). 1% (1 paciente) tuvo CHF. No hubo eventos cardiacos mortales.	ddAC seguido de P/T es seguro y no incremento eventos cardiacos comparado con regímenes estándar.
ACTH + Pertuzumab (P)(36)	A 60 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas + Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año + Pertuzumab 840 mg día 1, seguido de 420 mg cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN 1B, ESMO IB, SEOM	APHINITY	4804	AC seguido de Paclitaxel + Trastuzumab + placebo	3-year iDFS: 0.81 (0.66-1.00, P=0.045) 94.1% vs. 93.2%	En el grupo N-, se tuvo 3-year iDFS de 97.5% en el grupo Pertuzumab vs. 98.4% en el grupo placebo (HR=1.13) Diarrea grado 3 más común con Pertuzumab (9.8% vs. 3.7%).
ddAC seguido de TH-P(37)	Cohorte A: A 60 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 14 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas +	2A, NCCN 1B, ESMO	BERENICE	397	Cohorte B: FEC por 4 ciclos, seguido de Paclitaxel + Trastuzumab y	pCR cohorte A: 61.8% pCR cohorte B: 60.7%	El endpoint primario fue seguridad cardiaca (6.5% cohorte A y 2.0% cohorte B tuvo al menos una disminución de FEVI).

	Trastuzumab y Pertuzumab por 4 ciclos.				Pertuzumab por 4 ciclos		La mayor pCR fue en el subtipo PAM50 HER2 enriquecido (75% y 73% respectivamente).
Paclitaxel (T) + Trastuzumab (H)(38)	T 80 mg/m² día 1 semanal por 12 semanas Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN IIB, SEOM	APT	406	Control	3-year iDFS: 98.7% (97.6%-99.8%) P<0.001	En pacientes con EC I, T+H fue asociado con un riesgo de recurrencia temprana de 2% a los 3 años.
Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab (59)	T 80 mg/m² día 1 semanal por 12 semanas + H + P.	2A, NCCN	ADAPT	160	H+P	pCR THP: 90.5% comparado con pCR36.3% en grupo H+P	En este estudio fase 2, la adición de taxano monodroga al bloqueo dual en el set neoadyuvante por 12 semanas incrementó significativamente la pCR en pacientes con EBC HER2 (+)/RH-.

**Todos los ciclos deben ser acompañados por factor estimulante de colonias (G-CSF)
DFS: Sobrevida libre de enfermedad, iDFS: sobrevida libre de enfermedad invasiva, HR: Hazard ratio, AC Adriamicina-Ciclofosfamida, ddAC: AC dosis densa, LVEF: fracción de eyección ventrículo izquierdo, CHF: insuficiencia cardiaca congestiva; FEC: 5-Fluorouracil-Epirubicina-Ciclofosfamida, LVSD: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, LVEF: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, EBC: early breast cancer.

Notas:

- Si estadio clínico (EC) II-III (ejm: T ≥ 2 cm o N+) se recomienda pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia neoadyuvante **(2A, NCCN)**
- Si pT1c-T3 (> 1 cm) se recomienda quimioterapia adyuvante con trastuzumab (+ pertuzumab para pT2-T3) **(1, NCCN)**

ANEXO 8
REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA HER2 NEGATIVO

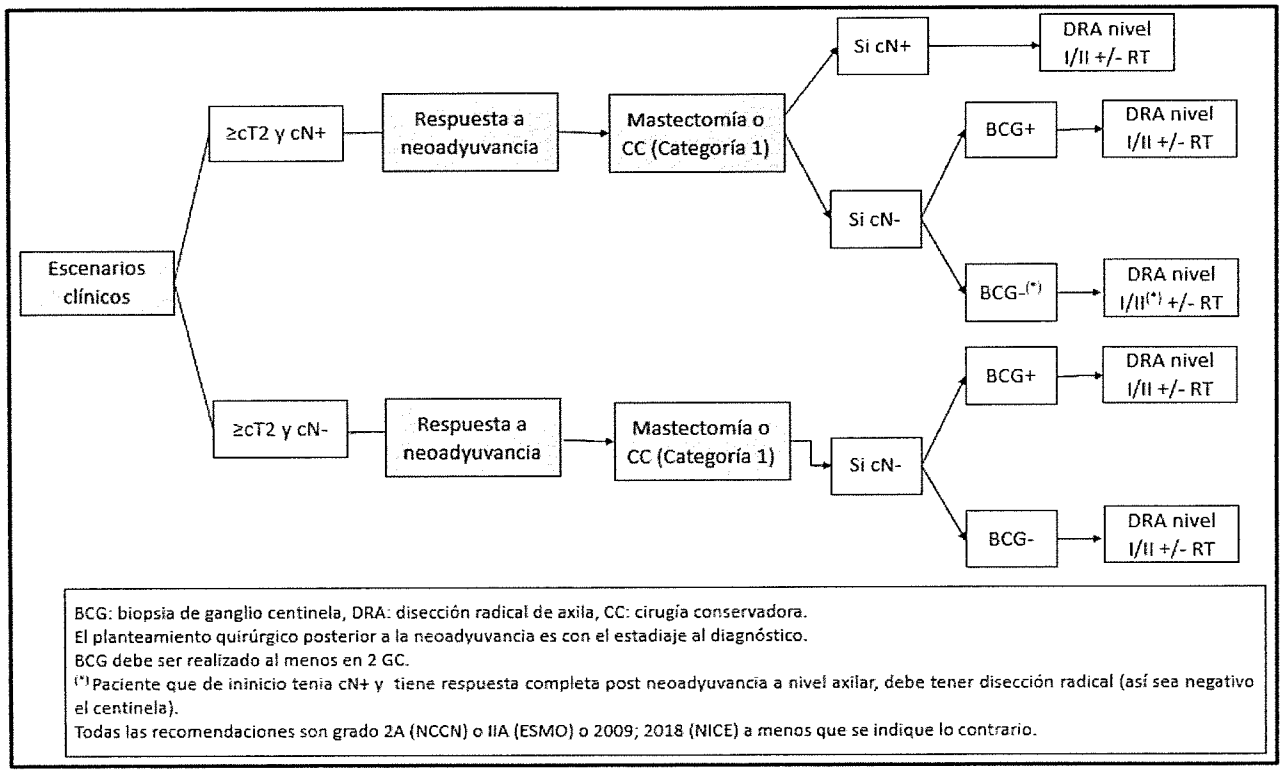
Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
AC seguido de Paclitaxel semanal**	A 60 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas.	2A, NCCN 1A, ESMO	NEJM358;16 (NCT00004125)	4950	Docetaxel (cada 3 semanas y semanal)	DFS: 1.27 (1.03-1.57) P=0.006	Paclitaxel semanal mayor DFS que Docetaxel cada 3 semanas DFS: 1.23 (1.00-1.52) P=0.02 y Docetaxel semanal DFS 1.09 (0.89-1.34) P=0.29.
AC seguido de Docetaxel**(41)	A 60 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Docetaxel 100 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.	2A, NCCN 1A, ESMO	GEPARDUO	913	Doxorubicina -Docetaxel cada 14 días por 4 ciclos	pCR OR: 2.22 (1.52-3.24) IC 90% P<0.001	Mayor pCR con AC seguido de Docetaxel (14.3%) vs. Doxorubicina – Docetaxel (7.7%).
AC dosis densa seguido de Paclitaxel semanal**(42)	A 60 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 14 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas.	2A, NCCN 1A, ESMO	CALGB 9741	2005	AC concurrente seguido de Paclitaxel semanal, AC y Paclitaxel secuencial	DFS: 0.74 (1.03-1.57) P=0.010	AC dosis densa mayor DFS a los 4 años (82%) que los otros regímenes (75%).
TC (Docetaxel – Ciclofosfamida)*	D 75 mg/m² día 1 C 600 mg/m² día 1 cada 21	2A, NCCN 1A, ESMO	9735 trial	1016	AC	DFS: 0.74 (0.56-0.98) P=0.033	TC mayor DFS a los 7 años (81%) que AC (75%) en

*	días por 4 ciclos.						pacientes jóvenes/adultos mayores.
Pembrolizumab + quimioterapia (TNBC de alto riesgo)	Perioperatorio (ciclo cada 21 días por 4 ciclos, 1-4): Pembrolizumab 200 mg EV día 1 + carboplatino 5-6 AUC EV día 1 (o 1.5 AUC EV día 1, 8 y 15) + paclitaxel 80 mg/m^2 día 1, 8 y 15. Seguido de (ciclo de cada 21 días por 4 ciclos, equivale a ciclos 5-8): Pembrolizumab 200 mg EV día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 EV día 1 + antraciclina (doxorubicina 60 mg/m^2 EV día 1 o epirubicina 90 mg/m^2 EV día 1). Seguido de pembrolizumab adyuvante 200 mg EV día 1, cada 21 días por 9 ciclos.	2A, NCCN IA, ESMO IB, SEOM	KEYNOTE-522	1174	Placebo	• pCR 64.8% vs. 51.2% (Δ 13.6); IC 95%, 5.4-21.8), P<0.001 • EFS: HR 0.63 (0.43-0.93)	• Pacientes de "alto riesgo" incluyen EC II-III • El uso de pembrolizumab adyuvante (categoría 2A) puede ser individualizado. • OS a los 5 años: 86.6% vs. 81.7%, HR 0.66 (IC 95%, 0.50-0.87), P=0.0015. • EFS a los 5 años: 81.2% vs. 72.2%, HR 0.65 (IC 95%, 0.51-0.83).
Pembrolizumab + carboplatino + docetaxel	Carboplatino 5-6 AUC + Docetaxel 75 mg/m^2 día 1 + Pembrolizumab 200 mg EV día 1, ciclo de cada 21 días por 6 ciclos.	2A, NCCN	NeoPACT	115	-	• pCR (RCB 0 y I): 58% y 69%. respectivamente	• Este estudio fase II muestra una un incremento de pCR y EFS a 3 años con este régimen.

Carboplatino + Paclitaxel (varios esquemas)	• Carboplatino + paclitaxel semanal (perioperatorio): ciclo de cada 21 días, por 4 ciclos (1-4): Carboplatino 5 AUC EV día 1 + Paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15. • Carboplatino semanal + paclitaxel semanal: ciclo de cada 28 días por 6 ciclos: Carboplatino 1.5 AUC EV días 1,8 y 15 + paclitaxel 80 mg/m² EV días 1, 8 y 15.	2A, NCCN IB, SEOM	NeoSTOP Yu KD, et al. JAMA Oncol 2020 GeparSixto, CBG 66	Diferentes poblaciones	Diferentes poblaciones	Diferentes poblaciones	
Carboplatino + Docetaxel	Carboplatino 5 AUC + Docetaxel 75 mg/m² día 1, ciclo de cada 21 días por 4-6 ciclos.	2A, NCCN IB, SEOM	Sharma P, et al. Clin Cancer Res 2017 NeoCART	Diferentes poblaciones	Diferentes poblaciones	Diferentes poblaciones	
AC seguido o precedido de carboplatino + taxano	AC x 4 seguido o precedido de carboplatino + taxano (paclitaxel o docetaxel) x 4-6.	2A, NCCN	-	-	-	-	Es aceptable cambiar la secuencia de administración a taxanos seguido de AC.

**Todos los ciclos deben ser acompañados por factor estimulante de colonias (G-CSF).
Δ: diferencia absoluta, AC Adriamicina-Ciclofosfamida, DFS: Sobrevida libre de enfermedad, EFS: sobrevida libre de eventos, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, pCR: respuesta patológica completa, OR: odds ratio, OS: sobrevida global.

ANEXO 9
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO



BCG: biopsia de ganglio centinela, DRA: disección radical de axila, CC: cirugía conservadora.
El planteamiento quirúrgico posterior a la neoadyuvancia es con el estadiaje al diagnóstico.
BCG debe ser realizado al menos en 2 GC.
(*) Paciente que de ininicio tenia cN+ y tiene respuesta completa post neoadyuvancia a nivel axilar, debe tener disección radical (así sea negativo el centinela).
Todas las recomendaciones son grado 2A (NCCN) o IIA (ESMO) o 2009; 2018 (NICE) a menos que se indique lo contrario.

Adaptado de NCCN guidelines breast cancer V2.2019 y GPC: Manejo multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM). Guía Resumen, Perú: AUNA; 2018.

ANEXO 10
REGÍMENES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE - ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA

TNBC	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del beneficio clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Capecitabina (81)	1000-1250 mg/m² 2 veces al día, día 1-14, duración 6-8 ciclos.	2A, NCCN 1B, ESMO IB, SEOM	CREATE-X	910	Control	DFS: 0.70 (0.53-0.92), P=0.01 (74% vs. 67.6%)	• La tasa de OS fue del 78.8% con capecitabina vs. 70.3% en el grupo control (HR 0.52; IC 95%, 0.30-0.90). • El beneficio fue sólo significativo en pacientes con tumores TNBC. • OS a los 5 años fue mayor con Capecitabina (89.2% vs. 83.6%, HR=0.59, 0.39-0.90, p=0.01). • El síndrome mano-pie fue la reacción más frecuente con Capecitabina (73.4%). • Se desconoce si la capecitabina post neoadyuvante añade beneficio en pacientes que reciben inmunoterapia u olaparib (indicado como terapia adyuvante para pacientes con tumores con mutación germinal BRCA1/2 y no pCR o pT2 o pN1 si se tratan con cirugía inicial). No se dispone de resultados de eficacia para ninguna de estas combinaciones en el contexto adyuvante. Los conocimientos sobre la seguridad de olaparib capecitabina tampoco son suficientes. Algunas tendencias sugieren el tratamiento concurrente o secuencial.

Olaparib (si paciente HER2 negativo que tiene gBRCAm1/2 variante patogénica	Olaparib 300 mg vía oral 2 veces al día (ciclo de cada 28 días) por 1 año.	1, NCCN IA, ESMO IA, SEOM	OlympiA	1836	Placebo	DFS: 85.9% vs. 77.1% (HR: 0.58, 0.41-0.82), P<0.001	• Olaparib adyuvante puede ser usado de forma concurrente con terapia endocrina. • Los pacientes en el estudio OlympiA no recibieron capecitabina, por lo tanto, no hay data de secuenciamiento o de selección sobre un agente sobre otro. • La OS a 4 años fue del 89.8% en el grupo olaparib vs. 86.4% en el grupo placebo (Δ 3,4%, IC 95%, 0.1- 6.8).

HER2 (+)	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Ado-Trastuzumab emtansina (T-DM1)(86)	3.6 mg/kg cada 3 semanas por 14 ciclos.	1, NCCN IA, ESMO IA, SEOM	KATHERINE	1486	Trastuzumab	iDFS a los 3 años: 0.50 (0.39-0.64) P<0.001 (88.3% vs. 77%)	• El riesgo de recurrencia de cáncer invasivo fue 50% menor con T-DM1 adyuvante vs. Trastuzumab. • Todos los subgrupos se benefician con T-DM1, independientemente del status de receptor hormonal o compromiso ganglionar. • Data de seguridad fue consistente con el perfil conocido de T-DM1. Efecto G3 más frecuente con T-DM1: plaquetopenia (5.7%). • Luego de una mediana de 8.4 años: o iDFS: 80.9% vs. 67.1% (Δ 13.7%, HR 0.52, P<0.001). o OS: 89.1% vs. 84.4%.

Δ: diferencia absoluta, HR: Hazard ratio, iDFS: sobrevida libre de enfermedad invasiva (definida como la ausencia de recurrencia de cáncer invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer invasivo locorregional ipsilateral, cáncer invasivo contralateral, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa), OS: sobrevida global

ANEXO 11
REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA ADYUVANCIA EXTENDIDA

TNBC	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del beneficio clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Neratinib(95)	120 mg VO día 1-7, seguido de 160 mg VO día 8-14, seguido de: 240 mg VO día 15-28, seguido de 240 mg VO día 1-28 por 12 ciclos empezando con el ciclo 2.	2A, NCCN 1B, ESMO IB, SEOM	ExteNET	2840	Placebo	5-year DFS: 0.73 (0.57-0.92) 90.2% vs. 87.7% en la población ITT	• Incremento global 2.5% en 5-year DFS a favor de Neratinib. • Subgrupo de mayor beneficio: RH+ HER2 (+) con 4 o más ganglios comprometidos que hayan recibido 1 año de Trastuzumab. • Efecto más frecuente: diarreas ≥ grado 3 (40% vs. 2%). • No se conoce el beneficio ni toxicidades en los pacientes que han usado previamente Pertuzumab + Trastuzumab, o T-DM1. • OS no reportado.
DFS: sobrevida libre de enfermedad, ITT: intention to treat population, VO: vía oral							

ANEXO 12
COMPARACIÓN DE pCR, RCB Y yAJCC

SISTEMA DE ESTADIAJE	ABREVIACIÓN	CATEGORÍAS	COMPONENTES
Pathologic Complete Response	pCR	Ausente Presente	Cualquier tumor residual.
American Joint Commitee on Cancer	yAJCC	0 1 2(a-b) 3(a-c)	T: tamaño tumoral. N: metástasis ganglionar. M: metástasis a distancia.
Residual Cancer Burden	RCB	0 (no RD) I (RD minima) II (RD moderado) III (RD extenso)	Tamaño tumoral. Celularidad tumoral. Metástasis ganglionar.
RD: enfermedad residual (residual disease)			

SCORE	ANÁLISIS MULTIVARIADO*	HR (IC) y p-value
pCR	No pCR en relación con pCR	9.18 (2.75-30.62), P<0.0001
yAJCC	4 tipos (relacionados con yAJCC 0)	
	yAJCC 1	5.84 (1.59-21.44), P=0.01
	yAJCC 2	11.83 (3.19-43.88), P<0.0001
	yAJCC 3	22.57 (6.02-84.60), P<0.0001
RCB	4 tipos (relacionados con RCB-0)	
	RCB-I	6.66 (1.57-28.24), P=0.01
	RCB-II	7.95 (2.29-27.61), P<0.0001
	RCB-III	24.08 (6.50-89.27), P<0.0001
*Incluye estadío clínico (III, inflamatorio, I, II), edad y status de RH		

ANEXO 13
SEGUIMIENTO

Evaluación clínica	Imágenes	Consideraciones especiales	Guía Práctica Clínica
• Historia clínica y examen físico 1-4 veces al año si es clínicamente apropiado los 5 primeros años, luego anualmente **(2A, NCCN) (IIIA, SEOM).** • Evaluación médica está recomendada cada 3-4 meses los 2 primeros años, luego cada 6-8 meses los años 3 a 5, y luego anualmente. Se puede adaptar el intervalo de visitas de acuerdo con el riesgo de recaída y la necesidad del paciente **(VA, ESMO).** • Evaluación médica cada 3-6 meses los primeros 5 años, luego anualmente **(CCO).**	• Mamografía cada 12 meses comenzando a los 6 meses o más de la finalización del tratamiento para cáncer de mama **(2A, NCCN) (2023, NICE) (IIA, SEOM).** • Mamografía contralateral (post mastectomía) y/o anual bilateral (post cirugía conservadora), con ecografía y MRI mamas cuando es necesario **(IIA, ESMO) (2023, NICE).** • MRI mamas puede ser indicada en pacientes jóvenes, especialmente en mamas densas y predisposición genética o familiar **(IIB, SEOM).** • Mamografía 6 meses después que el tratamiento para el cáncer de mama es finalizado, luego anualmente **(CCO).** • Las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama deben participar en programas nacionales de screening para otros cánceres	• Screening para metástasis: en ausencia de signos clínicos y síntomas sugestivos de recurrencia de enfermedad, no se tiene indicación de laboratorios o estudios de imágenes para screening de metástasis **(2A, NCCN) (CCO).** • En pacientes asintomáticos, otros exámenes de laboratorio o imágenes (hemograma, bioquímico, radiografía tórax, gammagrafía, ecografía hepática, FDG-PET-CT) o cualquier marcador tumoral como CA15-3 o CEA no está recomendado **(ID, ESMO) (ID, SEOM).** • Se debe considerar la investigación de síntomas de forma inmediata, si está indicado **(VB, ESMO) (IIIA, SEOM).** • Los pacientes deben ser alentados a adoptar una dieta y estilo de vida saludable, incluyendo la modificación de	• NCCN Guidelins. Invasive breast cancer (Surveillance. 2024). • ESMO (Early breast cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019). • CCO (Follow-up and surveillance of curatively treated breast cancer patients. Canadian Cancer Society -online-. 2019). • NICE guidelines. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. Follow-up. Last updated: 16 January 2024. • SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer. 2022. Follow-up, long-term implications, and survivorship.

	(VB, ESMO).	dieta y ejercicio, y minimizar el consumo de alcohol **(2A, NCCN) (IIA, ESMO) (2018, NICE) (IIB, SEOM).** • Monitoreo de cardiotoxicidad en pacientes que recibieron radioterapia en lado izquierdo, antraciclinas, o terapia anti-HER2 **(2A, NCCN) (IIIB, ESMO)** • Consejería sobre fertilidad **(2A, NCCN).**	

ANEXO 14

FORMATO DE PROTOCOLO ANATOMOPATOLÓGICO DE MAMA – CARCINOMA DE MAMA CON NEODYUVANCIA

INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este #2520 – Surquillo -Lima 34 Teléfono 7106900

2023

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA / EQUIPO FUNCIONAL DE PATOLOGIA QUIRURGICA
ESTUDIO ANATOMO - PATOLÓGICO

PROTOCOLO ANATOMOPATOLOGICO DE MAMA - CARCINOMA DE MAMA CON NEOADYUVANCIA

HHC: ..... cama: ..... edad: .....

Nº Patología: .....

Apellidos y Nombres: .....

Procedimiento: ☐ Mastectomía radical modificada ☐ Mastectomía total ☐ Cuadrantectomía ☐ Centralectomía ☐ Resección quirúrgica de lesión no palpable ☐ Otros .....

Fecha de recepción: ..... Hora: .....

Fecha de procesamiento: ..... Hora: .....

Patólogo: .....

Protocolo de tinción:
Superior: Naranja *Anterior:* Verde *Lateral:* Negro
Inferior: Rojo *Posterior:* Azul *Medial:* Amarillo

En fresco: ..... Fijado: .....

Integridad del especimen: ..... Márgenes evaluables: .....

Código: 1755

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

DIAGNÓSTICO: .....

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

( ) MAMA .....:

TIPO HISTOLÓGICO

- ☐ NO SE OBSERVA CARCINOMA INVASOR RESIDUAL
- ☐ CARCINOMA INVASIVO NOS VIABLE
- ☐ CARCINOMA INVASIVO NOS VIABLE, DE PATRON .....
- ☐ CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE VIABLE
- ☐ CARCINOMA INFILTRANTE TIPO TUBULAR VIABLE
- ☐ CARCINOMA INFILTRANTE TIPO CRIBIFORME VIABLE
- ☐ CARCINOMA INFILTRANTE TIPO MUCINOSO VIABLE
- ☐ CARCINOMA INFILTRANTE TIPO MICROPAPILAR VIABLE
- ☐ CARCINOMA CON DIFERENCIACION APOCRINA VIABLE
- ☐ CARCINOMA METAPLASICO VIABLE
- ☐ CARCINOMA MIXTO VIABLE (especificar Subtipos Presentes, %):
- ☐ OTROS:

GRADO HISTOLOGICO

- ☐ No se observa carcinoma invasor residual
- ☐ Grado I (..../...../....)
- ☐ Grado II (..../...../....)
- ☐ Grado III (..../...../....)

LINFOCITOS ESTROMALES INTRATUMORALES (TIL´S):
.....%

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

- ☐ Cuadrante superior externo
- ☐ Cuadrante superior interno
- ☐ Cuadrante inferior externo
- ☐ Cuadrante inferior interno
- ☐ Región retroareolar

PERMEACIÓN TUMORAL LINFOVASCULAR

☐ Presente ☐ Ausente

INVASIÓN TUMORAL PERINEURAL

☐ Presente ☐ Ausente

FOCOS MÚLTIPLES DE CARCINOMA INVASOR VIABLE

- ☐ Presente Nº .....
- ☐ No evidente en las secciones examinadas

CARCINOMA IN SITU ASOCIADO A LA NEOPLASIA

- ☐ Ausente
- ☐ Presente: (.....%)

Grado nuclear: ....., patrón(es): .....

Necrosis: ..... Microcalcificaciones: .....

DOCUMENTO TÉCNICO **MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**	Código: **DT. DNCC.INEN.001**	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación 2025	Versión V.02

N°.Patología: .....

TAMAÑO TUMORAL:

- ☐ No se observa carcinoma invasor residual
- ☐ Solo microinvasión presente (<1.0 mm)
- ☐ El diámetro mayor del carcinoma invasivo mide: ..... mm
- ☐ El diámetro mayor del carcinoma in situ mide: ..... mm

PEZÓN Y REGIÓN RETROAREOLAR

- ☐ Complejo areola pezón no remitido
- ☐ Libre de infiltración tumoral
- ☐ Invasión tumoral directa presente
- ☐ Émbolos tumorales presentes en los vasos de la dermis
- ☐ Carcinoma in situ en los conductos terminales
- ☐ Enfermedad de Paget en el pezón

PIEL

- ☐ Piel no remitida
- ☐ Ausencia de invasión por carcinoma
- ☐ El carcinoma invasivo invade directamente la dermis y/o epidermis sin ulceración de la piel
- ☐ El carcinoma invasivo invade directamente la dermis y/o epidermis con ulceración de la piel (clasificado como pt4b)
- ☐ Émbolos tumorales presentes en los vasos de la dermis

MÚSCULO ESQUELÉTICO

- ☐ No remitido
- ☐ Ausencia de invasión por carcinoma
- ☐ Tumor compromete el musculo esquelético
- ☐ Tumor compromete tanto musculo esquelético y pared toráxica (clasificado como pT4a)

BORDES DE SECCIÓN

- ☐ No evaluables
- ☐ Libres de neoplasia
- ☐ El carcinoma invasor compromete el margen/es .....
- ☐ El carcinoma in situ compromete el margen/es .....

TEJIDO MAMARIO NO TUMORAL

- ☐ Sin alteraciones histológicas significativas
- ☐ Otros: .....

ESTADIO TUMORAL (ypT)
(American Joint Committee On Cancer, Eighth Edition, 2017)

- ☐ **ypTx** **Tumor primario no puede ser definido**
- ☐ **ypT0** **No hay evidencia de tumor primario**
- ☐ **ypTis**(DCIS) **Carcinoma ductal in situ**
- ☐ **ypTis**(Paget) **Enfermedad de Paget del pezón no asociado a carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (DCIS) en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas infiltrantes en el parénquima mamario asociados con enfermedad de Paget son categorizados en función del tamaño y caracteristicas de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget todavia debe ser observado.**
- ☐ **ypT1** **Tumor de =< 20 mm en su mayor dimensión**
- ☐ ypT1mi Tumor de =< 1 mm en su mayor dimensión
- ☐ ypT1a Tumor de > 1 mm pero =< 5mm en su mayor dimensión (redondear cualquier medida 1.0 - 1.9 mm a 2.0 mm)
- ☐ ypT1b Tumor de > 5 mm pero =< 10 mm en su mayor dimensión
- ☐ ypT1c Tumor de > 10 mm pero =< 20 mm en su mayor dimensión
- ☐ **ypT2** **Tumor de > 20 mm pero =< 50 mm en su mayor dimensión**
- ☐ **ypT3** **Tumor de > 50 mm en su mayor dimensión**
- ☐ **ypT4** **Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión solamente de la dermis no califica como T4**
- ☐ ypT4a Extensión a la pared torácica, la invasión o adherencia al músculo pectoral mayor en ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no debe ser calificado como T4
- ☐ ypT4b Ulceración y/o nódulos satelita macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) o piel que no alcanza el criterio de carcinoma inflamatorio
- ☐ ypT4c pT4a +pT4b están presentes
- ☐ ypT4d Carcinoma inflamatorio

GANGLIOS LINFATICOS

☐ No remitidos

Disección axilar: (...../.....) **Ganglio centinela:** (...../.....)

Cola de mama: (...../.....) **Otros:** (...../.....)

Número total de ganglios linfáticos evaluados: .....

Número total de ganglios linfáticos con tumor: .....

Número total de ganglios linfáticos con tumor sin evidencia de respuesta: .....

Número total de ganglios linfáticos con efecto de tratamiento y/o tumor residual: .....

Número total de ganglios linfáticos sin cambios: .....

Tipo de metástasis: ☐ Células tumorales aisladas viables
☐ Macrometástasis ☐ Micrometástasis
☐ Con extensión extracapsular ☐ Sin extensión extracapsular

El diámetro mayor de la metástasis medida microscópicamente (mm): .....

☐ Embolia sinusal

Otros: .....

ESTADIO: GANGLIOS LINFÁTICOS (ypN)
(American Joint Committee On Cancer, Eighth Edition, 2017)

- ☐ **ypNx** **Ganglios regionales no pueden ser evaluados**
- ☐ **ypN0** **Ganglios linfáticos regionales sin metástasis o solo ITC**
- ☐ ypN0(i+) Solo ITC (grupos de células malignas no mayor de 0.2 mm) en ganglios linfáticos regionales
- ☐ ypN0(mol+) Hallazgos moleculares positivos por RT-PCR, no ITC detectadas
- ☐ **ypN1** **Micrometástasis o metástasis en 1-3 linfonodos axilares, y/o linfonodos clinicamente negativos de la mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis por biopsia de ganglio centinela**
- ☐ ypN1(mi) Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0.2mm, pero no más de 2.0 mm)
- ☐ ypN1a Metástasis en1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una mayor de 2.0 mm
- ☐ ypN1b Metástasis en ganglio centinela ipsilateral de la mamaria interna, excluyendo ITC
- ☐ ypN1c pN1a y pN1b combinados
- ☐ **ypN2** **Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, o ganglio de la mamaria interna ipsilateral positivo por imagen en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares**
- ☐ ypN2a Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos uno mayor de 2.0 mm)
- ☐ ypN2b Metástasis clinicamente detectada en ganglios linfáticos de la mamaria interna con o sin confirmación microscópica, con ganglios axilares patológicamente negativos
- ☐ **ypN3** **Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios linfáticos infra claviculares (nivel axilar III); o ganglios linfáticos positivos de la mamaria interna ipsilateral por imagen en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos nivel I, II; o en más de 3 ganglios axilares y micro metástasis o macro metástasis por biopsia de ganglio centinela en ganglios linfáticos clinicamente negativos de la mamaria interna ipsilateral; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales**
- ☐ **ypN3a** Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos uno mayor de 2.0 mm); o metástasis a los ganglios axilares infra claviculares (nivel III)
- ☐ **ypN3b** pN1a o pN2a en presencia de cN2b (Ganglios de la mamaria interna positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b
- ☐ **ypN3c** Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

EVALUACION DE RESPUESTA A LA TERAPIA NEOADYUVANTE
(http://www.mdanderson.org/breastcancer_RBC)

- ☐ No terapia neoadyuvante conocida
- ☐ RCB-III (no respuesta a la terapia neoadyuvante)
- ☐ RCB-II (respuesta parcial a la terapia neoadyuvante)
- ☐ RCB-I (respuesta casi completa a la terapia neoadyuvante)
- ☐ RCB 0 (pCR) no cáncer residual invasor presente después de la terapia neoadyuvante

RBC : .....

GRUPO RBC : .....

1.- Lecho tumoral primario:
Área de lecho tumoral primario: .....mm x ..... mm
Promedio de celularidad: ..... %
Carcinoma in situ: .....%

2.- Ganglios linfáticos:
Número de ganglios positivos: .....
Diámetro de mayor metástasis: .....

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024; 1-38.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2013-2015. Volumen 6. Lima 2021
4. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. Volume 35. Issue 2. November 2023.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013, Ann Oncol 2013;24(9):2206-2223.
6. Allemani C, et al. Global surveillance of cancer survival: analysis of individual data for 25,676,887 patients for 279 population-based registries in 67 countries. Lancet 2015; 385(9972):977-1010.
7. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008 Feb 10; 26(5):778-85.
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384:164-172.
9. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metanalysis of individual patient data form ten randomised trials. Lancet Oncol 2018; 19:27-39.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2025. Version 3.2025 – March 18, 2025
11. F. Cardoso, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Special Article. Annals of Oncology 0;1-27, 2019.
12. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management NICE guideline [NG101]. Published 18 July 2018. Last updated: 16 January 2024. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/chapter/recommendations
13. Ayala de la Peña F, Novoa SA, Gavilá JG, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). Clin Transl Oncol. 2023 Sep;25(9):2647-2664. DOI: 10.1007/s12094-023-03215-4
14. Lakhani S, Ellis O, Schnitt S, World Health Organization, Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition. 2012. 240 pages.
15. Guiu S, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. Annals of Oncology 2102; 23:2997-3006. Available from: doi:10.1093/annonc/mds586
16. Giuliano A, Hortobagyi G, et al. Breast Cancer Staging System: AJCC cancer staging manual. Eighth Edition. The American College of Surgeons (ACS). Chicago, Illinois.
17. GPC: Manejo multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM). Guía Resumen, Perú: AUNA; 2018. Available from: https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/Guia%20especializada%20Auna/GPC%20RESUMEN%20-%20CANCER%20DE%20MAMA.pdf
18. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008 Feb 10; 26(5):778-85. Available from: 10.1200/JCO.2007.15.0235.
19. Briest S, Stearns V. Neoadjuvant Therapy. Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer, 2011. Available from: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/neoadjuvant-therapy

20. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012 May 20; 30(15):1796-804. Available from: 10.1200/JCO.2011.38.8595
21. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014 Jul 12; 384(9938): 164-72. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
22. Lohrisch C, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(30):4888-4894. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.01.6089
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2024. Version 6.2024 – November 11, 2024. Principles of preoperative systemic therapy.
24. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1659-1672. Available from: doi:10.1056/NEJMoa052306
25. Houssani N, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008; 26:3248-3258. Available from: doi: 10.1200/JCO.2007.15.2108.
26. Wolff AC, et al. "Principles of HER2 testing". Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018; 36.2105-2122. Available from: doi:10.1200/JCO.2018.77.8738
27. Balic M, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. Breast Care. Austria. Available from: 10.1159/000499931
28. Using a New Marker Clip System in Breast Cancer: Tumark Vision®Clip – Feasibility Testing in Everyday Clinical Practice. Breast Care 2018; 13:116-120. Available from: doi.org/10.1159/000486388
29. Rosen EL, et al. FDG PET, PET/CT and breast cancer imaging. Radiographics 2007; 27 Suppl 1: S215-219. Available from: doi: 10.1148/rg.27si075517
30. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines. Genetic/Familial Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 3.2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
31. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines. Adolescent and Young (AYA) Oncology. Fertility and Birth Control. Version 1.2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aya.pdf
32. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant Pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13:25-32. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
33. Slamon D, Elermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. BCIRG-006. N Eng J Med. October 6, 2011; 365:1273-1283. Available from: doi:10.1056/NEJMoa0910383
34. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab in combination with standart neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER-2 positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013; 24:2278-2284. Available from: doi. 10.1093/annonc/mdt182
35. Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673-1684. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa052122

36. Dang C, Fournier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(8):1216-22. Available from: doi: 10.1200/JCO.2007.12.0733
37. Von Minckwitz, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer (APHINITY). N Engl J Med 2017 Massachusetts Medical Society. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1703643
38. Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018 Mar 1;29(3):646-653. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdx773.
39. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011; 365:1273-1283. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1406281
40. Trastuzumab (Herceptin). FDA label. Food and Drug Administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf
41. Jackisch C, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. Available from: doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0339.
42. Von Minckwitz G, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005; 23(12):2676-85. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.05.078
43. Citron ML, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21:1431-1439. Available from: 10.1200/JCO.2003.09.081
44. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. J Clin Oncol 2009; 27:1177-1183. Available from: 10.1200/JCO.2008.18.4028
45. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15:747-756. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3
46. Sikov VM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). Journal of Clinical Oncology 2014. Available from: doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572
47. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1992; 28A:1415-1418. Available from: doi: 10.1016/0959-8049(92)90534-9
48. Hoffman K, Souchon R, Lebeau A, Ohischlegel C, Gruber SG, Rageth C, AGO; DGS; SGS, OGS; Panelists; Executive Board Members. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer. 2013; 49:2277-83.
49. Sikov VM. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: response, subsequent treatment, and prognosis. UpToDate. Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
50. Houssami N, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 2012 Dec; 48(18):3342-54.

Available from: 10.1016/j.ejca.2012.05.023

51. Basho R, et al. Optimizing (neo)adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2018; 10. Available from: doi: 10.1177/1758835918775697
52. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planed joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Cancer Research 2012; 72: S5-5. Available from: doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730
53. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13(9):869-78. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
54. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. Lancet Oncol. 2023. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00051-7
55. Swain S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in HER2-positive metastasic breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. N Engl J Med 2015; 372:724-734. Available from: 10.1056/NEJMoa1413513
56. Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al: End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1020. Presented June 2, 2019.
57. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). ASCO Meeting Abstracts 2015; 33:505. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
58. PHESGO (pertuzumab, trastuzumab and hyaluronidase-zzxf) injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval: 2020. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugsatfda
59. Tan AR, Im SA, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):85-97. DOI 10.1016/S1470-2045(20)30536-2
60. Von Minckwitz G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. APHINITY Steering Committee and Investigators. N Engl J Med 2017; 377:122-131. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1703643
61. Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2 negative cohort. Lancet 2010 Jan 30; 375(9712):377-84. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
62. Robidoux A, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. Nov;14(12):1183-92. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(13)70411-X
63. Nitz UA, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. Ann Oncol. 2017 Nov 1; 28(11):2768-2772. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdx494.
64. Huober J, Von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. Breast Cancer Res. Treat. 2010; 124(1):133-140. Available from: doi: 10.1007/s10549-010-1103-9

65. Balmaña J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. ESMO Guidelines Working Group. BCRA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2011; 22:vi31-vi34. Available from: doi:10.1093/annonc/mdr373.
66. Stefansson OA, et al. BCRA1 epigenetic inactivation predicts sensivity to platinum-based chemotherapy in breast and ovarian cancer. Epigenetics. 2102; 7(11):1225-1229. Available from: doi: 10.4161/epi.22561
67. Sikov VM, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every 4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2016; 34 (Suppl 15). Available from: doi: 10.1200/JCO.2008.21.4163.
68. Campos Gomez S, et al. Neoadjuvant carboplatin and docetaxel in locally advanced triple negative breast cancer: a Hispanic trial. J Clin Oncol. 2016; 34(Suppl 15). Available from: doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e12554
69. Ji Hyun Park, Jin-Hee Ahn, Sung-Bae Kim. How shall we treat early triple-negative breast cancer (TNBC): from the current standard to upcoming inmuno-molecular strategies. ESMO Open 2018; 3:e000357. Available from: 10.1136/esmoopen-2018-000357
70. Von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014. 2014; 15(7):747-56. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3
71. P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Impassion 130 study. NEJM. 2019. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1809615
72. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al: ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26(Suppl 5): v8-v30. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdv298.
73. Ayala de la Peña F, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer. Clinical Guides in Oncology. Spain 2018. Available from: doi: 10.1007/s12094-018-1973-6
74. Schmid P, Cortes J, Dent RA, et al. LBA18 Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study. Annals of Oncology. 2023
75. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Sep 15. DOI: 10.1056/NEJMoa2409932
76. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10257):1090-1100.
77. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. Ann Oncol. 2022;33(11):1149-1158.
78. Prat A, Guarneri V, Paré L, et al. A multivariable prognostic score to guide systemic therapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a retrospective study with an external evaluation. Lancet Onco. 2020 Nov;21(11):1455-1464. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30450-2
79. Martin M, Stecklein SR, Gluz O, et al. TNBC-DX genomic test in early-stage triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant taxane-based therapy. Annals of Oncology. October 15, 2024. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.10.012
80. Malek B. Hannouf, et al. A Review of Gene Expression Profiling in early-stage ER+/HER2- Breast Cancer with a focus on the PAM50 Risk of Recurrence Assay. EMJ Oncol. 2019; 7 (Suppl 1):2-13.
81. Sung Gwe Ahn, et al. Molecular classification with NanoString nCounter system in triple-negative breast cancer. Tumor biology. Journal of Clinical Oncology. 2017. Available from: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e23198 Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl
82. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus

cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol. 2005 Jun 1; 23(16):3686-96. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.10.517

83. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am 2014; 23(3):505-23. Available from: doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006
84. Gagliato DM. Gonzales-Angulo AM, Lei X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2014:32(8):735-44. Available from: doi: 10.1200/JCO.2013.49.7693
85. Omarini C, et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2017. Apr; 43(4):613-618. Available from: doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.020
86. Campbell J, et al. Comparison of Residual Cancer Burden, American Joint Committee on Cancer staging and Pathologic Complete Response in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). Breast Cancer Res Treat. 2017; 165(1):181-191. Available from: doi: 10.1007/s10549-017-4303-8
87. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al: Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23:9304-9311. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.02.5023
88. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, et al: Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Br J Cancer 2006; 94:358-362. Available from: doi:10.1038/sj.bjc.6602950
89. Symmans WF, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007; 25:4414–4422. Available from: doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010
90. Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, et al. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2012; 23:1164-1169. Available from: doi: 10.1310/hpj4906-508
91. Masuda N, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy (CREATE-X). N Engl J Med 2017; 376:2147-2159. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1612645
92. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol 2011; 29:3351-3357. Available from: doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930
93. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18:732-742. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1209124
94. Hoon SN, Lau PK, White AM, et al. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):CD011220.
95. Van Mackelenbergh MT, Seither F, Mobus V, et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy - a meta analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. Eur J Cancer. 2022;166:185-201.
96. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384:2394-2405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
97. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of

adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.159

98. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15:89-699.
99. Perez EA, et al. Trastuzumab Emtansine with or without Pertuzumab versus Trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. J Clin Oncol. 2017 Jan 10;35(2):141-148. Available from: doi: 10.1200/JCO.2016.67.4887
100. Von Minckwitz G, et al. Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019; 380:617-628. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1814017
101. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S et al. Update on tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Semin Cancer Biol 2018; 52 (Pt 2): 16–25. Available from: doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003
102. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple negative breast cancers. J Clin Oncol 2019; 37(7): 559–569. Available from: doi: 10.1200/JCO.18.01010
103. Salgado R, et al. The Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Annals of Oncology 26:259-271, 2015. Available from: doi:10.1093/annonc/mdu450
104. Vinayak S, et al. Association of increased tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) with immunomodulatory (IM) triple-negative breast cancer (TNBC) subtype and response to neoadjuvant platinum-based therapy in PrECO0105. J Clin Oncol 2014; 32:5s (suppl; abstr 1000). Available from: doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.1000
105. Hurvitz S, et al. Neoadjuvant trastuzumab, Pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus Pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017; 115-126. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7
106. Stenger M. 2019 ASCO: 3-year outcomes in the KRISTINE trial on neoadjuvant Trastuzumab emtansine plus Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. July 2019. Available from: https://www.ascopost.com/News/60158
107. Burstein H, et al. Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010. Available from: doi:10.1200/JCO.2009.25.8707
108. Koukoutzelli C, Trapani D, Ascione L, et al. Use of Antibody–Drug Conjugates in the Early Setting of Breast Cancer. Clinical Medicine Insights: Oncology. 2024;18. DOI:10.1177/11795549241260418
109. Loibl S, Mano M, Untch M, et al: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy. 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS03-12. Presented December 8, 2023.
110. Martin M, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine en combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. Eur J Cancer. 2013. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.142.
111. Chan A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. February 10, 2016. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3
112. Martin M, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase

3 trial. The Lancet Oncology. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9

113. Esserman L, et al. I-SPY 2 trial: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. University of California, San Francisco. NCT01042379. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379
114. Schmid P, et al. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). JCO. Last update January 29, 2019. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488.
115. Plieth J. KEYNOTE-522 stokes adyuvant hopes for Keytruda. The triple-negative breast cancer trial backs neoadjuvant Keytruda, and the good news for Merck is that an adjuvant benefit cannot be ruled out either. Vantage. ESMO. September 29, 2019. Available from: https://www.evaluate.com/vantage/articles/events/conferences/esmo-2019-keynote-522-stokes-adjuvant-hopes-keytruda.
116. Cortes J, Gebhart G, Ruiz Borrego M, et al. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. Journal of Clinical Oncology. 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.503