



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO



Cáncer de Mama

Terapia sistémica neoadyuvante

28 de octubre 2022

Programa de acreditación oncológica para médicos residentes

Md. Paul Araujo Saa

Tutora: Dra. Jenny Calvache

Tratamiento de la mama

Local (mama) y
loco regional
(mama y axila)

Sistémico (resto del cuerpo)

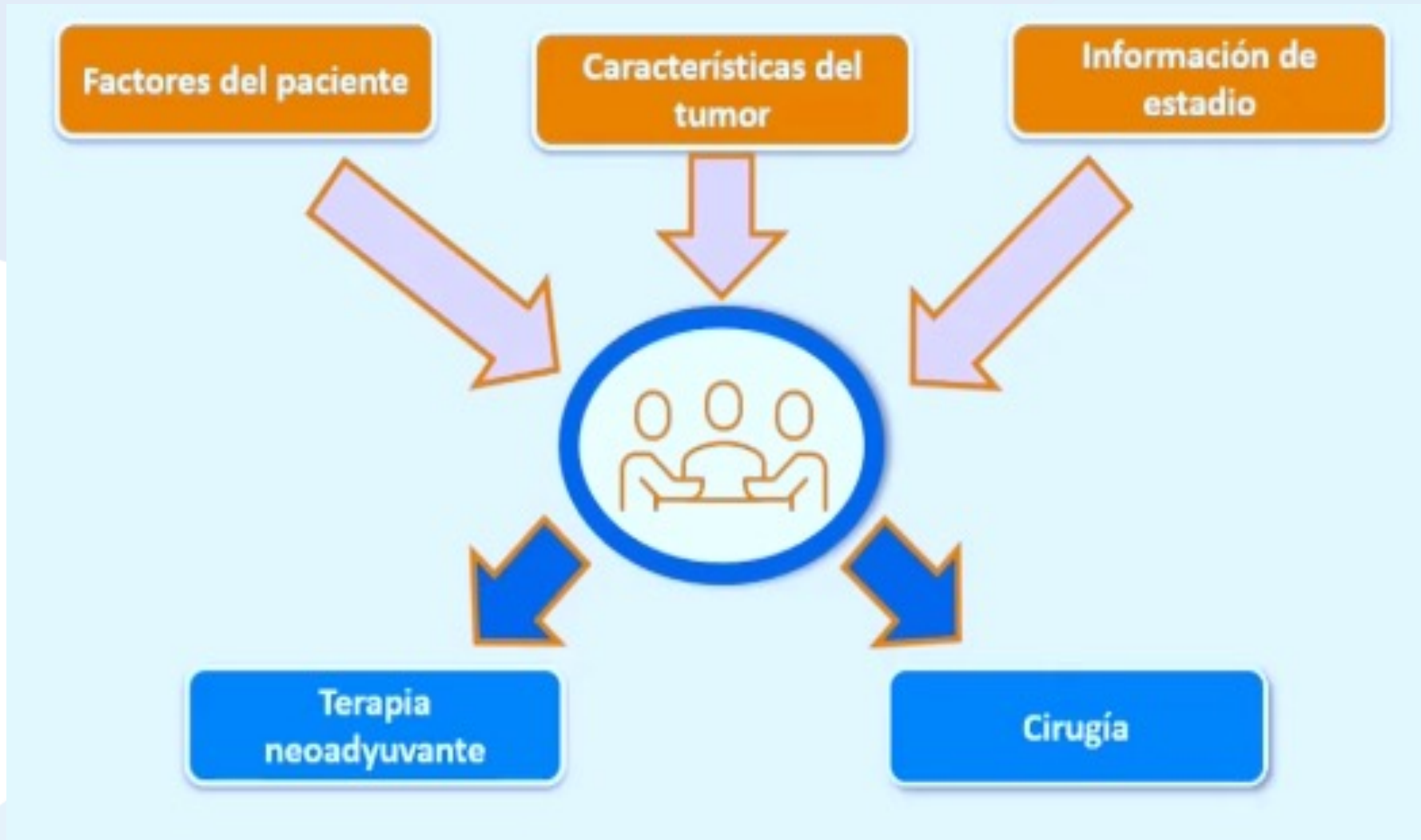
Cirugía

Radioterapia

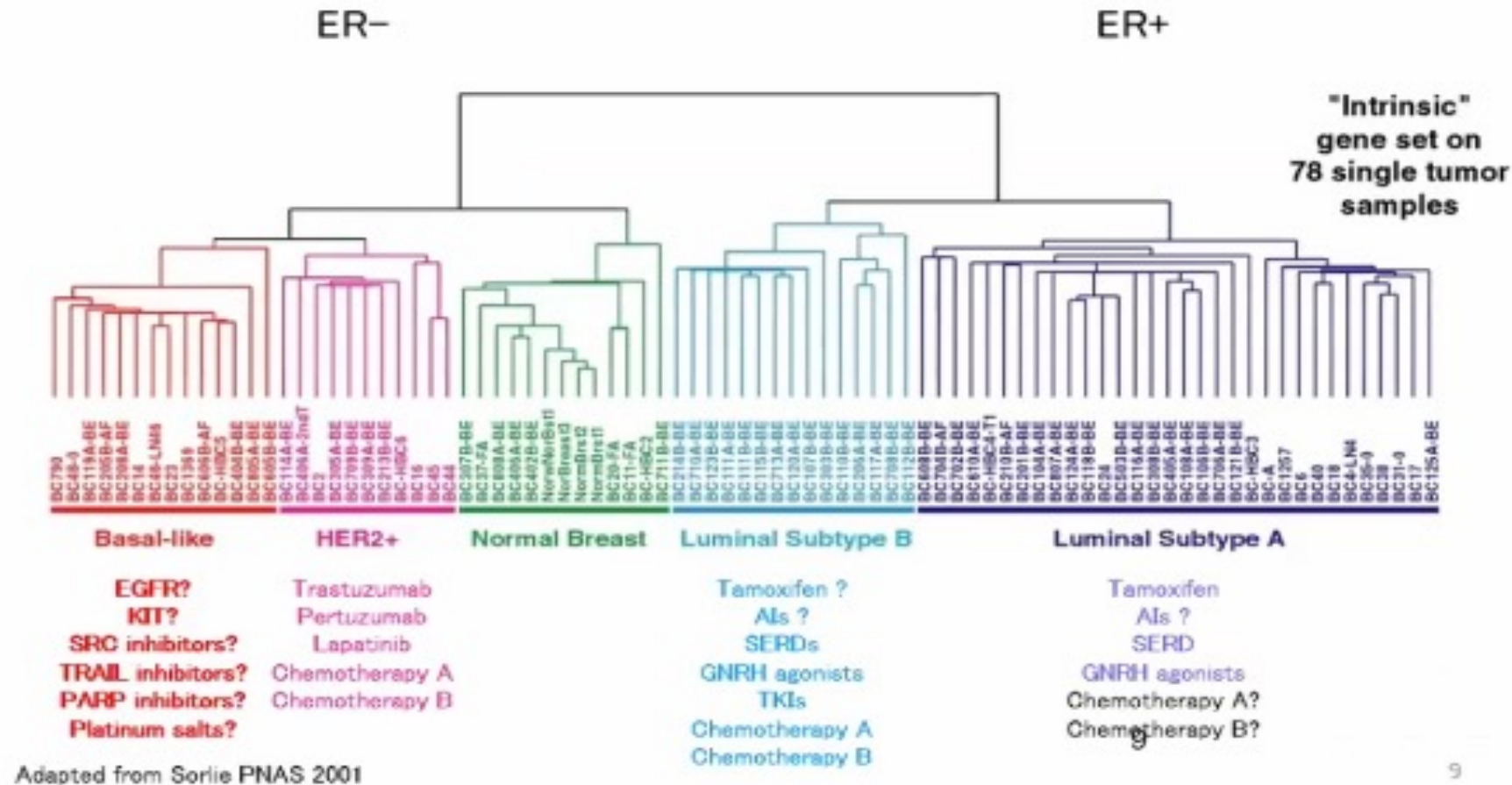
Quimioterapia

Hormonoterapia

Biológica dirigida



Clasificación molecular tratamiento de Ca mama



Ventajas



Facilita conservación de la mama: mastectomía pero se desea lumpectomía

Operable lo inoperable: EC III

Respuesta al tratamiento = respuesta patológica completa (RPC) ypT0/is, ypN0 / pronóstico (CMTN o HER2 +)

Identifica enfermedad residual con mayor riesgo de recidiva (incorporar adyuvancia, CMTN o HER2 +)

Tiempo: 1. Pruebas genéticas. 2. Reconstrucción de mama. 3. Toma de decisiones sobre Qx definitiva.

BGLC solo si cN+ inicial transforma cN0

Ajuste de terapia sistémica: sin respuesta o progresión

Campos de radiación más limitados: cN+ transforma cN0/pN0

Desventajas



Pérdida de la información del estadiaje inicial.

Sobre tratamiento si se sobrevalora

Subtratamiento con radioterapia si se infravalora

Progresión de la enfermedad: 2 % de los casos.

Aumento en la probabilidad de recurrencia (15.7 % vs 5.6 %), en pacientes tratadas con cirugía conservadora en comparación con las tratadas con mastectomía.

Criterios de elección

INOPERABLE

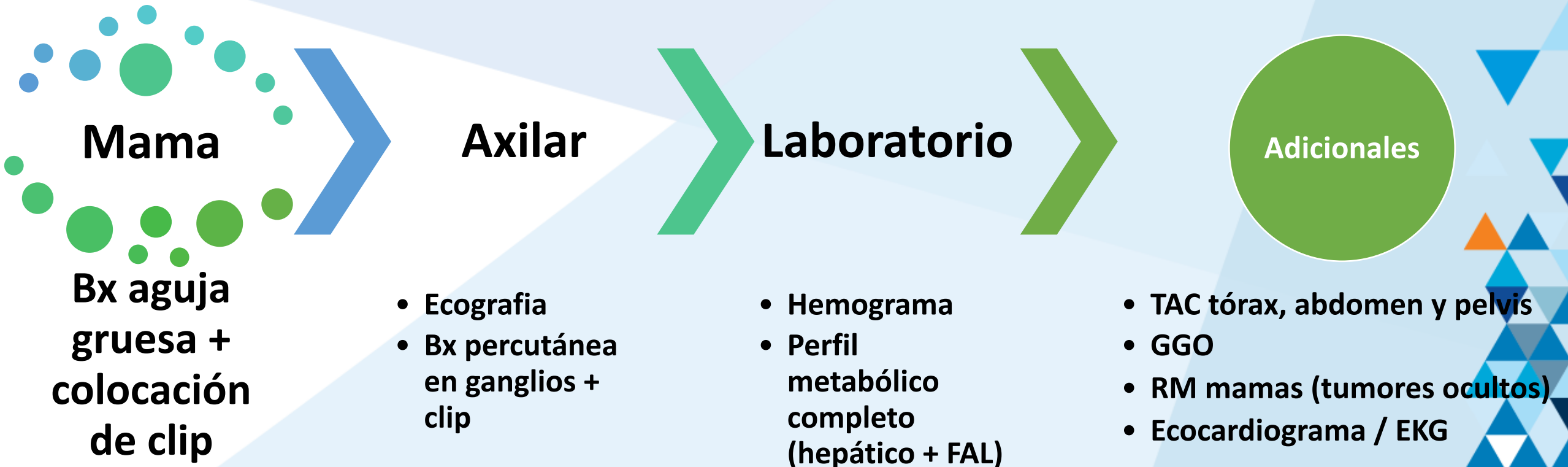
- Cáncer de mama invasivo
- Ganglios axilares con gran masa tumoral o fusionados cN2
- Enfermedad ganglionar cN3
- Tumores cT4

OPERABLE

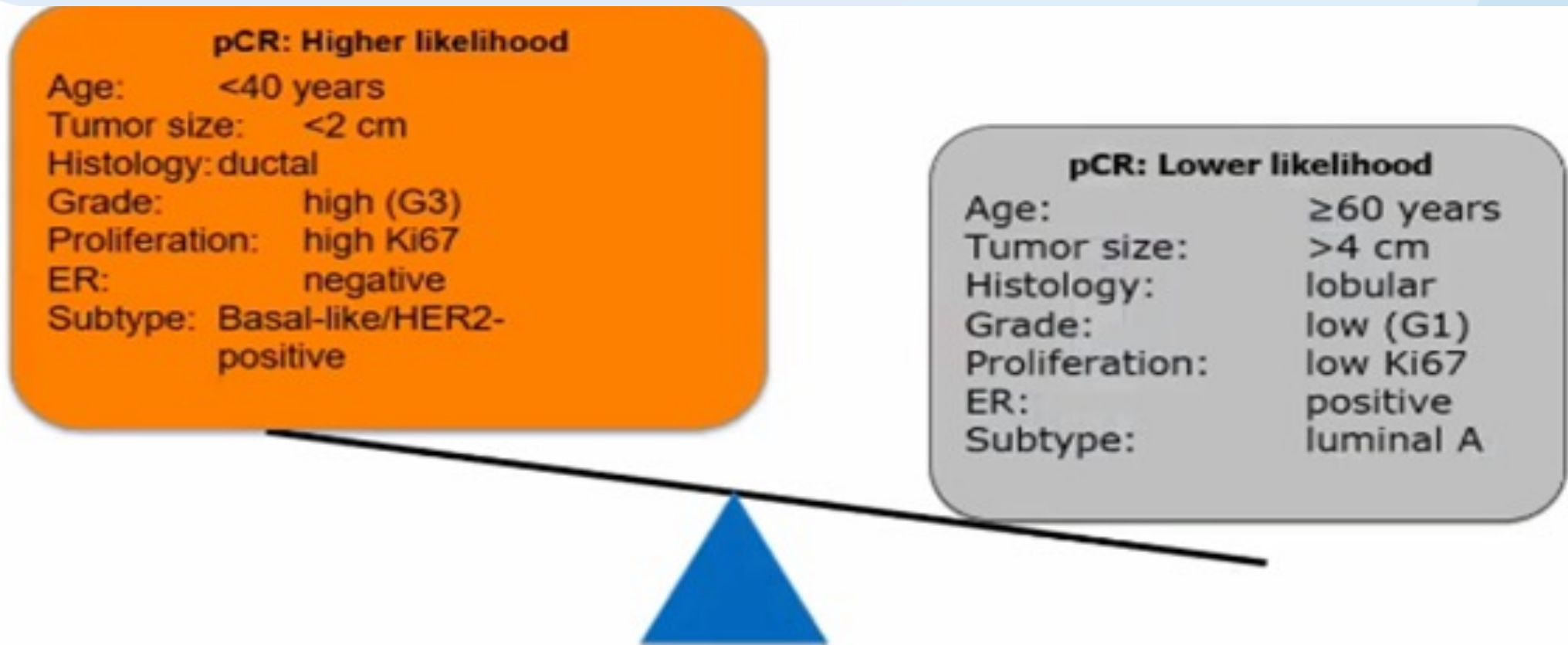
- **Prefiere en:**
 - HER2 + y CMTN, si $cT \geq 2$ o $cN \geq 1$
 - Tumor primario grande en relación a mama (pcte conservar mama)
 - cN+ que puede volverse cN0
- **Considerarse en:**
 - cT1N0 HER2 + y CMTN
- **Demora de Qx definitiva**

Estudios previos a neoadyuvancia

cT2cN+M0 / cT1N0 HER2+ / CMTN cT1N0



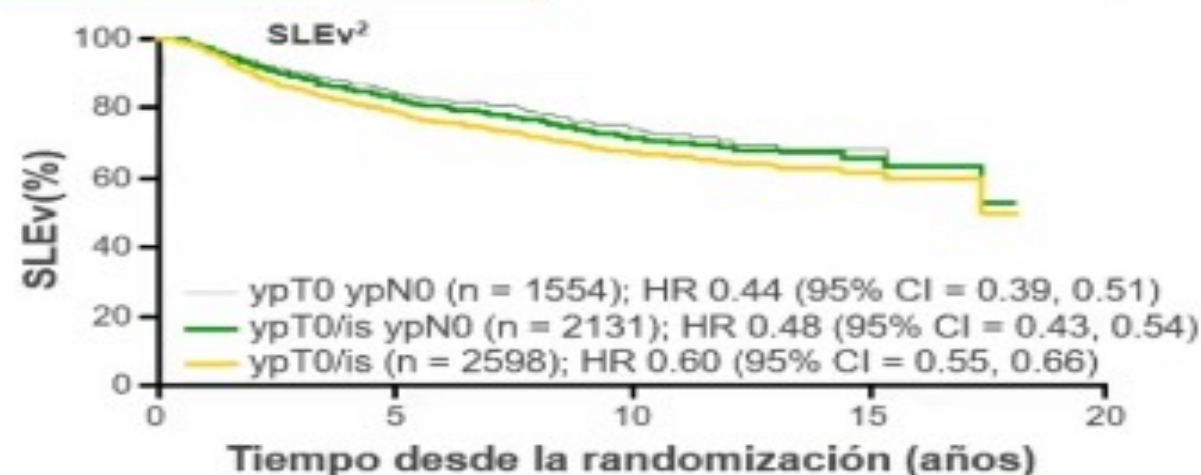
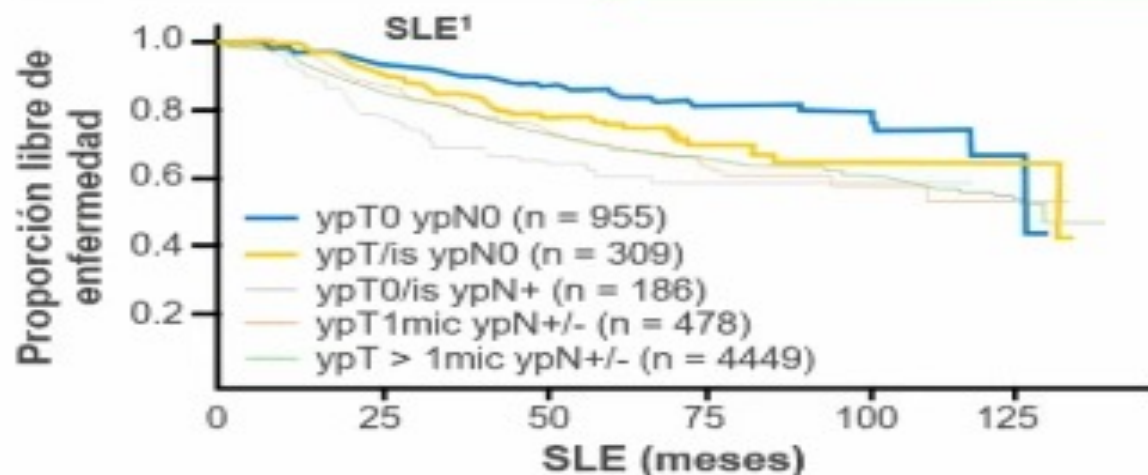
QTNA: probabilidad de lograr pCR



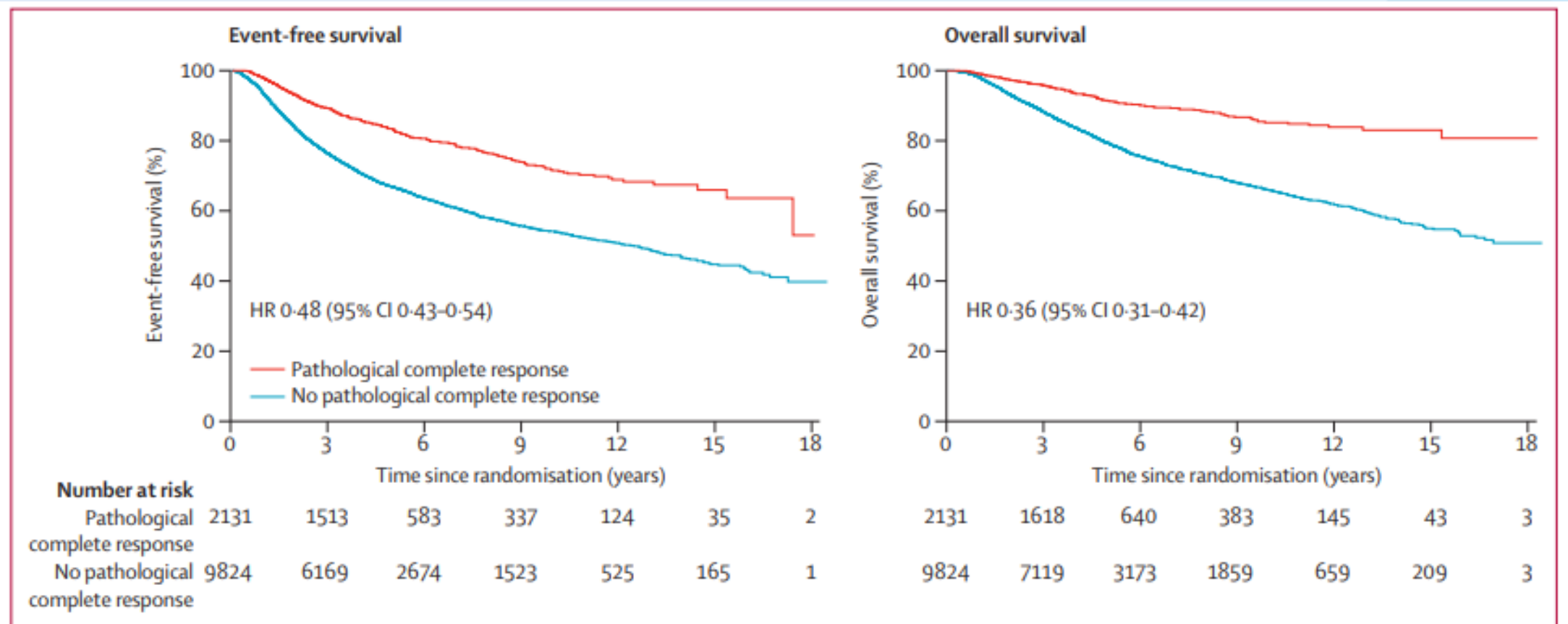
La pCR es un criterio de valoración ampliamente utilizado para evaluar la respuesta a la terapia neoadyuvante

pCR se define como la ausencia de células cancerígenas en la mama y/o axila luego de la cirugía del CM¹

Comunmente llamado	pCR (German Breast Group) ¹	Total pCR (MDACC) ^{1,2}	pCR en la mama (NSABP) ^{1,2}
TNM clasificación	ypT0 ypN0	ypT0/is ypN0	ypT0/is

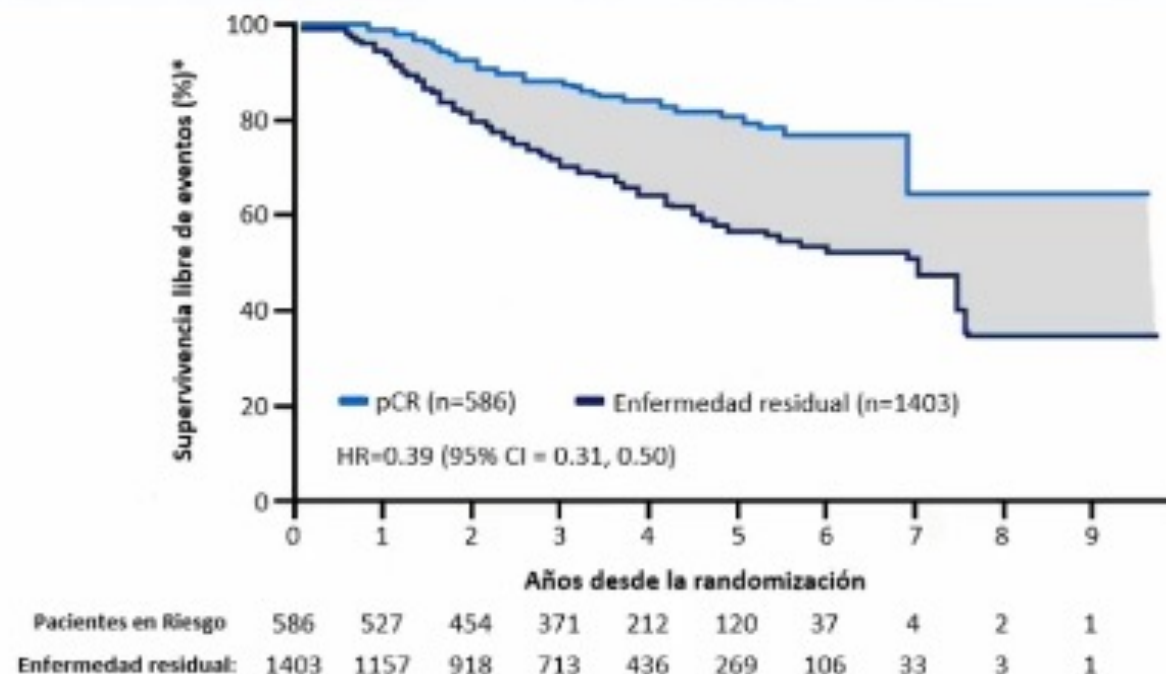


Metanálisis de CTNeoBC: pCRt con QTNA se asocio a SLE y SG más prolongada

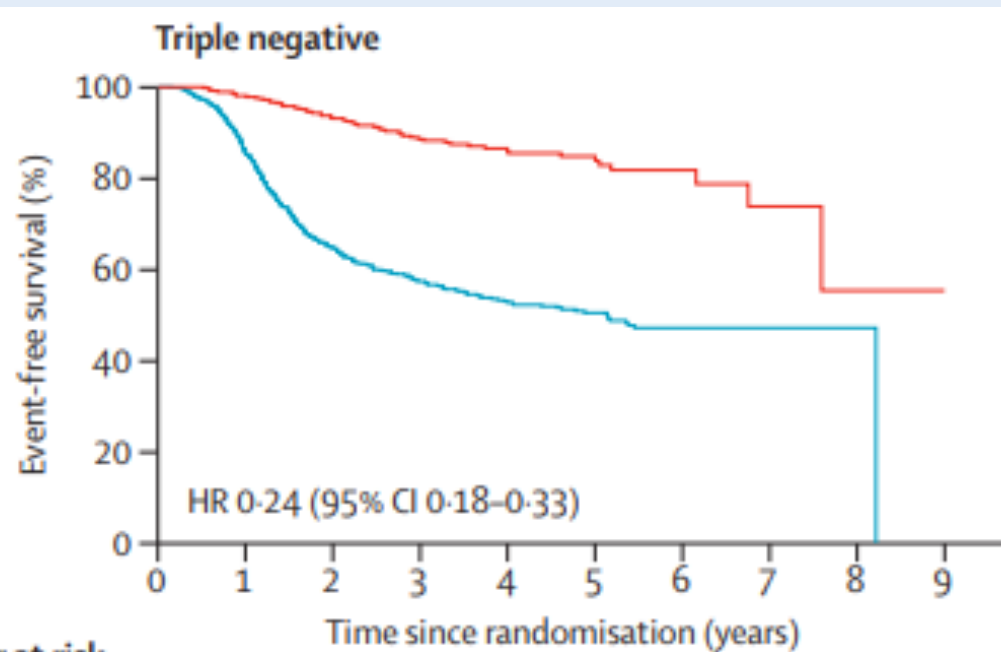


El logro de pCR está asociado con mejores desenlaces a largo plazo. Sin embargo, una proporción de pacientes aún recae

Análisis de subgrupos HER2 positivos del estudio CTNeoBC

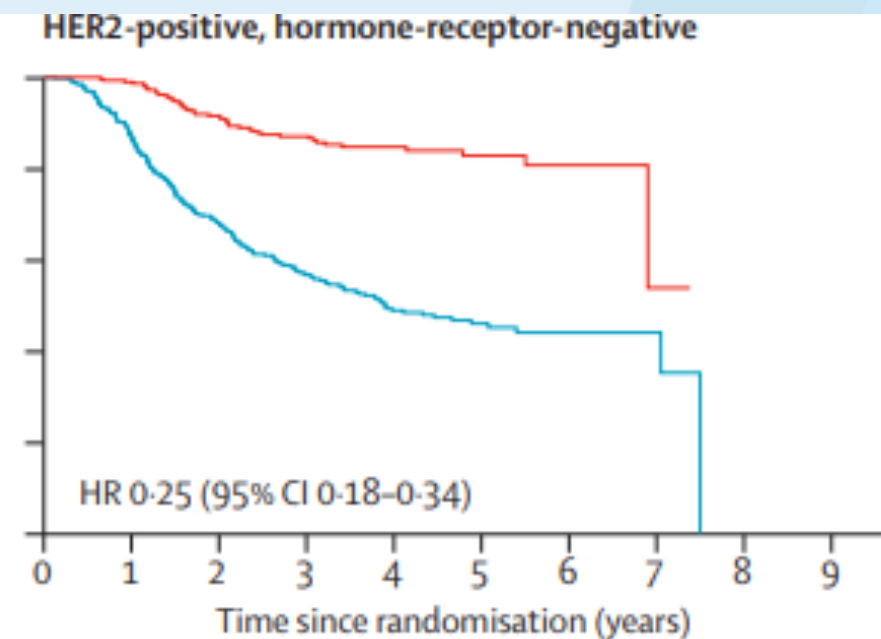


* La supervivencia libre de eventos se calculó como el intervalo desde la aleatorización hasta la aparición de la progresión de la enfermedad que resulta en inoperabilidad, recurrencia locorregional (después de la terapia neoadyuvante), metástasis a distancia o muerte por cualquier causa. HR, cociente de riesgo ratio Cortazar P, et al. Lancet 2014.



Number at risk

pCR	389	349	310	250	166	88	29	11	1
No pCR	768	604	429	317	198	125	50	13	1



325	293	250	205	115	65	19	2
510	392	269	200	111	59	22	6

A pesar de los beneficios comprobados del tratamiento neoadyuvante dirigido a HER2, algunos pacientes con CMt HER2+ presentan riesgo de recurrencia



~40–70 % de las pacientes
presentará enfermedad invasiva
residual después de la cirugía^{1–3}

Después del tratamiento neoadyuvante, entre el 10 y el 20 % de las pacientes con pCR experimentará recurrencia de la enfermedad o fallecerá.¹⁻⁴

Las pacientes con enfermedad invasiva residual tienen peor pronóstico⁵

Es importante adaptar el tratamiento del CMt para evitar la recurrencia y la progresión a CMm incurable^{6,7}

Hasta hace un tiempo, no se disponía de evidencia ni recomendaciones que apoyaran la adaptación del tratamiento de las pacientes con enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante y la cirugía

Respuesta Patológica Completa

erradicación completa de enfermedad de mama y ganglios

HT neoadyuvante

• 14 %

Hormonosensible/HER-2
negativo

• 7 % - HR 0.15 SLE

Triple negativo

• 30 % - HR 0.18 SLE – HR 0.2 SG

HER-2- positivo

• 32 % a 67 % - HR 0.31 SLE – HR 0.13 SG

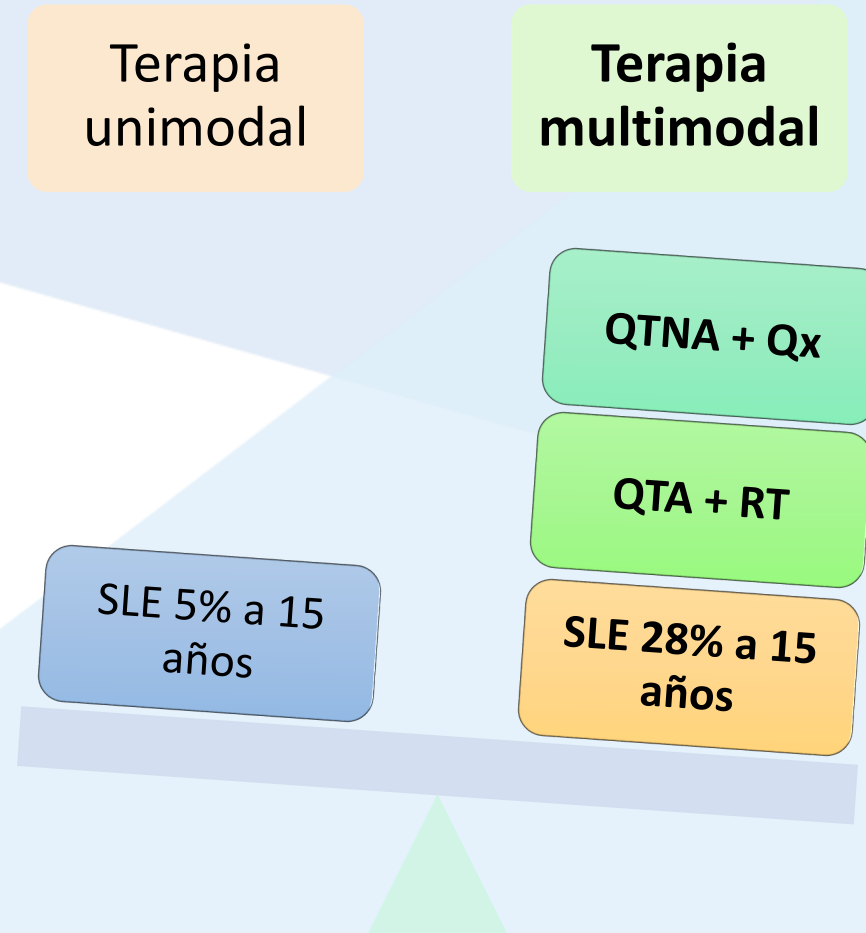
Residual Cancer Burden, MD Anderson Cancer Center (MDACC)

extensión y volumen de la enfermedad residual

SLE a los 10 años

Subtipo de cáncer de mama	N	RCB-0 (RCp)	RCB-I	RCB-II	RCB-III
RH negativo / HER-2 negativo (TN)	1.774	86%	75%	61%	25%
RH negativo / HER-2 positivo	488	93%	85%	63%	60%
RH positivo / HER-2 positivo	756	91%	83%	64%	45%
RH positivo / HER-2 negativo	1.957	81%	86%	69%	52%

CM Inflamatorio: MDACC seguimiento 20 años





SOLCA
NÚCLEO DE QUITO

CASO CLÍNICO



DATOS DE FILIACION

- FEMENINA 55 AÑOS
- NACIDA Y RESIDENTE EN QUITO
- CASADA
- CATÓLICA
- INSTRUCCIÓN SUPERIOR
- TIPO SANGRE: ORH +
- OCUPACIÓN QQDD
- LATERALIDAD DIESTRA

ANTECEDENTES

- APF: MADRE HIPERTENSA EN TRATAMIENTO
- APP: NINGUNO DE IMPORTANCIA
- AQX: CESAREA POR 2 OCASIONES.
- AGO: MENARQUIA 15 AÑOS, CICLOS IREGULARES CADA 28 X 3 DIAS, G3 P1 C2 A0 HV 3 HM 0

02/2017

- presencia de masa a nivel de mama derecha en CSI, dura, móvil, con dolor a la palpación, de bordes irregulares

US mamas + Mamografía
04/2017

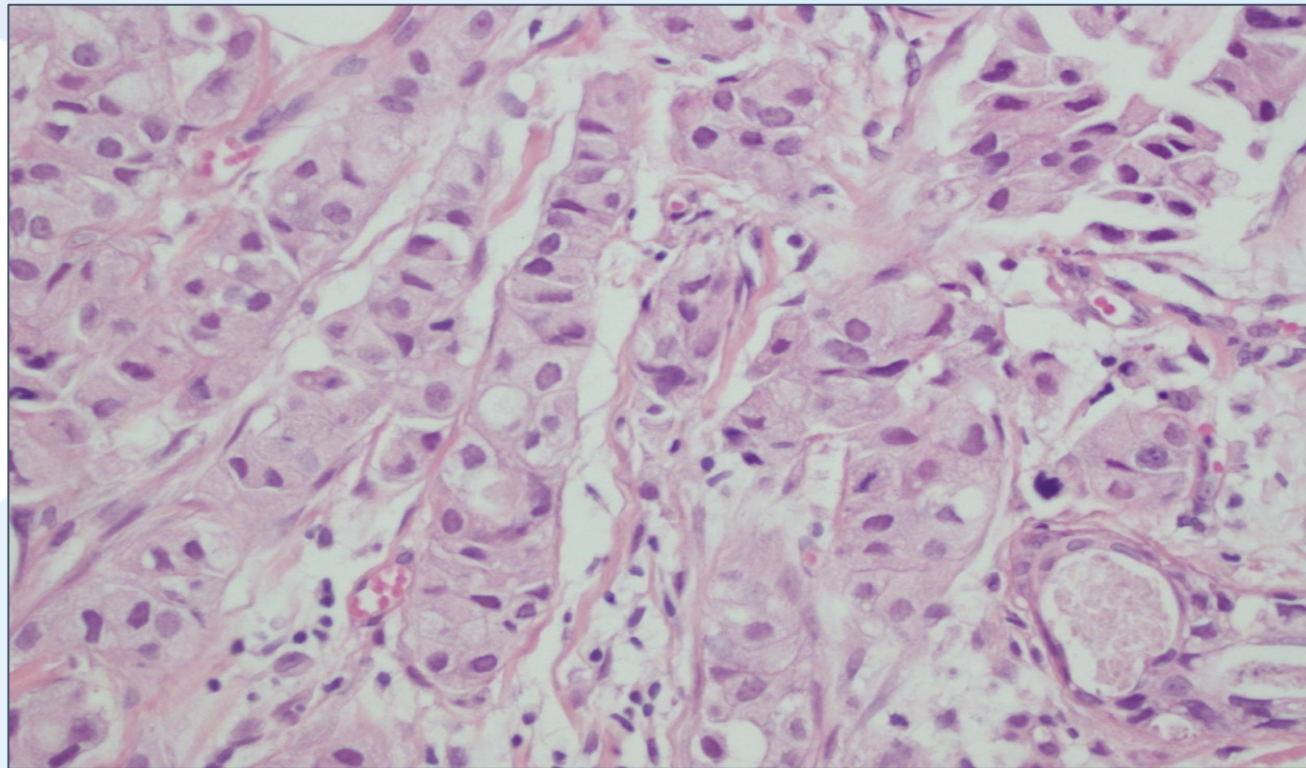
- En mama derecha, hacia el CS Interno lesión sólida, mal definida, multilobulada de 23x16mm. BIRADS V

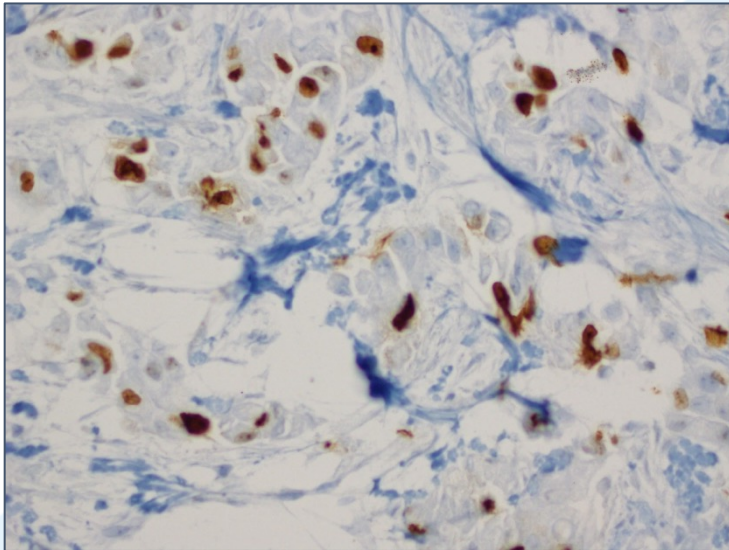
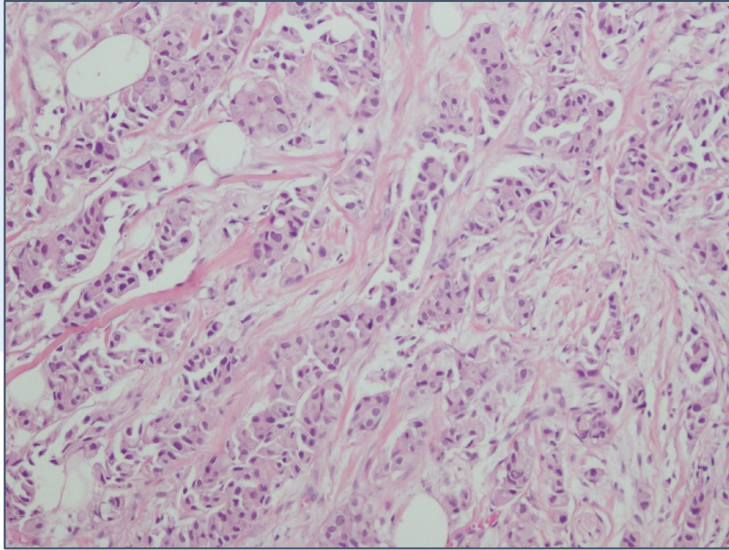
CORE Biopsia
(29/05/2017)

- Carcinoma Ductal Infiltrante

Histopatológico (Core Biopsia) (29/05/2017)

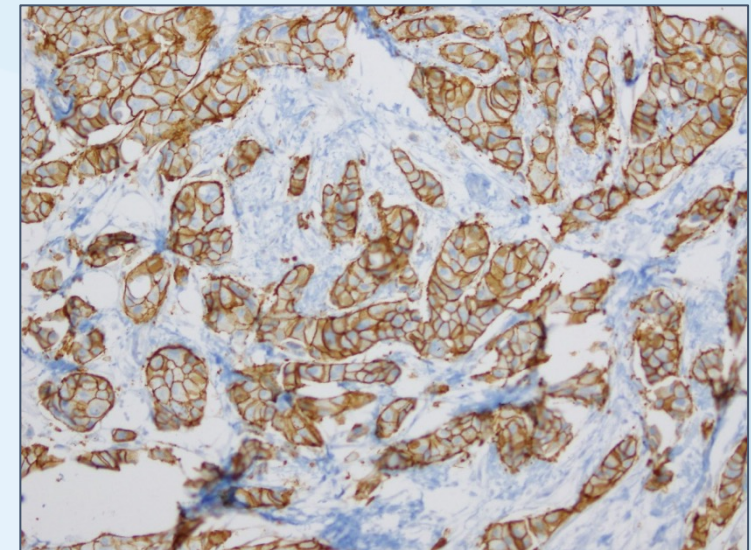
- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE GRADO 2 - MODERADAMENTE DIFERENCIADO



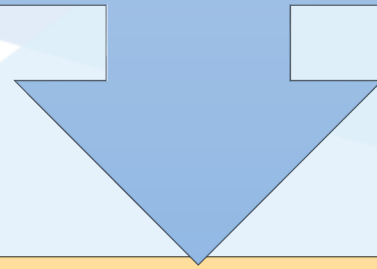


INMUNOHISTOQUIMICA

- **KI 67: 41%**
- **HER 2 NEU: POSITIVO (3+)**
- **RE Y RP: NEGATIVOS**



TAC CORPORAL (03/08/2017): En mama derecha CInternos lesión nodular sólida, de contornos multilobulados, respeta los planos musculares profundos y asocia leve engrosamiento cutáneo. Mide 2.6 x 2.3 x 2.1cm. Asocia tres ganglios axilares derechos que miden entre 0.8 y 1.6cm.



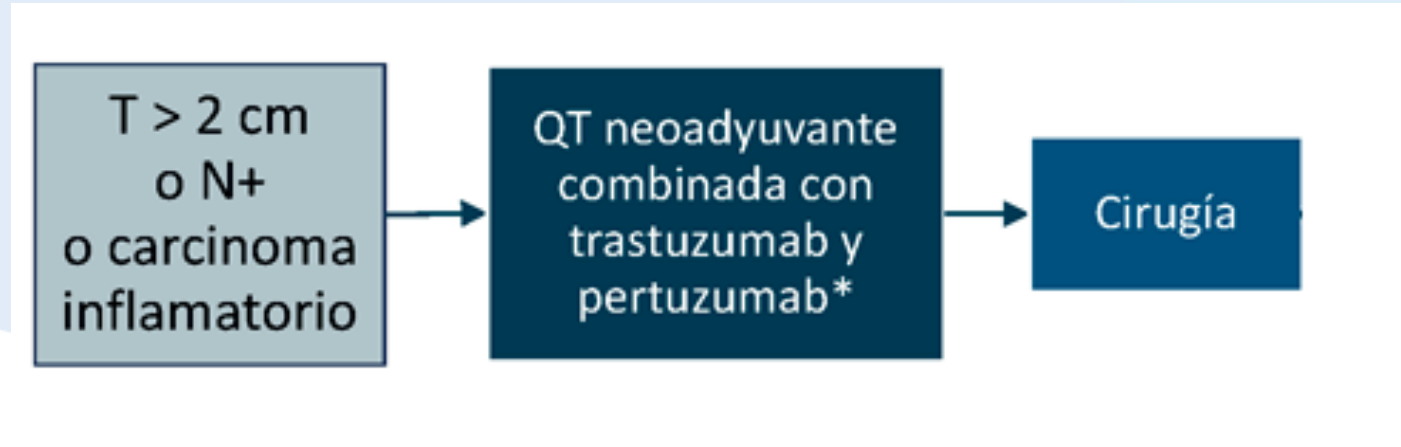
GGO (09/08/2017): Negativa

**CANCER DE MAMA EC IIB
(T2N1M0) HER2 +, RE Y RP
NEGATIVOS, G2**

PAUTAS DE TRATAMIENTO

HER 2 +
TRIPLE NEGATIVO
LUMINALES

QTNA Tumores HER2 +



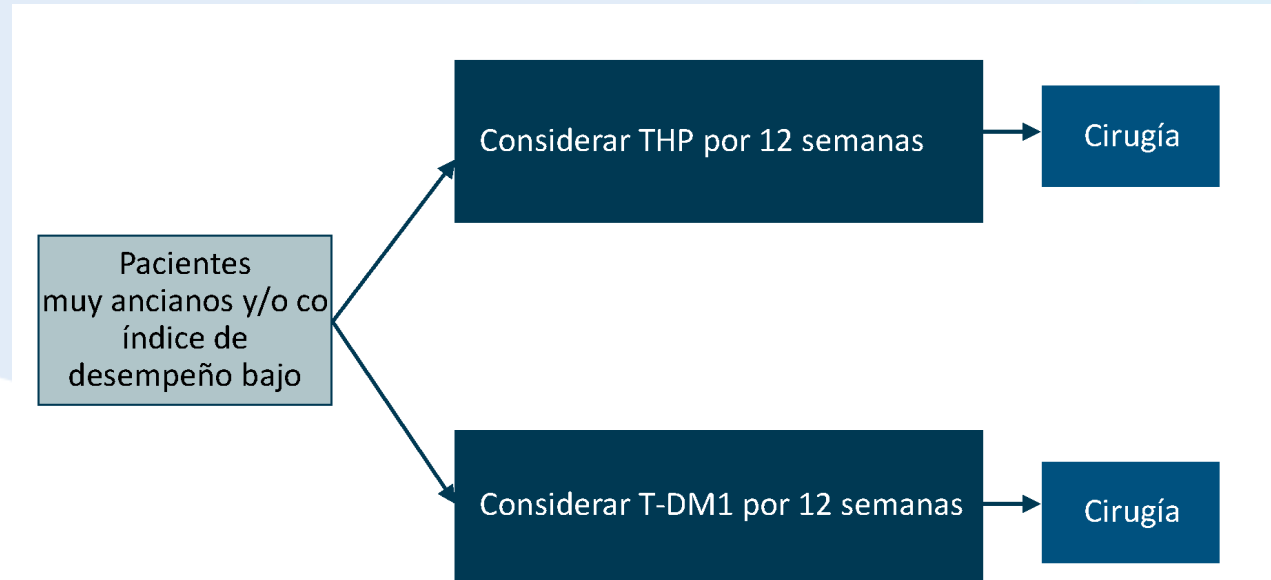
6 CICLOS TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB + DOCETAXEL + CARBOPLATINO + FECG C/3SEM

- Neosphere (SLE HR 0.54), TRYPHAENA (pCR 63%)

9 CICLOS TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB + PACLITAXEL + CARBOPLATINO C/3SEM

- TRAIN-2 (pCR 68%, SLE 3 años 93%)

QTNA Tumores HER2 +



TPH: PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB C/3SEM + PACLITAXEL SEMANAS X 12 SEM

- DAPHNE (pCR 57%)

TRASTUZUMAB ENTANSINA C/3 SEM X 12 SEM

- WSG-ADAPT HER-2 (pCR 41%) y KRISTINE (pCR 44%)

Pautas QTNA HER2+ NCCN

HER2 positiva

Pautas terapéuticas de elección:

- Paclitaxel + trastuzumab^h
- TCH (docetaxel/carboplatino/trastuzumab^l)
- TCHP (docetaxel/carboplatino/trastuzumab/pertuzumab^k)
- En caso de enfermedad residual después del tratamiento preoperatorio o ausencia de tratamiento preoperatorio: Completar hasta un año de terapia dirigida a HER2 con trastuzumab^j (categoría 1) ± pertuzumab.
- En caso de enfermedad residual después del tratamiento preoperatorio: Solo ado-trastuzumab-emtansina (categoría 1). Si se suspende el tratamiento con ado-trastuzumab-emtansina por toxicidad, se administrará trastuzumab (categoría 1) ± pertuzumab hasta completar un año de terapia^{i,j}

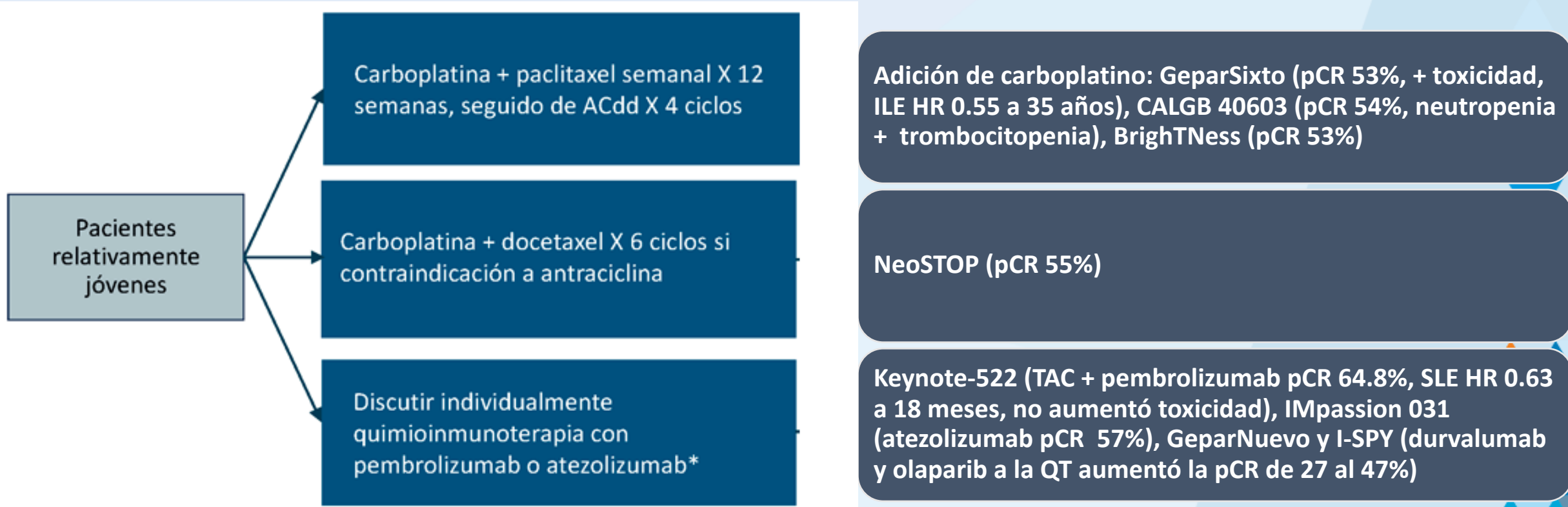
Útil en determinadas circunstancias:

- Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumab^l
- AC seguido de T^c + trastuzumab^j (doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel más trastuzumab, varias frecuencias de administración)
- AC seguido de T^c + trastuzumab + pertuzumab^j (doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel más trastuzumab más pertuzumab, varias frecuencias de administración)
- Neratinibⁱ (solo en contexto adyuvante)
- Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab^j
- Ado-trastuzumab emtansina (TDM-1) (solo en contexto adyuvante)

Otras pautas terapéuticas recomendadas:

- AC seguido de docetaxel^c + trastuzumab^j (doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab)
- AC seguido de docetaxel^c + trastuzumab + pertuzumab^j (doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab)

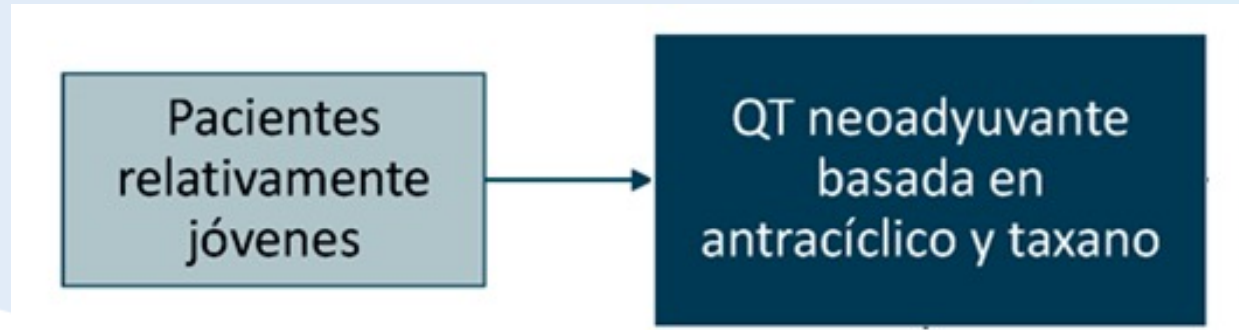
QTNA Tumores Triple Negativo



Pautas QTNA HER2- NCCN

HER2 negativo ^b	
Pautas terapéuticas de elección: • AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) de dosis densa seguido de paclitaxel cada 2 semanas^c • AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) de dosis densa seguido de paclitaxel semanal^c • TC (docetaxel y ciclofosfamida) • Olaparib, si hay mutaciones de <i>BRCA1/2</i> en la línea germinal^{d,e} • Cáncer de mama triple negativo (CMTN) de alto riesgo^f: Pembrolizumab preoperatorio + carboplatino + paclitaxel, seguidos de pembrolizumab preoperatorio + ciclofosfamida + doxorrubicina o epirubicina, seguidos de pembrolizumab adyuvante • En caso de CMTN y enfermedad residual después del tratamiento preoperatorio con quimioterapia basada en taxanos, alquilantes y antraciclinas: ^e capecitabina	
Útil en determinadas circunstancias: • AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) de dosis densa • AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) cada 3 semanas (categoría 2B) • CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo) • AC seguido de paclitaxel semanal^c • Capecitabina (terapia de mantenimiento para CMTN después de la quimioterapia adyuvante)	Otras pautas terapéuticas recomendadas: • AC seguido de docetaxel cada 3 semanas^c • EC (epirubicina/ciclofosfamida) • TAC (docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida) • Pacientes seleccionados con CMTN:^g ▶ Paclitaxel + carboplatino^g (varias frecuencias de administración) ▶ Docetaxel + carboplatino^g (solo en el entorno preoperatorio)

QTNA CM Luminales: jóvenes



DOSIS RIESGO ALTO PARA ADYUVANCIA

- 1-3GL+ = TC: CICLOFOSFAMIDA + DOCETAXEL C/3SEM X 6 CICLOS
- 4GL + = TAC O AC-T

QTNA CM Luminales: ancianas

Pacientes ancianas o con índice de desempeño bajo



HT neoadyuvante con IA
por 6 a 12 meses
(o hasta la mejor respuesta).

Anastrozol, examestano o letrozol

- Evaluación a los 2-3 meses = no progresión continuar 6 a 12 meses o mejor respuesta previo a Qx
- pCR 1-3%
- ALTERNATE: 58% convirtió a QT y pCR 4.8%



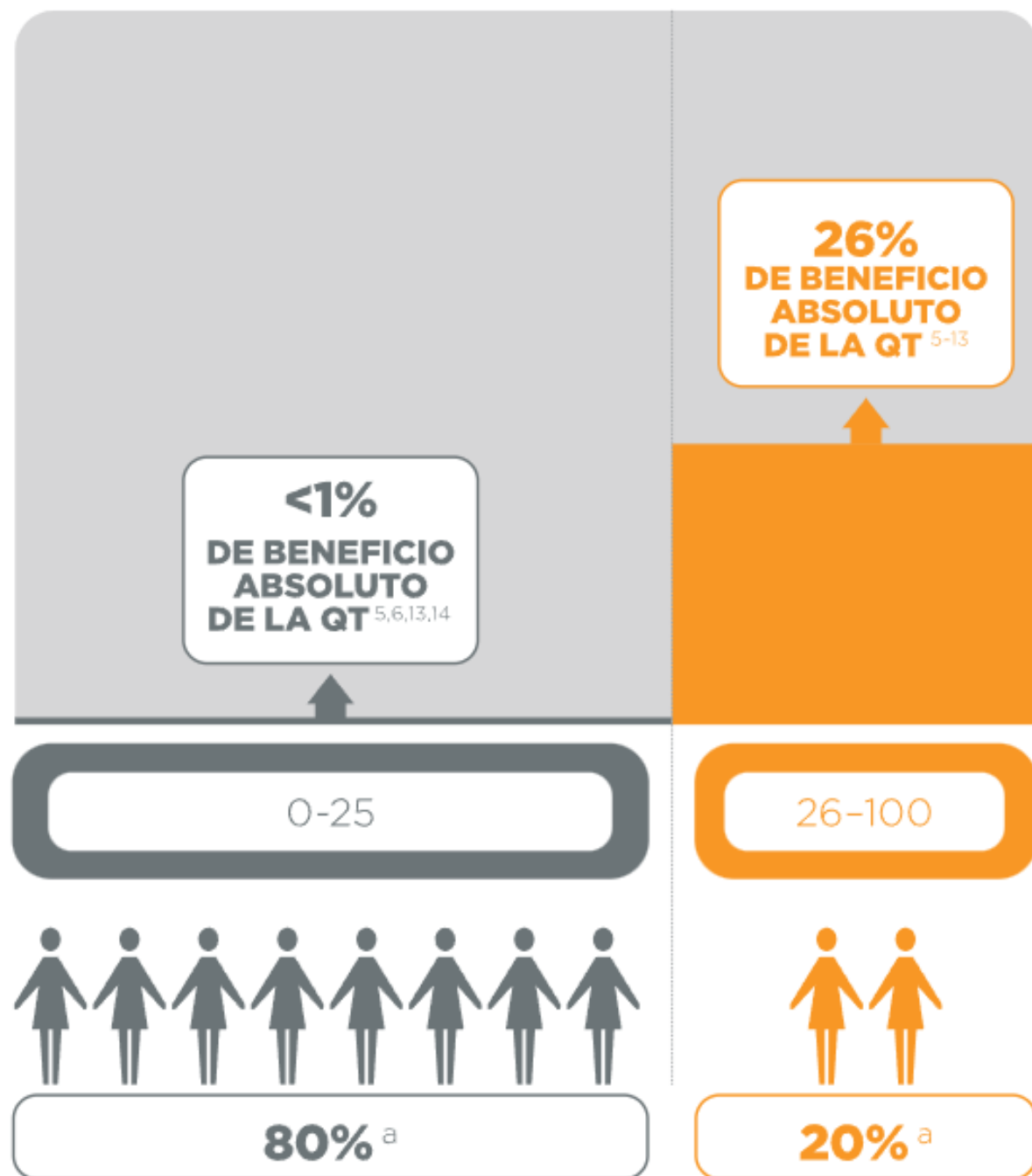
El test Oncotype DX revela la biología individual del tumor basándose en la cuantificación de la expresión de 21 genes^{5,6,8-10,13}



16 genes de cáncer y 5 genes de referencia

BENEFICIO ABSOLUTO LA QUIMIOTERAPIA

RESULTADO RECURRENCE
SCORE®



MINDACT Y TAYLORX

Definición de riesgo clínico para pacientes con ganglios linfáticos negativos

Grado	Tamaño del T	Riesgo clínico
1	≤ 3 cm	Bajo
	3.1 a 5 cm	Alto
2	≤ 2 cm	Bajo
	2.1 a 5 cm	Alto
3	≤ 1 cm	Bajo
	1.1 a 5 cm	Alto

MINDACT Y TAYLORX

Definición de riesgo clínico para pacientes con uno a tres ganglios linfáticos positivos

Grado	Tamaño del T	Riesgo clínico
1	≤ 2 cm	Bajo
	2.1 a 5 cm	Alto
2	Cualquier T	Alto
3	Cualquier T	Alto

Categorías de riesgo

Riesgo bajo (sin necesidad de QT adyuvante; riesgo de muerte < 10%)

- **1.** $T \leq 0.5$ cm (incluyendo microinvasivo), RHs positivos y HER-2 negativo.
- **2.** T entre 0.6 y 1 cm en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años, RH negativos y HER-2 positivo.
- **3.** T entre 1 y 2 cm, grado histológico y nuclear 1 en la ausencia de todos los siguientes factores pronósticos adversos: invasión vascular o linfática, edad < 35 años, RH negativos y HER-2 positivo.
- **4.** Pacientes con GL negativo, RH positivo y *Oncotype DX* con RS < 25 si edad > 50 años o RS < 21 si con riesgo clínico bajo y edad ≤ 50 años, o *Prosigna*, *EndoPredict* y BCI de riesgo bajo. Pacientes mayores de 50 años, con riesgo clínico alto, como definido en el

Riesgo intermedio (riesgo de muerte entre 10 y el 20%)

- **1.** T entre 0.6 y 1 cm y cualquier uno de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años o RHs negativos.
- **2.** T entre 1 y 2 cm, HER-2 negativo y cualquier uno de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado ≥ 2 , invasión vascular o linfática, edad < 35 años o RHs negativos.
- **3.** Pacientes con GL negativo, RH positivo y *Oncotype DX* con RS de 21 a 25 si con edad ≤ 50 años o *Prosigna* de riesgo intermedio.

Riesgo alto (riesgo de muerte > 20%)

- **1.** $T > 1$ cm y HER-2 positivo.
- **2.** GL positivo.
- **3.** GL negativo si $T > 2$ cm y particularmente si es triple negativo (ER, PR y HER-2 negativos).
- **4.** Pacientes con GL negativo, RH positivo y *Oncotype DX* con RS > 25 o *Prosigna*, *EndoPredict* y BCI de riesgo alto. Pacientes con riesgo clínico alto (como definido en el estudio MINDACT) y con *MammaPrint* de riesgo alto deben ser tratadas como riesgo alto.

Definición de QTNA caso clínico



Comité de tumores mamarios

- 22/08/2018. Tratamiento neoadyuvante.
Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel SLE (HR=0.54)
- ESTUDIO NeoSphere [Lancet Oncol 13:25, 2012] [Lancet Oncol 17:791, 2016]



Trastuzumab / Pertuzumab / Docetaxel

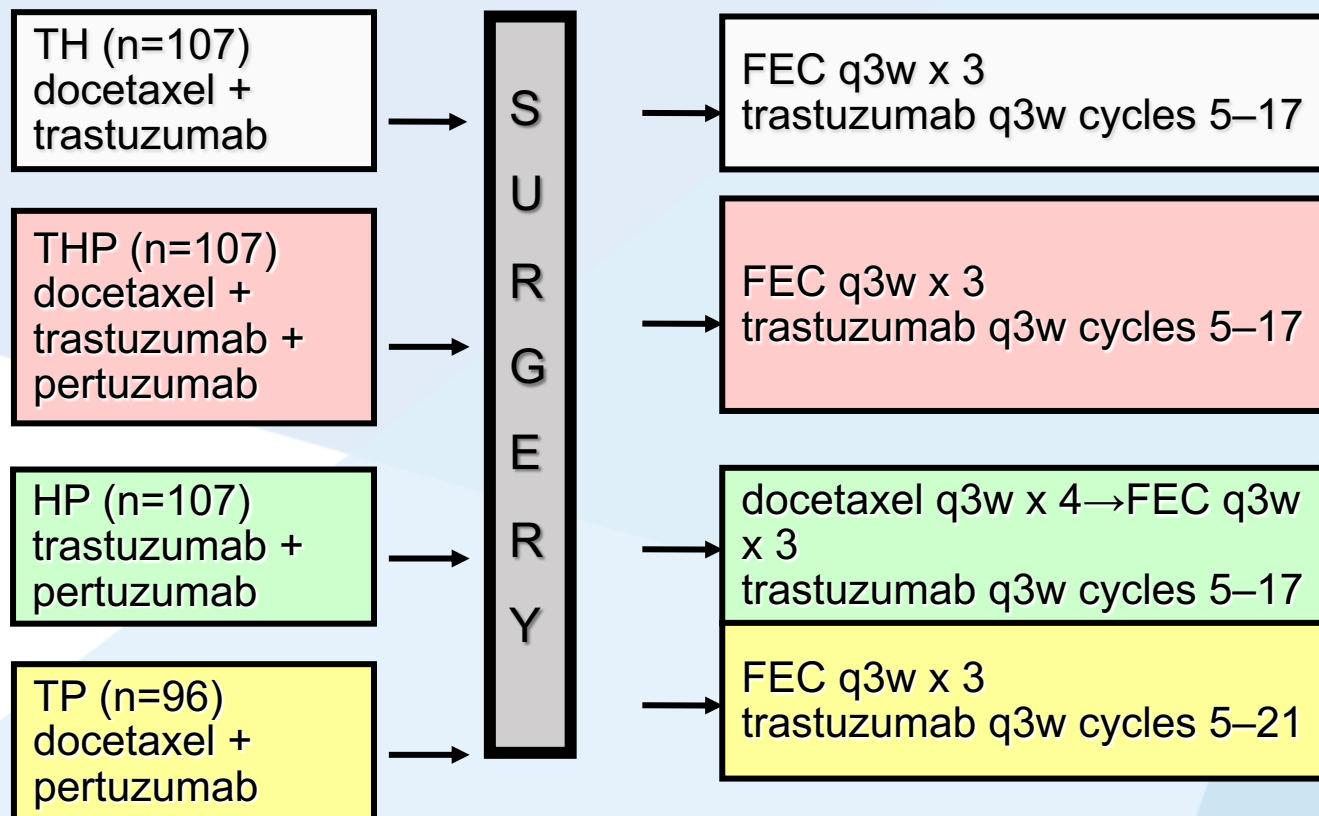
Recibe 4 ciclos de quimioterapia desde
el 21/09/2017 hasta el 29/11/2017

Sometida el 28/12/2017 a
MASTECTOMÍA DE RESCATE DERECHA

NeoSphere: study design

Patients with operable or locally advanced /inflammatory* HER2-positive BC

Chemo-naïve & primary tumors >2cm (N=417)



Study dosing: q3w x 4

BC, breast cancer; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide

*Locally advanced=T2–3, N2–3, M0 or T4a–c, any N, M0; operable=T2–3, N0–1, M0; inflammatory = T4d, any N, M0

H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

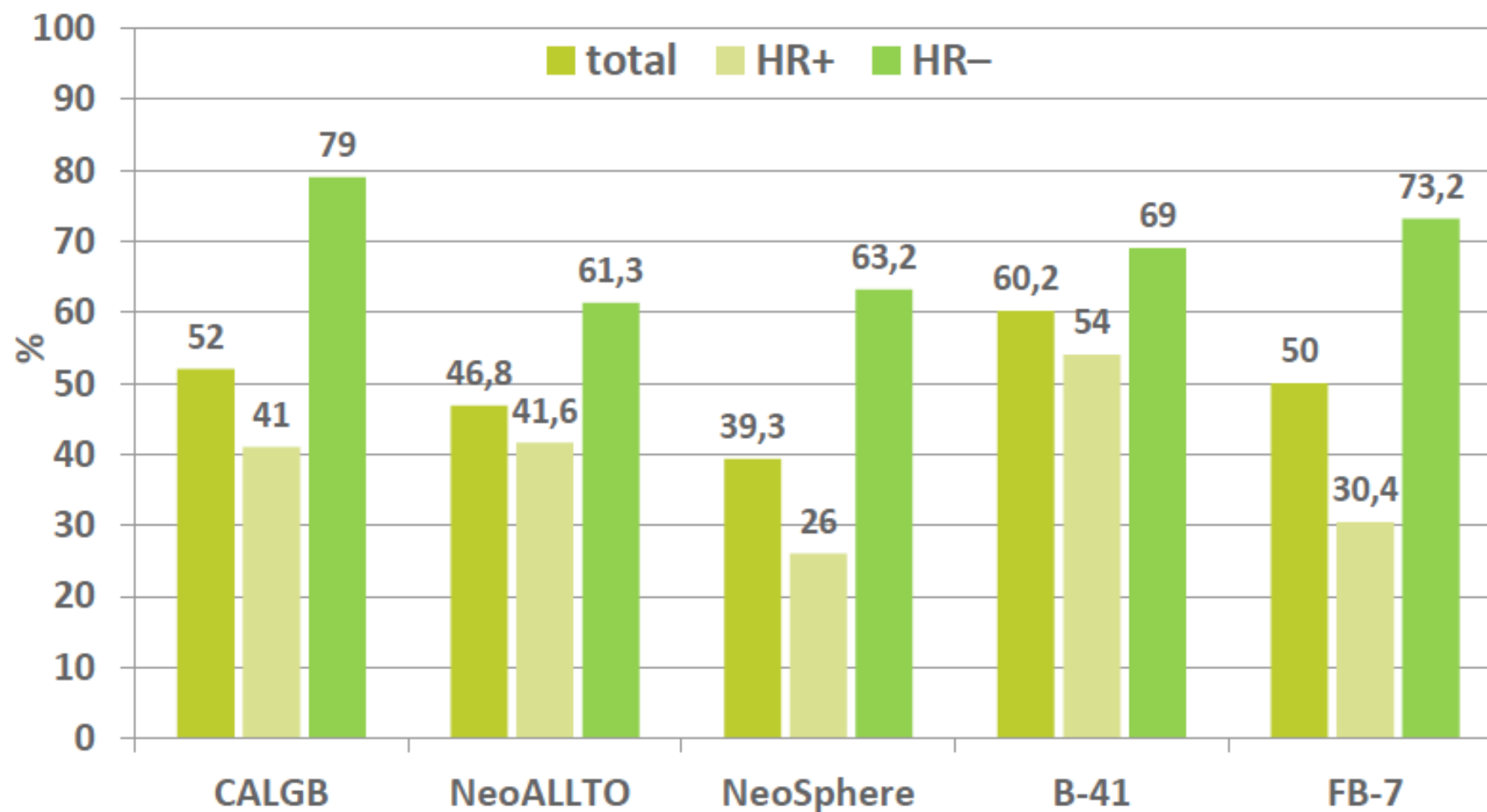
Estudio NeosPHERE: Tasa de Respuesta

	Trastuzumab plus docetaxel (group A)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C)	Pertuzumab plus docetaxel (group D)
Clinical response in primary breast tumour				
Complete or partial response	79/99 (79.8%, 70.5–87.2)	89/101 (88.1%, 80.2–93.7)	69/102 (67.6%, 57.7–76.6)	65/91 (71.4%, 61.0–80.4)
Non-responders (including unknown)	20/99 (20.2%, 12.8–29.5)	12/101 (11.9%, 6.3–19.8)	33/102 (32.4%, 23.4–42.3)	26/91 (28.6%, 19.6–39.0)
Overall response in all breast tumours and nodes examined				
Complete or partial response	79/97 (81.4%, 72.3–88.6)	88/100 (88.0%, 80.0–93.6)	65/98 (66.3%, 56.1–75.6)	65/88 (73.9%, 63.4–82.7)
Non-responders (including unknown)	18/97 (18.6%, 11.4–27.7)	12/100 (12.0%, 6.4–20.0)	33/98 (33.7%, 24.4–43.9)	23/88 (26.1%, 17.3–36.6)

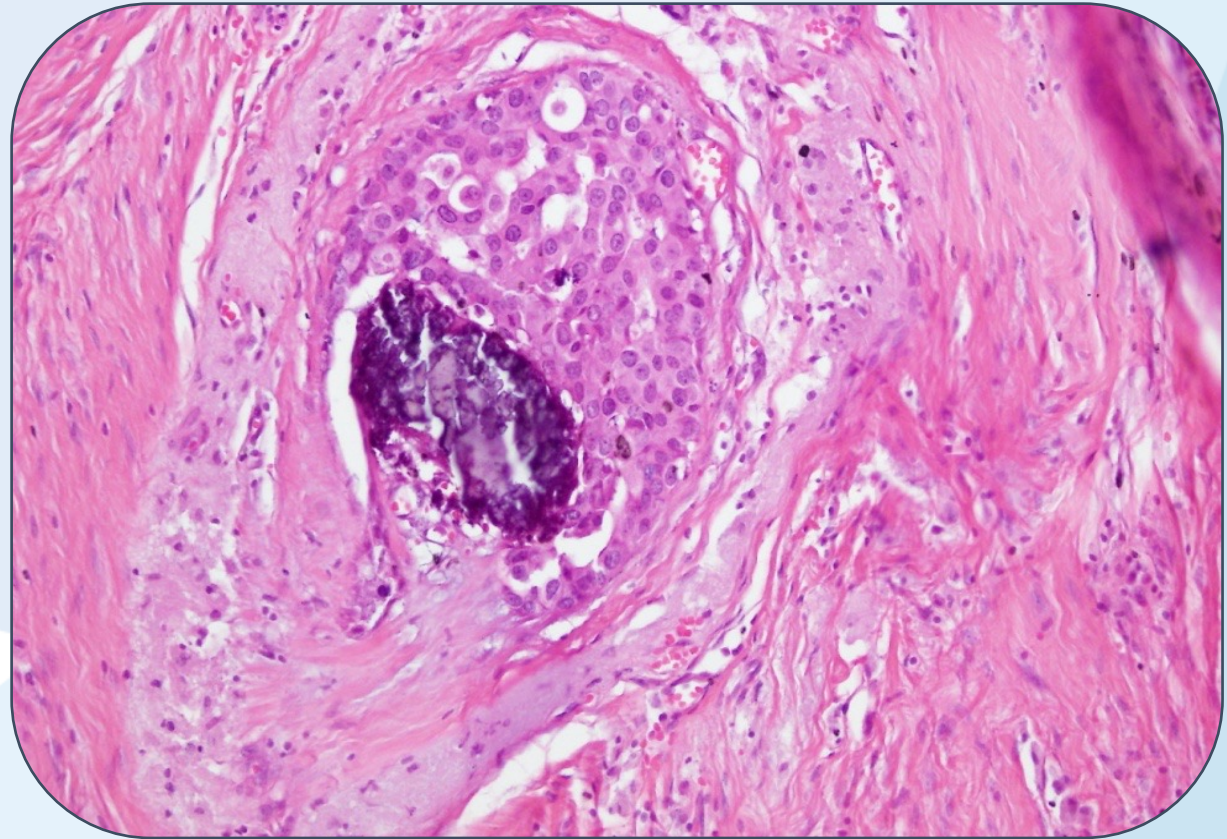
For clinical response, data are n/number with clinical breast examination (%; 95% CI); for overall response, data are n/number with clinical breast examination of sum total of breast tumours and all nodes examined (%; 95% CI). 95% CI for one sample binomial with Pearson-Clopper method.

Table 3: Clinical responses by clinical breast examination during neoadjuvant treatment

pCR breast and nodes dual HER2 therapy



**HER2+: Doble
bloqueo
Evitando
cardiotoxicidad
por
antraciclinas**



Histopatológico (producto de mastectomía radical modificada derecha): lecho tumoral postterapia sin células tumorales infiltrantes, focos de carcinoma ductal in situ de grado nuclear intermedio, sin contacto con el borde quirúrgico y sin metástasis a 18 ganglios linfáticos axilares (0/18).RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

PERLAS

- Los ECAs de QT resultados similares a largo plazo cuando las paciente reciben el mismo tratamiento pre y posQx.
- pCR en QTNA se asocia a SG extremadamente favorable (sobre todo si tratamiento recibe completo antes de Qx).
- Correlación pCR y pronóstico es mayor en CMTN.
- Terapia endocrina preoperatoria puede valorarse en paciente con RE+, en dependencia de comorbilidades y grupo de bajo riesgo.

PERLAS

- **HER2+ deben tratarse con trastuzumab preoperatorio, y pertuzumab en estadios tempranos T2 o N1.**
- **Algunos estudios sugieren mayor recidiva locorregional tras QTNA (usaron pautas que dejaron de ser estándar, no incluyeron terapias dirigidas y no usaron técnicas de diagnóstico modernas).**
- **Evaluar respuesta de forma rutinaria, completar tratamiento sistémica antes de cirugía, y si no se completa continuar como adyuvancia.**

Pautas de tratamiento neoadyuvante

HER2 positiva^{m,n,o}

Pautas terapéuticas de elección:

Paclitaxel + trastuzumab¹⁸

- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV semanal durante 12 semanas
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede administrar trastuzumab 6 mg/kg por vía IV cada 21 días tras finalizar con paclitaxel, hasta completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.

TCH¹⁹

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- ▶ Carboplatino AUC 6 IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 6 ciclos
- ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV semana 1
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV, 17 semanas
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p

O

- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV semana 1
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p

TCH + pertuzumab²⁰

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- ▶ Carboplatino AUC 6 IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 6 ciclos
- ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1
- ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV en día 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia.^o

Pautas de tratamiento neoadyuvante

HER2 positiva^{m,n,o}

Útil en determinadas circunstancias

AC seguido de T + trastuzumab²¹

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² durante 1 h por IV semanal durante 12 semanas
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede administrar trastuzumab 6 mg/kg por vía IV cada 21 días tras finalizar con paclitaxel, hasta completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.^p

AC de dosis densa seguido de paclitaxel + trastuzumab²²

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Paclitaxel 175 mg/m² durante 3 h por infusión intravenosa día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos.^k
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede administrar trastuzumab 6 mg/kg por vía IV cada 21 días tras finalizar con paclitaxel, hasta completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.^p

AC o AC de dosis densa seguido de T + trastuzumab + pertuzumab²³

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos o
 - Para dosis densa: Ciclo cada 14 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8 y 15
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV día 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p

Docetaxel/ciclofosfamida + trastuzumab²⁴

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV semana 1
 - ◊ Seguido de
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal durante 11 semanas
 - ◊ Seguido de
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab^p
- O
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV semana 1
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab^p

Pautas de tratamiento neoadyuvante

HER2 positiva^{m,n,o}

Otras pautas terapéuticas recomendadas

AC seguido de docetaxel + trastuzumab^{18,25}

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Docetaxel 100 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab
 - ◊ 4 mg/kg IV semana 1; seguido de:
 - ◊ 2 mg/kg IV por semana durante 11 semanas; seguido de:
 - ◊ 6 mg/kg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab.^p

AC seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab²⁶

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- ▶ Docetaxel 75-100 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV
- ▶ Pertuzumab 420 mg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días hasta completar 1 año de terapia^p

HER2 positiva^{l,m,n}

Útil en determinadas circunstancias

Neratinib²⁷

- ▶ 120 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 7; seguido de:
- ▶ 160 mg por vía oral una vez al día en los días 8 al 14; seguido de:
- ▶ 240 mg por vía oral una vez al día en los días 15 al 28
 - ◊ Ciclo cada 28 días x 1 ciclo
 - ◊ Seguido de:
- ▶ 240 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 28
 - ◊ Ciclo cada 28 días x 12 ciclos a partir del ciclo 2

Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab²⁸

- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 7 días x 12 ciclos
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- ▶ Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
 - ◊ Ciclo cada 21 días x 4 ciclos

Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)²⁹

- ▶ 3,6 mg/kg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días por 17 ciclos

Pautas de tratamiento neoadyuvante

HER2 negativa -

Pautas terapéuticas de elección:

• AC de dosis densa seguido de paclitaxel¹

- ▶ Doxorrubicina 60 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^k
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Paclitaxel 175 mg/m² durante 3 h por infusión intravenosa día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^k

• AC de dosis densa seguido de paclitaxel semanal¹

- ▶ Doxorrubicina 60 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^k
 - ◊ Seguido de:
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² durante 1 h por infusión intravenosa semanal durante 12 semanas.

• TC²

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos^k

• Pembrolizumab preoperatorio + quimioterapia seguidos de pembrolizumab adyuvante³

▶ Preoperatorio:

- ◊ Pembrolizumab 200 mg IV día 1
- ◊ Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8, 15
- ◊ Carboplatino AUC 5 IV día 1
 - Ciclo cada 21 días x 4 ciclos (ciclos 1-4)

Seguido de:

- ◊ Pembrolizumab 200 mg IV día 1
- ◊ Doxorrubicina 60 mg/m² IV día 1 o epirubicina 90 mg/m² IV día 1
- ◊ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - Ciclo cada 21 días x 4 ciclos (ciclos 5-8)

Seguido de:

- ▶ Pembrolizumab adyuvante 200 mg IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días x 9 ciclos

• Capecitabina⁴

- ▶ 1000-1250 mg/m² por vía oral dos veces al día, días 1-14
 - ◊ Ciclo cada 21 días para ciclos 6-8

• Olaparib^{5,1}

- ▶ 300 mg por vía oral, dos veces al día
- ▶ Ciclo cada 28 días durante 1 año

Pautas de tratamiento neoadyuvante

HER2 negativo -

Otras pautas recomendadas:

- **AC seguido de docetaxel cada 3 semanas⁶**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV en día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de:
 - ▶ Docetaxel 100 mg/m² IV en día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
- **Quimioterapia EC⁷**
 - ▶ Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 830 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 8 ciclos
- **Quimioterapia TAC⁸**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
 - ▶ Doxorubicina 50 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 6 ciclos^k
- **Paclitaxel + carboplatino**
 - ▶ **Paclitaxel semanalmente + carboplatino⁹(solo en entorno preoperatorio)**
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15
 - ◊ Carboplatino AUC 5 o 6 día 1
 - Ciclo cada 21 días x 4 ciclos
 - ▶ **Paclitaxel semanalmente + carboplatino semanalmente^{10,11}**
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15
 - ◊ Carboplatino AUC 1,5 a 2 días 1, 8 y 15
 - Ciclo cada 28 días x 6 ciclos
- **Docetaxel + carboplatino (4–6 ciclos) (entorno preoperatorio solamente)^{12,13,k}**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² día 1
 - ▶ Carboplatino AUC 6 día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días x 4-6 ciclos

HER2 negativo -

Útil en determinadas circunstancias:

- **AC de dosis densa¹**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 14 días para 4 ciclos^l
- **AC¹⁴**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV en día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
- **Quimioterapia con CMF¹⁵**
 - ▶ Ciclofosfamida 100 mg/m² por vía oral en los días 1–14 (IV aceptable)
 - ▶ Metotrexato 40 mg/m² IV en los días 1 y 8
 - ▶ 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV en los días 1 y 8
 - ◊ Ciclo cada 28 días para 6 ciclos
- **AC seguido de paclitaxel semanal¹⁶**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - ▶ Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - ◊ Ciclo cada 21 días para 4 ciclos
 - ◊ Seguido de
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² durante 1 h por infusión IV semanal durante 12 semanas
- **Capecitabina (terapia de mantenimiento)¹⁷**
 - ▶ 650 mg/m² por vía oral dos veces al día en los días 1-28
 - ◊ Ciclo cada 28 días durante 1 año