



eBreast Práctica Cáncer de Mama

**MANUAL PRÁCTICO PARA LA CONSULTA
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

Coordinadores y autores

Eduardo Martínez de Dueñas, Hospital Provincial de Castelló, Castelló

Santiago Olmos Antón, Hospital Provincial de Castelló, Castelló

Autores

Vicente Carañana Ballerini, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Sonia del Barco Berron, Institut Català d'Oncologia, Girona

Joaquín Gavilá Gregori, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia

Mireia Margelí Vila, Institut Català d'Oncologia, Badalona, Barcelona

Serafín Morales Murillo, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

Ana Santaballa Bertrán, Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia

Avales

PARA INFORMACIÓN ADICIONAL, CONSULTAR EL RESTO DE LOS CAPÍTULOS

PRÓLOGO

eBreast nace como signo de los tiempos.

No es un libro.

No es una app.

Es la respuesta a las nuevas formas de aprender, enseñar y estudiar.

Signo de los tiempos por la importancia y el impacto que tiene el cáncer de mama en nuestra sociedad y en nuestro sistema sanitario.

Signo de los tiempos por la incesante llegada de nuevos profesionales que tienen la gran responsabilidad de cuidar a nuestras pacientes afectas de cáncer de mama y con la necesidad de adquirir un conocimiento riguroso, actualizado y de acceso inmediato, a veces en la propia consulta, para poder ofrecer las mejores opciones que la evidencia científica nos proporciona.

Signo de los tiempos por la forma de enfrentarse a la información. La aparición y expansión de nuevas TIC (Tecnologías de la información y comunicación), algunas de ellas rápidamente absorbidas por las nuevas generaciones, hace preciso adaptarse a ellas.

Signo de los tiempos por el enorme volumen de información que se genera a diario y que hace precisa la intervención de revisores autorizados en cada materia, sobre todo para los clínicos. El fondo de conocimiento médico es inabarcable. Y el conocimiento y el progreso oncológicos son, actualmente, de los más importantes en la medicina moderna: por volumen de publicaciones, recursos que se destinan, impacto social, consecuencias de la enfermedad...

eBreast está dirigido a todos aquellos profesionales que atienden una consulta médica de cáncer de mama, sobre todo a los que se inician en la patología, a los que atienden a estas pacientes de forma más esporádica o simplemente a los que desean mantenerse actualizados. eBreast proporciona una consulta rápida, sencilla y, sobre todo, muy visual e interactiva. Y con este proyecto nos comprometemos a revisar periódicamente los contenidos, actualizando los datos tras los principales acontecimientos científicos del año.

Los coordinadores quisiéramos agradecer el inmenso esfuerzo realizado por todos los autores, así como el apoyo proporcionado por Novartis, y a las sociedades GEICAM, SEOM, SOLTI y a la Universidad CEU Cardenal Herrera por su aval.

No queremos dejar de olvidar el apoyo de nuestras familias y, sobre todo, a LOS/LAS PACIENTES afectos de cáncer de mama, que son el objeto de todos nuestros esfuerzos, estudios y desvelos profesionales y por tanto, los beneficiarios finales de este proyecto, que pretende ser novedoso.

Santiago Olmos Antón

Eduardo Martínez de Dueñas

ABREVIATURAS

A	Antraciclina
AC	Adriamicina/doxorrubina, ciclofosfamida
ACT	Antraciclina-ciclofosfamida y taxano concurrente
AC-T	Antraciclina-ciclofosfamida y taxano secuencial
AC-D	Adriamicina, ciclofosfamida, docetaxel
AL	Adriamicina Liposomal
ALND	<i>Axillary lymph node dissection</i>
AMH	Agente modulador del hueso
ANA	Anastrozol
AO	Ablación ovárica
AP	Adriamicina,paclitaxel
APBI	Radioterapia parcial acelerada
AP-CMF-Q(x)	Adriamicina y paclitaxel-quimioterapia de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
AP-CMF	Adriamicina y paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
ASCO	<i>Sociedad Americana de Clínica Oncología</i>
AxRT:	<i>Axillary radiotherapy</i>
B	Bevacizumab
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia asistida por vacío
BC	Beneficio clínico
BCS	Supervivencia específica por cáncer de mama
BOADICEA	<i>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CAF/FAC	Ciclofosfamida, adriamicina y 5-FU
CAFM	Ciclofosfamida, adriamicina, 5-FU y metroxetato
C	Cirugía/Carboplatino
CAP	Capecitabina
CC	Cirugía conservadora
CDDP	Cisplatino
CDI	Carcinoma ductal invasivo

CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CDK	Cinasas dependientes de ciclinas
CEA	Antígeno carcinoembriónico
CEF/FEC	Ciclofosfamida, epirrubicina, 5-FU
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CM	Cáncer de mama
CMAJ	<i>Canadian Medical Association Journal</i>
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
CMI	Cáncer de mama inflamatorio
CMLA	Cáncer de mama localmente avanzado
CMM	Cáncer de mama metastásico
CMTN	Cáncer de mama triple negativo
cN+	Ganglios linfáticos positivos clínicamente
C-A-CMF	Cirugía-antraciclina-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
C-AP-CMF	Cirugía-adriamicina, paclitaxel-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
D	Docetaxel
ddAC	Dosis densas adriamicina y ciclofosfamida
DMO	Densidad mineral ósea
DX	Doxorrubicina
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EC	Epirrubicina, ciclofosfamida
ECG	Electrocardiograma
ECO	Ecografía
ED	Epirrubicina, docetaxel
ESA	Agente estimulador de la eritropoyesis
ESMO	European Society for Medical Oncology
EXE	Exemestano
F	Fulvestrant
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FN	Fiebre neutropénica
GC	Ganglio centinela
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina

G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
TR	Trastuzumab
HD	Altas dosis
HER/EGFR	Receptor de factor de crecimiento epidérmico humano
HNA	Hormonoterapia neoadyuvante
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonoterapia
IA	Inhibidores aromatasa
IAE	Inhibidor no esteroideo de la aromatasa
IANE	Inhibidor de la no esteroideo de la aromatasa
IC	Intervalo de confianza
ICT	Células tumorales aisladas
IHQ	Inmunohistoquímico
ILE	Intervalo libre de enfermedad
IPM	Irradiación parcial de la mama
ISH	Hibridación <i>in situ</i>
L	Lapatinib
LA	Linfadenectomía axilar
LET	Letrozol
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
LR-SLP	Supervivencia libre de progresión locorregional
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MNA	<i>Mini nutritional assessment</i>
MRM	Mastectomía radical modificada
MT	Marcadores tumorales
N.A	No aportado
NAB-P	nab-paclitaxel (paclitaxel unido a albúmina)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
N.S	No significativo
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>

OCCR	<i>Ovarian Cancer Cluster Region</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	<i>Objective response rate</i>
OSNA	<i>One step nucleic acid amplification</i>
P	Paclitaxel
PA	Palbociclib
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PE	Progresión de la enfermedad/pertuzumab
PEPI	<i>Preoperative Endocrine Prognostic Index</i>
PER	Pertuzumab
PET	Tomografía por emisión de positrones
PF	Preservación de la fertilidad
Post-Op	Postoperatorio
PP	Profilaxis primaria
pRC	Respuesta patológica completa
Pre-Op	Preoperatorio
pRP	Respuesta parcial patológica
pRPmic	Respuesta parcial patológica microscópica
PS	Profilaxis secundaria
QoL	Calidad de vida
QT	Quimioterapia
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear k-B
RC	Respuesta completa
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i> (enfermedad residual posquimioterapia)
RE	Receptor de estrógeno
RFS	Supervivencia libre de recaída
RH	Receptor hormonal
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROI	Rastreo óseo isotópico/ gamma o escintigrafía ósea
RP	Receptor de progesterona/Respuesta parcial
RR	Riesgo de recaída
RS	Recurrence score

RT	Radioterapia
Rx	Radiografía
SBRT	Radioterapia estereotáctica de cuerpo
SC	Subcutáneo
SERD	Inhibidor selectivo del RE
SERMS	Modulador selectivo del receptor estrogénico
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SPPB	Batería corta de rendimiento físico
ST	Tratamiento sistémico
T	Taxano
TA	Tratamiento adyuvante
TAC	Tomografía axial computarizada o Docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida
TAM	Tamoxifeno
TBCRC	<i>Translational Breast Cancer Research Consortium</i>
TC	Docetaxel y ciclofosfamida
TCH	Docetaxel, carboplatino, trastuzumab
T-DM1	Trastuzumab emtansina
TE	Terapia endocrina
TIL	<i>Tumor Infiltrating Lymphocytes</i>
THP	Tiempo hasta progresión
TMA	Transplante de células madre autólogo
TN	Triple negativo
TNA	Tratamiento neoadyuvante
TR	Trastuzumab
UCGC	Unidad de consejo genético en cáncer
UI	Unidades Internacionales
V	Vinorelbina

CAPÍTULO 4. CÁNCER DE MAMA PRECOZ

A. SELECCIÓN DEL PACIENTE Y LA ESTRATEGIA

¿Qué elegimos: tratamiento neoadyuvante o adyuvante?

¿Qué elegimos: tratamiento neoadyuvante o adyuvante?

Tratamiento quirúrgico inicial o tratamiento sistémico inicial: <https://www.clinicaloptions.com/login?returnUrl=/oncology/programs/neoadjuvant-adjutant-for-ebc/interactive-tool/tool/page-1>

Consideraciones

1. Los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes son equivalentes en términos de SLE y SG (estudio NSABP protocolo B-18) (1241, 125).
2. La neoadyuvancia permite la monitorización *in vivo* de la respuesta.
3. La adyuvancia permite una mejor selección de las pacientes para el tratamiento, al definirse mejor las características patológicas (tamaño, ganglios, subtipo) tras la cirugía.
4. Hay que tener en cuenta que en los estudios de neoadyuvancia no se diferenciaban los resultados según los distintos subtipos de cáncer de mama y que, sin embargo, presentan diferente sensibilidad y pronóstico:
 - Los tumores triple negativo precisarán casi siempre un tratamiento quimioterápico, siendo particularmente sensibles al mismo.
 - Los tumores HER2+ requerirán en la mayoría de los casos tratamiento con quimioterapia (126) asociado a tratamientos anti-HER2 (127).

El tema más controvertido en estos dos perfiles es si es más ventajoso un tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Aunque no se ha establecido todavía ningún consenso definitivo en este tema, el hecho de que si se alcanza una respuesta completa patológica se asocia a un beneficio muy significativo en supervivencia (128), permite considerar el tratamiento neoadyuvante como la principal estrategia en estos fenotipos (129); y siendo el tamaño inicial del tumor el único dato que nos podría ayudar (130). **Muchos autores considerarían un tratamiento neoadyuvante para aquellos casos TN/HER2+ con un tumor palpable que permita valorar la respuesta de forma sencilla.**

- En los tumores con perfil luminal las respuestas completas son escasas (125) y su asociación con la supervivencia es menos clara (131), por lo que el tratamiento neoadyuvante es más dudoso.

Las plataformas genómicas nos permiten seleccionar mejor a las pacientes con buen pronóstico que no necesitan tratamiento con quimioterapia (132). **La quimioterapia neoadyuvante en pacientes con perfil luminal quedaría limitada a pacientes con gran afectación ganglionar o cuando se quiera intentar una cirugía conservadora.**

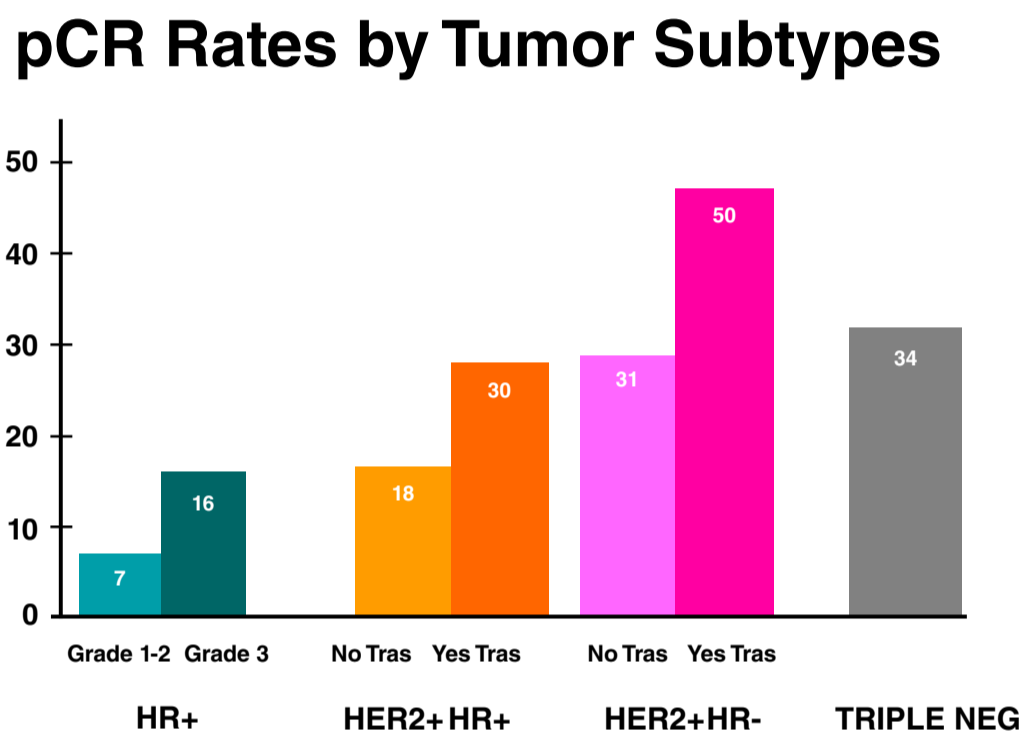
VER RESUMEN

4. Cáncer de mama precoz
 - a) Selección del paciente y la estrategia.
- Indicación de Tratamiento Neoadyuvante



El tratamiento hormonal neoadyuvante todavía no está establecido, quedando reservado a situaciones especiales: contraindicación a la cirugía y ensayos clínicos que investiguen nuevos fármacos (133), aunque hay estudios que muestran su beneficio, sobre todo en pacientes con bajo índice de proliferación (134).

Figura 2. Respuesta patológica por subtipo de tumor. *Adaptada de Cortazar P. et al. (135).*



Indicación de tratamiento neoadyuvante

Perfil triple negativo:

Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en casos de tumores palpables o de tamaño **superior a 2 cm**.

Perfil HER2 positivo:

Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante + anti-HER2 en tumores palpables o de tamaño **superior a 1 cm**.

Perfil luminal:

Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para casos en que se precisa una reducción del tumor para conseguir una **cirugía conservadora**.

B. TRATAMIENTO ADYUVANTE

¿Qué tratamiento hormonal se considera adecuado en las diferentes situaciones clínicas?

¿Qué pacientes se benefician del tratamiento con quimioterapia adyuvante?

Una vez indicado el tratamiento adyuvante ¿qué tipo de quimioterapia vamos a utilizar?

¿Cuál sería el tratamiento adyuvante indicado para tumores pequeños y/o con ganglios negativos?

¿Cuál sería la duración del tratamiento adyuvante: 6-12-24 meses?

¿Tiene algún papel la adyuvancia después de obtenerse respuesta patológica completa (pRC) tras neoadyuvancia?

¿Qué esquema de tratamiento adyuvante con trastuzumab es el más indicado?

¿Qué beneficio se obtiene con doble bloqueo antiHER2 con pertuzumab + trastuzumab en el tratamiento adyuvante?

¿Qué toxicidad cardíaca se describe en los diferentes esquemas y cómo evitarla?

VER RESUMEN

4. Cáncer de mama precoz
b) Tratamiento adyuvante



TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL

En los resultados de los metaanálisis (136) se observa una mejoría significativa tanto en supervivencia libre de enfermedad (SLE) como en supervivencia global (SG), después de recibir un tratamiento sistémico tras la cirugía, ya sea con hormonoterapia, en la mayoría de los casos, o con quimioterapia, en casos de riesgo según los [criterios de Saint Gallen](#).

En el fenotipo luminal el tratamiento adyuvante de elección es el tratamiento hormonal, añadiéndose tratamiento con quimioterapia en los casos considerados de alto riesgo.

En los últimos congresos se han presentado los resultados de proyectos muy interesantes que nos ayudan a la selección del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con fenotipo luminal, basándose en los resultados de las plataformas genómicas.

Selección de tratamiento adyuvante en perfil luminal por plataformas genómicas

Selección pacientes de muy bajo riesgo

En ESMO 2020 se presentaron los resultados de la plataforma MammaPrint para definir pacientes de muy bajo riesgo de recaída (Ultralow risk) que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante hormonal más corto (≤ 3 años) (137).

Con este objetivo, se analizó una serie con 1662 casos de pacientes postmenopausicas con estadio I a IIIBC, randomizados a no recibir tratamiento con tamoxifeno, recibir tamoxifeno a 1 año o bien tamoxifeno a 3 años(138). Los resultados de la serie, con una media de seguimiento de 8 años, son muy positivos para el grupo con ganglios negativos y con el resultado del test de MammaPrint de ULTRALOW con un intervalo libre de progresión del 100% a 10 años(137)

En ASCO 2021 se presentaron los resultados del grupo *ultra low risk* del ensayo MINDACT(139), que con una n = 1000 pacientes representan un 15% del total de la población del ensayo. De estos 1000, un 16% no recibieron ningún tipo de tratamiento adyuvante. En cuanto al intervalo libre de metástasis distante a 8 años, para este grupo fue del 97% (95% CI 95,8 - 98,1), y la supervivencia específica de cáncer de mama en los grupos de alto y bajo riesgo clínico, fueron de 99,2% (95% CI 98 - 100) y 99,7% (95% CI 99,3 - 100) respectivamente, no hubo diferencias. Además, para las pacientes que no recibieron tratamiento sistémico en adyuvancia, el intervalo libre de metástasis a 8 años fue del 97,8% (95% CI 95,3 - 100). De este modo, se concluye que los pacientes *ultra low risk* tienen un excelente pronóstico a 8 años independientemente del riesgo clínico asociado .

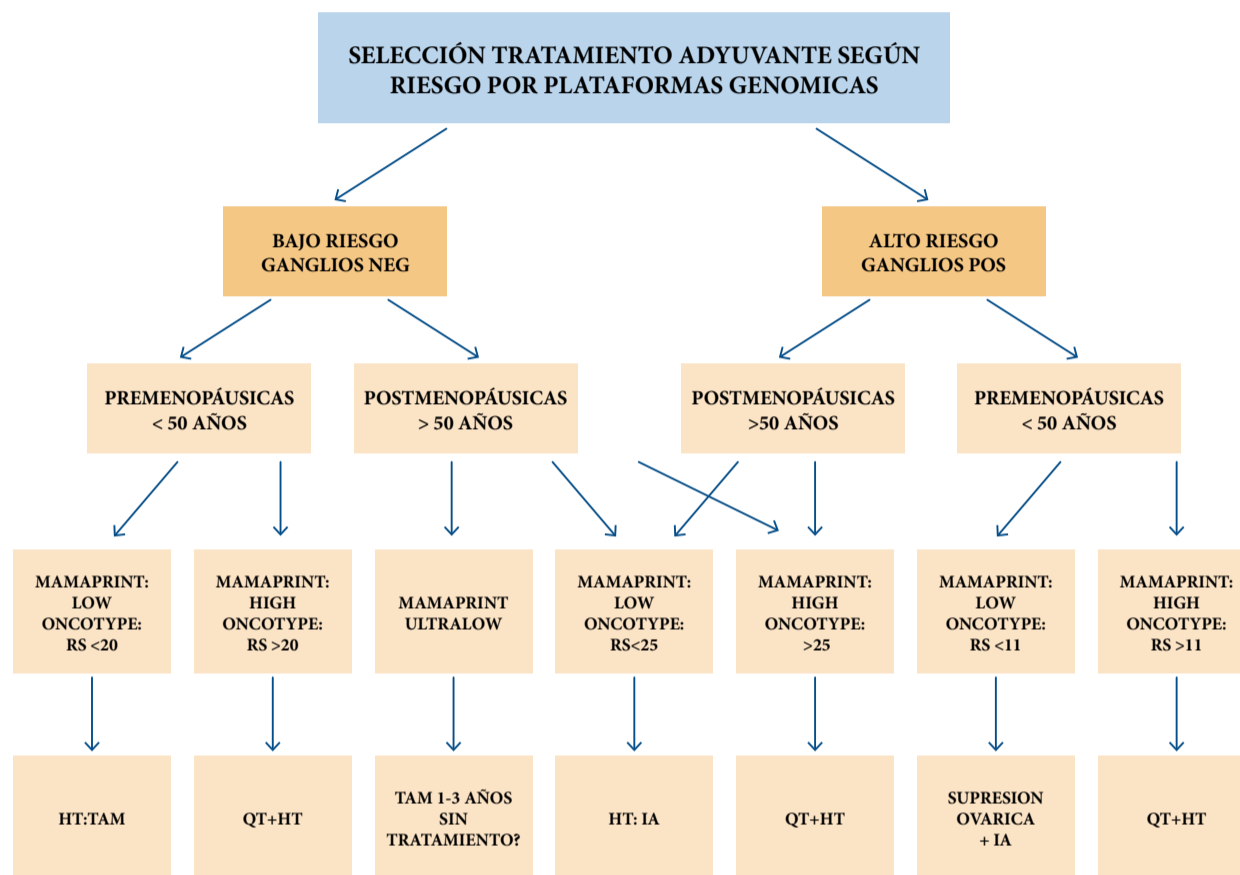
Selección en pacientes con criterios clínicos de alto riesgo y/o con ganglios positivo

En el estudio MINDACT se observó que existe un grupo de pacientes con discordancia entre riesgo clínico y riesgo por perfil genómico. En las 1550 pacientes del grupo de riesgo clínico alto y bajo riesgo genómico, con un 47,6% de casos con ganglios positivos, en aquellas que no recibieron quimioterapia adyuvante, la supervivencia libre de metástasis distantes a 5 años fue del 94,7% (95% CI 92,5 - 96,2). Por lo tanto, se plantea la posibilidad de reducir la utilización de quimioterapia en un 46% de las pacientes.

La actualización a 8,7 años, presentada en ASCO 2020 (140, 141) demostró que el criterio principal de valoración de DMFS a los 5 años sigue cumpliéndose en mujeres de riesgo C-Alto/G-Bajo no tratadas con TC, lo que confirma que MINDACT es un estudio de desescalada positivo. Análisis posteriores actualizarán el efecto dependiente de la edad de la omisión de la TC para el cáncer de mama luminal observado a los 5 años en mujeres premenopáusicas versus posmenopáusicas.

En SABCS 2020 se presentaron los resultados del estudio RxPONDER con la plataforma genómica Oncotype. El objetivo primario fue determinar el efecto de la quimioterapia en la supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con ganglios positivos (de 1 a 3) y un resultado de *Recurrence Score* ≤ 25 . Comparado con la terapia endocrina sola, cuando se añadió quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años aumentó en un 19% en la población global. Cuando se evaluó por estado menopáusico, se observó que las únicas pacientes que mantenían el beneficio de la quimioterapia son las mujeres premenopáusicas, con una supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años del 94,2% vs 89,0% (HR = 0.54, p = .0004), pudiéndose obviar el tratamiento con quimioterapia adyuvante en las mujeres postmenopáusicas sin compromiso en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (142).

A continuación se detalla un algoritmo de tratamiento adyuvante según estos resultados de las plataformas genómicas en los diferentes escenarios.



Adyuvancia con abemaciclib en luminales de alto riesgo: MonarchE

En ESMO 2020 se presentaron los resultados a 2 años de abemaciclib como tratamiento adyuvante asociado a inhibidores de aromatasa en pacientes de alto riesgo de recidiva. Aunque los resultados son muy preliminares debido al corto seguimiento, ya se ha mostrado un beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva a favor del brazo con abemaciclib (HR 0,75; 95% CI 0,6 – 0,93; p= 0,01) (143).



¿Qué tratamiento hormonal se considera adecuado en las diferentes situaciones clínicas?

Tratamiento hormonal

- Existen tres alternativas de tratamiento: antiestrógenos (tamoxifeno), inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) y supresión ovárica (análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), RT u ooforectomía bilateral).
- Con dos situaciones fisiológicas: pacientes pre/perimenopáusicas y pacientes posmenopáusicas.

Escenarios posibles:

Pacientes premenopáusicas al inicio y que se van a mantener en esta situación al menos 5 años.

TAMOXIFENO durante 5 años

- El tamoxifeno 20 mg/día durante un mínimo de 5 años reduce el riesgo de recidiva en un 39 % y el riesgo de muerte en un 31 %, independientemente del uso de quimioterapia adyuvante, edad, estado menopáusico o afectación ganglionar. El tamoxifeno muestra un beneficio absoluto del 12 % en SLE (recaídas del 44 % en grupo sin tratamiento frente al 32 % en el grupo tratado) en el metaanálisis del EBCTCG (144) si se expresan RRHH+.

TAMOXIFENO / EXEMESTANO + ABLACIÓN OVÁRICA (AO)

Los estudios SOFT y TEXT muestran:

- Un beneficio absoluto de un 3 % en SLE con la adición de la supresión ovárica al tamoxifeno (145) encontrándose el mayor beneficio en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia (HR 0,64 0,42-0,96).
- Un beneficio absoluto del 2 % a favor de la combinación de supresión ovárica + exemestano frente a supresión ovárica + tamoxifeno y del 4 % frente a tamoxifeno solo (HR 0,64 0,49 - 0,83); este beneficio solo es significativo para las pacientes que habían recibido previamente tratamiento quimioterapia adyuvante (HR 0,65 0,49 - 0,87) (146).
- Sin embargo, en SABCS 2017 se presentan los resultados a 8 años, que muestran un beneficio en SLP en todos los subgrupos (78 % en grupo de tamoxifeno solo frente a 83 % en tamoxifeno + supresión ovárica y 85,9 % en exemestano + supresión ovárica).
- Además estos resultados a 8 años ya muestran un beneficio absoluto en supervivencia global de la combinación de un 2 % (147).

HORMONOTERAPIA EXTENDIDA (10 años)

- Una tercera opción sería mantener el tratamiento con tamoxifeno durante 10 años, (como en los estudios ATLAS y ATTOM) y se han analizado los resultados en un metaanálisis con otros estudios similares (148) mostrando un beneficio absoluto del 2 % en SLE aunque este beneficio se limita al subgrupo de pacientes con afectación ganglionar (RR 0,76; 0,63-0,92).
- Las 2 últimas opciones deberían considerarse en situación de mayor riesgo: pacientes que hayan necesitado quimioterapia adyuvante previa, afectación ganglionar, alto grado y/o en pacientes <35 años. Dado que el beneficio que aporta la adición de supresión ovárica o la prolongación del tratamiento adyuvante con tamoxifeno a 10 años es limitado, debe balancearse con sus efectos secundarios.
- Deberían considerarse pacientes de riesgo aquellas que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia adyuvante o con afectación ganglionar. También existen estudios con plataformas genómicas (EndoPredict, PAM50, BCI) que nos pueden ayudar a seleccionar las pacientes con mayor riesgo de recidiva tardía (149).

Selección de adyuvancia extendida: BCI (Breast Cancer Index)

En los últimos años se ha considerado la posibilidad de extender la adyuvancia hormonal más allá de los 5 años en pacientes de alto riesgo de recidiva y, en relación a esto, se ha analizado el valor de las plataformas genómicas para predecir el riesgo de recidiva tardía, pero sin llegar a una conclusión relevante.

En ASCO 2020 se estudia la plataforma genómica BCI en una subpoblación del ensayo IDEAL que, tras 5 años de completar un tratamiento adyuvante hormonal, se randomiza a 2,5 y 5 años más de tratamiento con letrozol (inhibidores de aromatasas). Los resultados mostraron que las pacientes con un BCI alto tuvieron un beneficio absoluto del 12,5% (HR 0,32; 95% CI 0,10–0,98) a favor del tratamiento prolongado (5 vs 2,5 años) con letrozol. Este beneficio no se observa en las pacientes con un BCI bajo (150).

Pacientes premenopáusicas al inicio que se convierten en menopáusicas a lo largo de los 5 años de tratamiento.

TRATAMIENTO INICIAL CON TAMOXIFENO:

- A los 2-3 años si no hay evidencia de función ovárica, se puede cambiar a un tratamiento con inhibidores de aromatasas (IA).
- Otra alternativa si no se pierde la función ovárica más allá de los 2-3 años, sería un tratamiento secuencial con IA a partir del 5º año y durante 3-5 años.
- Debe monitorizarse la función ovárica, dado que al cambiar a IA aproximadamente un 20 % recuperan la actividad ovárica.
- Aunque no hay ningún estudio que analice estas situaciones, en el estudio MA-17 de prolongación de la adyuvancia a 5 años de letrozol se observa que las pacientes premenopáusicas al inicio que iniciaron tratamiento con tamoxifeno obtienen un beneficio absoluto en SLE del 10 % (HR 0,25; $p < 0,005$) y se mantiene tanto en el subgrupo de ganglios positivos como negativos (151).

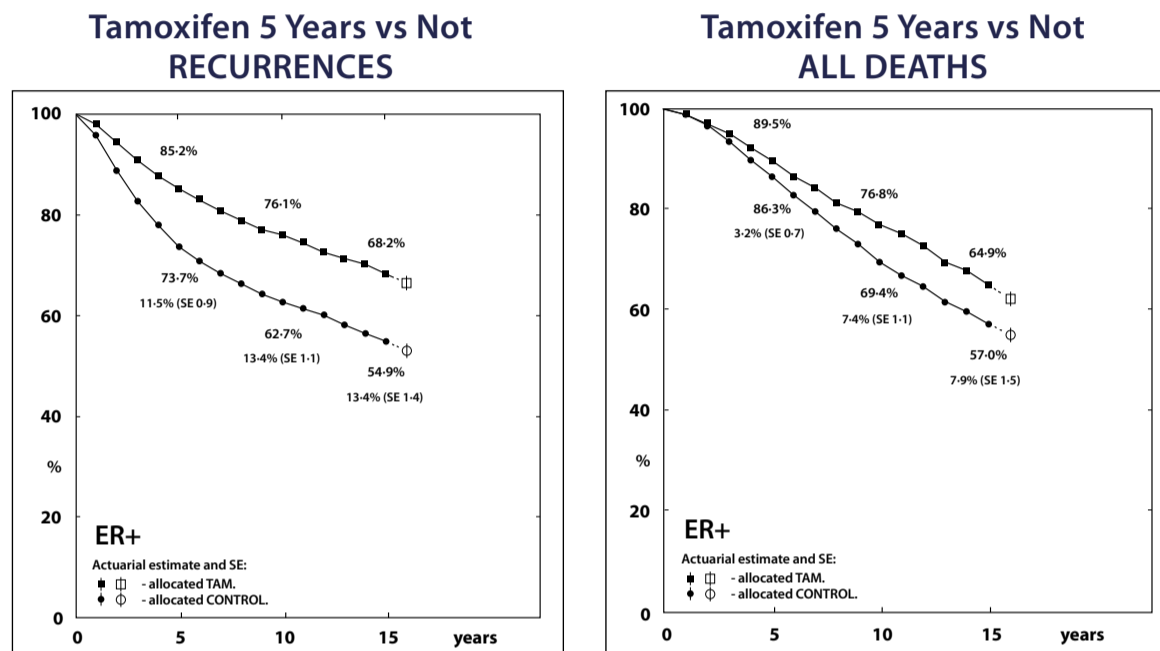
Pacientes posmenopáusicas

MONOTERAPIAS (TAMOXIFENO)

- Los estudios iniciales con antiestrógenos (tamoxifeno) ya demostraron un beneficio del grupo tratado tanto en SLE (78 % vs. 65 %) como en SG (71 % vs. 65 %) ($p < 0,001$), siendo similar dicho beneficio tanto en pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas (152).

Figura 3. Beneficios del tamoxifeno adyuvante. Adaptada de EBCTCG. (153).

Benefits of Adjuvant Tamoxifen



Se han estudiado diferentes estrategias adyuvantes con inhibidores de aromatasa: comparación directa con tamoxifeno, de forma secuencial y en adyuvancia extendida.

TRATAMIENTO INICIAL CON IA:

- Los IA (letrozol, anastrozol y exemestano) durante cinco años son superiores en SLE y SG frente al tamoxifeno durante cinco años (154).

ESTRATEGIA SECUENCIAL:

- El tamoxifeno x 2-3 años seguido de IA x 2-3 años es superior en SLE y SG al tamoxifeno solo, y la magnitud del beneficio parece similar al tratamiento inicial con IA (155). [Las guías internacionales de St Gallen](#) tienden a recomendar iniciar tratamiento con IA en aquellas pacientes con mayor riesgo de recaída, incluyendo los casos con más de tres ganglios, alto índice Ki-67 o alto grado de diferenciación, y se puede cambiar al tamoxifeno después de dos años si es necesario por toxicidad de los IA. También se recomienda un tratamiento de continuación con IA después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno en aquellos casos de alto riesgo.

Tabla 20. Resultados del estudio de Howell et al, que compara anastrozol vs. tamoxifeno (156).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
Howell 2005 (156)	ANASTROZOL	HR: 0,87 P<0,005	N.S p>0,005

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Tabla 21. Resultados del estudio BIG 1.98, que compara letrozol vs. tamoxifeno (156)

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
BIG 1.98 2005 (156)	LETROZOL	HR: 0,81 P<0,005	HR: 0,86 p>0,16

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Tabla 22. Resultados del estudio TEAM, que compara exemestano vs. tamoxifeno (158).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
TEAM 2011 (158)	EXEMESTANO	N.S p>0,005	N.S p>0,005

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Tabla 23. Resultados del estudio EBCTCG, que compara IA vs. tamoxifeno (154).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
EBCTCG 2015 (154)	IA x 5 años	RR: 0,80 P<0,005	RR: 0,85 P<0,009
	SECUENCIA	RR: 0,82 P<0,005	RR: 0,84 2p=0,01

HR: hazard ratio; IA: inhibidores de la aromatasa; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Tabla 24. Resultados del estudio de Joant et al, que compara anastrozol vs. tamoxifeno (159).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
ARNO 95, ABCSG 8, ITA (159)	ANASTROZOL	HR: 0,59 P<0,005	HR: 0,71 P<0,005

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

TRATAMIENTOS PROLONGADOS/HORMONOTERAPIA EXTENDIDA O DE CONTINUACIÓN

- Inhibidores de aromatasa: letrozol (estudio MA17) (151, 160), anastrozol (ABCSG 6 a) y exemestano (NSABP B33) tras cinco años de tamoxifeno han demostrado un beneficio en SLE pero no en SG, aunque en el análisis por subgrupos las pacientes con afectación ganglionar y con alta expresión de receptores hormonales serían las que más se benefician.

Tabla 25. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio MA-17 (161 162).

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
MA-17 (161, 162)	TAMx5=>LETx5	94,4 (LET) vs. 89,8 (PL) p<0,001	95,4 (LET) vs. 95 (PL) p=0,25	Beneficio N+ (HR: 0,61; IC 95 %: 0,38- 0,98; p=0,04).

ANA: anastrozol; EXE: exemestano; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; LET: letrozol; N+: nodos positivos; PL: placebo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 26. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio ABCSG (162)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
ABCSG (162)	TAMx5 =>ANA x3	93 vs. 89 (HR 0,62; IC 95 %, 0,40- 0,96; p=0,0031)	90 vs. 89 (HR 0,53; IC 95 %: 0,29-0,95; p=0,0034)	En RE+/RP+ (HR: 0,32; IC 95 %: 0,18- 0,98; p=0,0001)

ANA: anastrozol; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RE: receptores estrogénicos; RP: receptores de progesterona; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 27. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio NSABP B33 (163)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)
NSABP B33 (163)	TAMx5 => EXE x 5	91 (EXE) vs. 89 (PL) (HR: 0,68 p=0,07) Beneficio N+ (HR 0,5 p=0,01)	No evaluado

EXE: exemestano; HR: hazard ratio; N+: nodos positivos; PL: placebo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 28. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio ATLAS (164, 165)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
ATLAS (164, 165)	TAMx5 => TAMx5	79 vs. 75	95 vs. 92	Beneficio >10 a (HR 0,73; IC 95 %: 0,62-0,86; p=0,00001)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 29. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio aTTom (148, 166)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
aTTom (148, 166)	TAMx5 => TAMx5	79 vs. 76	NA	Beneficio >10 a (HR 0,76 %; 0,63-0,91; p=0,001)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no aportado; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Algunas plataformas genómicas pueden predecir el riesgo de recidiva a largo plazo, lo que podría permitir seleccionar a las pacientes que se benefician de una adyuvancia prolongada.

Tras el cambio de TAM a IA, la opinión más mayoritaria es la de mantener el tratamiento con IA durante cinco años. Recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo del estudio BIG-1/98 en pacientes con fenotipo lobulillar, donde el beneficio de un tratamiento con LET ofrece un mayor beneficio tanto en SLE como en SG (HR 0,4) (167).

En el metaanálisis de EBCTCG 2015 (154) encontraron un mayor beneficio en los estudios que utilizaban el IA de inicio vs. TAM, con un índice de recaída a 10 años del 19 % para IA frente a un 22 % para TAM. En el caso de IA de entrada frente a secuencia, solo se encuentra diferencia para recidiva en los primeros años (que es cuando el tratamiento es diferente) y con poco efecto en reducción de la mortalidad. En la comparación de secuencia frente a TAM se observa una mejoría en la supervivencia libre de progresión y mortalidad a favor de la secuencia. **Por lo tanto, parece que la mejor opción sería iniciar el tratamiento con IA, pudiéndose cambiar a partir de los dos años a TAM en aquellos casos de mala tolerancia y con factores de buen pronóstico.**

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO HORMONAL

SITUACIÓN PREMENOPÁUSICA

- A. **TAMOXIFENO DURANTE CINCO AÑOS:** beneficio absoluto del 13 % SLP (64 % vs. 51 %) y del 10 % en SG (74 % vs. 64 %) frente a no tratamiento.
- B. **AO + TAMOXIFENO:** beneficio absoluto del 4 % SLP (83,2 % vs. 78,9 %) y del 2 % en SG (93,3 % vs. 91,5 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 8 años.
- C. **AO + EXEMESTANO:** beneficio absoluto del 7 % SLP (85,9 % vs. 78,9 %) y del 1 % en SG (92,1 % vs. 91,5 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 8 años (146).
- D. **TAMOXIFENO DURANTE 10 AÑOS:** beneficio absoluto del 4 % SLP (79 % vs. 75 %) y del 3 % en SG (88 % vs. 85 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 5 años.

SITUACIÓN PERIMENOPÁUSICA QUE SE CONVIERTE EN MENOPAUSIA DURANTE EL TRATAMIENTO

- A. **CAMBIO A INHIBIDOR DE AROMATASA:** Beneficio absoluto del 3 % SLP (95 % vs. 92 %) y del 2 % en SG (95 % vs. 93 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 5 años.
- B. **PROLONGACIÓN DE ADYUVANCIA CON INHIBIDOR DE AROMATASA:** Beneficio absoluto del 10 % SLP (96 % vs. 86 %) y del 3 % en SG (99 % vs. 96 %) frente a no tratamiento.

SITUACIÓN POSMENOPÁUSICA

- A. **TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE AROMATASA DE INICIO:** Beneficio absoluto del 3 % SLP (88 % vs. 85 %) y del 4 % en SG (81 % vs. 77 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 5 años.
- B. **PROLONGACIÓN DE ADYUVANCIA CON INHIBIDOR DE AROMATASA:** Beneficio absoluto del 6 % SLP (93 % vs. 87 %) y del 3 % en SG (96 % vs. 93 %) frente a no tratamiento.

En el **anexo** se representa un árbol de decisión con las diferentes opciones de tratamiento en función de cada situación.



¿Qué pacientes se benefician del tratamiento con quimioterapia adyuvante?

Quimioterapia adyuvante

- Durante muchos años, se ha considerado la utilización del tratamiento adyuvante con quimioterapia para las pacientes consideradas de **alto riesgo**, dado que en los metaanálisis era en estas pacientes donde se observaba un mayor beneficio absoluto (168). Esto incluye a las pacientes con **afectación ganglionar**, aunque en los últimos consensos no se considera tan claro para las pacientes de uno a tres ganglios (169).
- En los casos de **ganglios negativos** la situación es más compleja. En anteriores consensos de St. Gallen se definieron unos criterios de riesgo para recomendar el tratamiento, como el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, el subtipo molecular y la edad, habiéndose desarrollado herramientas que nos ayudan a calcular este riesgo y establecer la indicación de tratamiento: <http://www.lifemath.net/cancer/breastcancer/therapy/>

Sin embargo, con la aparición de las plataformas genómicas (Oncotype DX®, Prosigna®, EndoPredict®, MammaPrint®), que cuantifican el riesgo y el beneficio del tratamiento con quimioterapia en función de la expresión de un conjunto de genes en grandes series uniformemente tratadas, se ha mejorado la selección de pacientes que deberían recibir quimioterapia y ya se han incorporado en todas las guías internacionales, de modo que se utilizan en la práctica clínica. Existe ya un consenso general de no indicar tratamiento con quimioterapia adyuvante en caso de tener resultados de bajo riesgo según plataformas genómicas (169).

Las pacientes con riesgo genómico bajo no tratadas con quimioterapia adyuvante en el estudio TAILORx mostraron una supervivencia del 98 % a los cinco años solo con tratamiento hormonal (132). Algunos análisis preliminares sugieren que esta misma estrategia podría utilizarse también en pacientes con uno a tres ganglios afectados y perfil genómico de bajo riesgo (estudio SWOG-8814 (170), y actualmente se está evaluando en el ensayo clínico RxPONDER (171).

En los resultados finales del estudio TAILORx se presentan los datos de los grupos intermedio y alto, destacando el beneficio en el grupo intermedio a favor de las pacientes menores de 50 años con score superior a 21 a favor del grupo tratado con quimioterapia con un beneficio absoluto del 6% (35).

Por tanto, se debería seleccionar a las pacientes aplicando criterios de riesgo para recomendar el tratamiento con quimioterapia en este grupo, incluyendo ganglios negativos y de uno a tres ganglios, siendo las plataformas genómicas la herramienta más útil.



Una vez indicado el tratamiento adyuvante, ¿qué tipo de quimioterapia vamos a utilizar?

Quimioterapia (esquemas ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU (CMF) o con antraciclinas) vs. *no tratamiento* de quimioterapia (tamoxifeno solo).

Se observó un beneficio de la quimioterapia sobre todo en el grupo de edad de menos de 50 años, con una ganancia de supervivencia de un 14-18 % a los diez años y un beneficio en el grupo global, con una mejoría de la supervivencia del 6 % (136).

Quimioterapia con antraciclinas vs. *no tratamiento*.

Se observó una ganancia del 6 % a los diez años siendo independiente de los receptores hormonales y de la edad al diagnóstico (168).

Quimioterapia con antraciclinas vs. Quimioterapia sin antraciclinas (esquemas tipo CMF).

Con ligera superioridad (en torno a un 1-2 %) para esquemas con mayor dosis de antraciclinas: 5FU, adriamicina y ciclofosfamida (FAC) o 5FU, epirubicina y ciclofosfamida (FEC), siendo muy similar el efecto entre esquemas de tipo adriamicina, ciclofosfamida (AC) x cuatro ciclos frente a seis ciclos de CMF (con ciclofosfamida oral) (136).

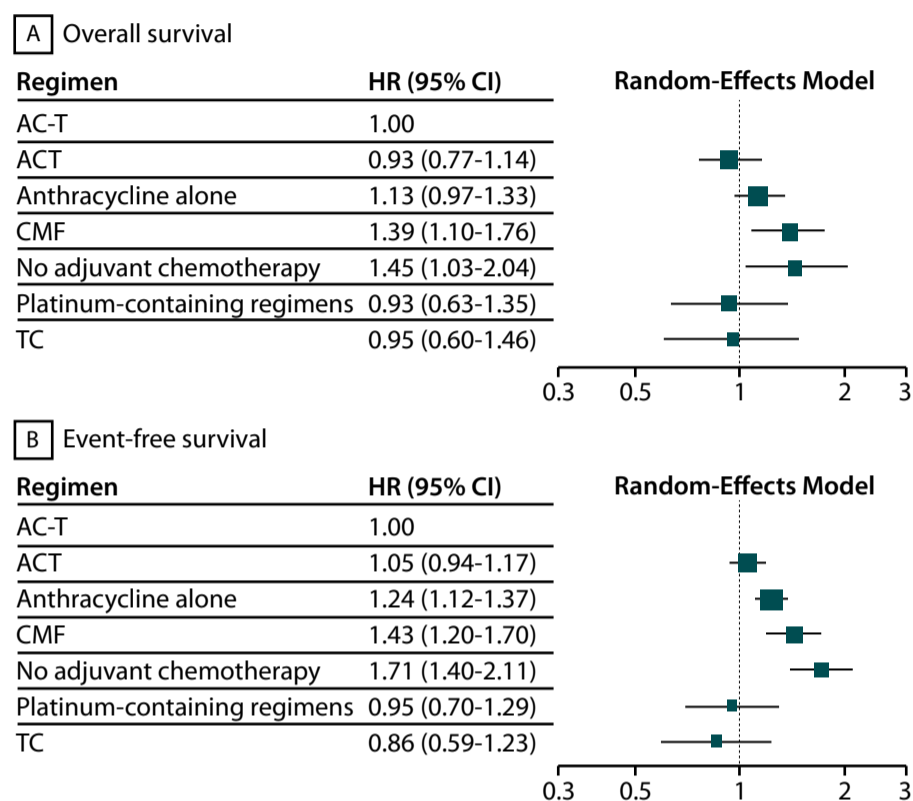
Quimioterapia con antraciclinas y taxanos.

La adición de taxanos confiere una reducción del riesgo de muerte y recidiva en torno al 14-16 % (172) y un beneficio absoluto en torno al 1-2 %, que también es independiente del grado de expresión del receptor de estrógenos y de la afectación ganglionar, tipo de taxano, edad, estado menopáusico y esquema de administración.

Por tanto, a la hora de elegir el esquema de tratamiento con quimioterapia, no influye directamente la expresión de receptores hormonales, sino el propio riesgo derivado sobre todo de la afectación ganglionar, del fenotipo intrínseco y el *score* derivado de los análisis de las diferentes plataformas genómicas. Según los últimos análisis de los diferentes estudios (173), se recomendaría los regímenes que contienen antraciclinas y taxanos, siendo preferible el esquema secuencial de cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de taxanos, aunque el régimen TC obtiene similares resultados a este esquema secuencial, según los últimos análisis, y podría ser una alternativa frente al esquema secuencial.

En la siguiente figura se representa una comparativa de los diferentes esquemas de quimioterapia con respecto al esquema secuencial AC-Docetaxel (AC-D) como referente.

Figura 4. Comparativa de los diferentes esquemas de QT vs. esquema secuencial AC-D. Basada en Fujii T. et al. (173).



AC-T: antraciclina-ciclofosfamida y taxano secuencial; ACT: antraciclina-ciclofosfamida y taxano concurrente; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; TC: doxetaxel y ciclofosfamida.

Tampoco se ha analizado si los subtipos intrínsecos pueden influir en la selección de un determinado esquema de quimioterapia, aunque en modelos retrospectivos parece que los fenotipos luminal B se beneficiarían más de esquemas con antraciclinas y taxanos (174).

Analizando todos estos datos parece que la recomendación más general sería utilizar los esquemas con antraciclinas y taxanos, dejando el esquema TC (docetaxel y ciclofosfamida) para aquellos casos con bajo riesgo o en los que puedan estar contraindicadas las antraciclinas (175).

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El fenotipo TN es el considerado de mayor riesgo de recidiva. Comparado con los otros fenotipos tiene hasta tres veces más riesgo de recidiva, sobre todo en los primeros 3-5 años (176). La única alternativa de tratamiento es la quimioterapia, que reduce el riesgo de mortalidad un 16 % (177).

No existen estudios que analicen el papel de la quimioterapia adyuvante de forma concreta en este fenotipo, en los análisis de subgrupos de los grandes estudios de adyuvancia:

- La SLE a cinco años en tumores de < 0,5 cm es del 90-97 % (178), siendo el único subgrupo de tumores TN que no se consideraría para tratamiento con quimioterapia adyuvante.
- En tumores de $\geq 0,5$ cm y ganglios negativos, la quimioterapia adyuvante ofrece un beneficio (HR 0,54 $p < 0,005$), aunque sin diferencias entre antraciclinas y CMF (siendo válidos CMF, cuatro ciclos de AC y algo más eficaz cuatro ciclos de TC (179, 180).
- La mayor eficacia de la quimioterapia se muestra en tumores de > 2 cm (181).

Un metaanálisis (168) muestra un beneficio del tratamiento con quimioterapia con taxanos, con una reducción del riesgo de recidiva y de muerte del 14-16 % frente a esquemas con antraciclinas.

Los esquemas con densidad de dosis (cada 14 días en vez de cada 21 días) muestran un beneficio del 20 % frente a esquemas convencionales (182), principalmente en estos tumores TN. Sin embargo, el ensayo NSABP B-38 no alcanza a mostrar dicho beneficio de dosis densas frente al esquema TAC (incluso en pacientes con TN y con ganglios positivos) (183).

Las opciones de tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes serían:

1. **Si hay bajo riesgo (T<2cm, N0): esquemas tipo FEC, CMF o más cortos como TC x cuatro ciclos.**
2. **Si hay alto riesgo (T>2cm, N+): secuencias o combinaciones de antraciclinas y taxanos, intentando mantener la intensidad de dosis.**

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

La sobreexpresión o amplificación de HER2 acontece en un 15-20 % de los cánceres de mama, condicionando un peor pronóstico y siendo además factor predictivo y pronóstico (sensibilidad a trastuzumab y antraciclinas y mayor hormonorresistencia).

En 2005 se presentaron los primeros resultados positivos del tratamiento adyuvante con trastuzumab (estudios NCCTG(184)/N9831 y HERA (185)), y se incorporaron a la práctica asistencial.

Existen seis grandes estudios (**Tabla 30-Tabla 35**) que han analizado la eficacia de la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante en pacientes HER2-positivos, que muestran una reducción de la mortalidad alrededor del 30 % (HR: 0,53 a 0,86 $p > 0,005$), ya sea mediante la administración de trastuzumab de forma concurrente o secuencial al tratamiento con quimioterapia. Este beneficio se aprecia en todos los subgrupos analizados, incluidos los pacientes con ganglios negativos, receptores hormonales positivos y tumores de menos de 2 cm.

Tabla 30. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio HERA (185)

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
HERA (185)	QT => Obs	Secuencial	1698	0,76	2 a.: 77,4 %
	QT => TR x 1 a.		1703		8 a.: 75,8 %
	QT => TR x 2 a.		1701		8 a.: 75,6 %

a: años; HR: hazard ratio; QT: quimioterapia; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Tabla 31. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio BCIRG 006 (186).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
BCIRG 006 (186)	AC=> D	Concurrente	1073	0,64	5 a. 75 %
	AC =>D+TR=>TR		1074		5 a. 84 %
	Doce+Carbo+TR=>TR		1075		0,75

a: años; AC: adriamicina+ciclofosfamida; D: docetaxel; HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Tabla 32. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio NCCTG N9831 (184, 187).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
NCCTG N9831 (184, 187)	AC=>P	Concurrente	1087	0,52	5 a. 71 %
	AC=> P+TR=>TR		949		5 a. 84 %
	AC=> P=>TR		1097		0,67

a: años; AC: adriamicina+ciclofosfamida; HR: hazard ratio; P: paclitaxel; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Tabla 33. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio NSABP B-31 (188, 189).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
NSABP B-31 (188, 189)	AC=>P	Concurrente	1990	0,6	10 a. 62,2 %
	AC=> P+TR=>TR		1991		10 a. 73,7 %

a: años; AC: adriamicina+ciclofosfamida; HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; P: paclitaxel; TR: trastuzumab.

Tabla 34. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio FinHer (190).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
FinHer (190)	D/V => FEC	Concurrente	116	0,65	5 a. 73 %
	D/V+TR=> FEC		115		5 a. 83,3 %

a: años; D: docetaxel; FEC: 5FU+epirubicina+ciclofosfamida HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab; V: vinorelbina.

Tabla 35. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio PACS 04 (191).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
PACS 04 (191)	FEC/ED => Obs	Secuencial	268	0,86	3 a. 78 %
	FEC/ED => TR		260		3 a. 81 %

a: años; ED: epirubicina+docetaxel; FEC: 5FU+epirubicina+ciclofosfamida; HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Segunda adyuvancia en HER2 positivo/ RH positivo : ExteNET

En SABCS 2020 se presentaron los resultados globales a 8 años del estudio ExteNET(192). En él se evalúa un grupo de pacientes que inició la adyuvancia con neratinib dentro del primer año del tratamiento con trastuzumab y otro grupo que inició neratinib 1 año o más después del tratamiento con trastuzumab.

Los resultados de este estudio ya han sido mostrados en varios congresos. En ellos se demuestra la eficacia de neratinib, con un beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años vs placebo del 5.1%, y con un beneficio absoluto del 2,1% en supervivencia global a los 8 años en los pacientes que iniciaron neratinib dentro del primer año del tratamiento con trastuzumab(192). Sin embargo, existen varias situaciones que se deben analizar porque pueden conllevar distintos enfoques de tratamiento.



¿Cuál sería el tratamiento adyuvante indicado para tumores pequeños y/o con ganglios negativos?

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN TUMORES PEQUEÑOS Y/O CON GANGLIOS NEGATIVOS

La sobreexpresión de HER2 es el factor de mal pronóstico más importante, e independiente del tamaño y el estado ganglionar, con una SLE a cinco años del 97 % para las pacientes HER2-, frente a un 88 % en las HER2+ con tumores en estadio I (T1 N0) (193). Varios estudios observacionales (194) en tumores de < 1 cm y con ganglios negativos mostraban una mejor SLE a cinco años, del 92 %, en pacientes HER2- vs. 77 % en pacientes HER2+ no tratadas con trastuzumab (p<0,005). Un reciente metaanálisis (195) detecta un incremento de la SLE con la adición de trastuzumab en pacientes HER2+ pT1a-b N0M0 (RR=0.323, 95 % CI 0,191–0.547, p, 0,001), aunque sin llegar a demostrarse un efecto estadísticamente significativo en SLE a distancia ni en SG.

De los seis estudios de adyuvancia, solo en los estudios HERA y BCIRG 006 se incluyeron un número significativo de pacientes con tumores pequeños y ganglios negativos (pT1cN0), y en ambos (196) se encontró un beneficio significativo del tratamiento con trastuzumab (HR 0,53) similar a la serie global (HR 0,54). El único estudio que incluyó pacientes con tumores de 1,1 a 2 cm de tamaño y con ganglios negativos (NSABP-B31) también encontró un beneficio similar al de la serie global (184).

Las guías internacionales no dejan establecida ninguna pauta estándar, aconsejándose considerar el beneficio-riesgo de forma individual. **Sin embargo, en las guías de St. Gallen 2015 se establece un punto de corte para pacientes con tumores pT1b (de más de 0,5 cm) a partir del cual se recomendaría el tratamiento adyuvante con trastuzumab (169).**

Un estudio prospectivo (197) analizaba la eficacia del tratamiento adyuvante con paclitaxel y trastuzumab (sin antraciclinas) en 410 pacientes con tumores pequeños con ganglios negativos, siendo la mitad de los casos <1 cm. La SLE que se alcanza a los tres años es del 98,7 %, y con solo 12 eventos, de los que únicamente dos fueron metástasis a distancia. Además, el esquema fue muy bien tolerado, con escasa toxicidad. Aunque es un solo brazo, los datos son comparables a la SLE a cinco años, del 94 %, encontrada en la mayoría de las series con tumores en estadio pT1-2N0 tratados con trastuzumab (178), considerándose como un buen esquema de tratamiento para este grupo de pacientes.

ADYUVANCIA CON OLAPARIB EN PACIENTES CON MUTACIÓN BRCA

En ASCO 2021 se presentaron los resultados del estudio OlympiA donde se evalúa el papel del inhibidor de PARP olaparib, en adyuvancia para pacientes portadoras de mutación del gen BRCA. Se seleccionaron un total de 1836 pacientes, que hubieran recibido tratamiento local y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Se asignaron aleatoriamente (1:1) a recibir tratamiento con olaparib oral durante 1 año o bien placebo.

Los resultados globales fueron positivos para olaparib en supervivencia libre de enfermedad invasiva (HR, 0,58; 99,5% CI 0,41 – 0,82) con un 85,9 % vs 77,1 % de supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años); así como para supervivencia libre de enfermedad a distancia (HR 0,57; 99,5% CI 0,30 – 0,83) con un 87,5% vs 80,4% de supervivencia libre de enfermedad a distancia a 3 años. También se mostraron buenos resultados a nivel de supervivencia global (HR 0,68; CI 95% 0,44 – 1,05) con un 92% vs 88,3 % a 3 años (198).



¿Cuál sería la duración del tratamiento adyuvante: 6-12-24 meses?

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE

La duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab debe ser de 12 meses, dado que la mayoría de los estudios se han realizado con este periodo de tratamiento (195).

Se han evaluado otros dos esquemas distintos de duración de trastuzumab: 6 meses y 24 meses.

El estudio francés de no inferioridad Phare (199, 200) analizó el beneficio del tratamiento con trastuzumab durante seis meses frente a 12 meses, no alcanzando su objetivo, ya que mostró una SLE a cuatro años del 84 % para el grupo de seis meses, frente al 87 % en el grupo de 12 meses de tratamiento (HR 1,28 1,05-1,56), aunque en algún subgrupo de muy buen pronóstico podría no haber diferencias entre tratamiento corto y largo.

El brazo de dos años de tratamiento adyuvante del estudio HERA, presentado en European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012 (201), muestra una SLE a ocho años similar en ambos grupos (75,8 vs. 76 %), por lo que **se considera que el tratamiento adyuvante con trastuzumab durante un año es la terapia estándar.**



¿Tiene algún papel la adyuvancia después de obtenerse respuesta patológica completa (pRC) tras neoadyuvancia?

El tratamiento adyuvante después de pRC tras neoadyuvancia todavía no está contemplado y, en general, **se siguen las mismas directrices que en la adyuvancia, manteniéndose el tratamiento con trastuzumab hasta completar el año de tratamiento.**

Existen algunas series (202) con datos retrospectivos que comparan el beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab en esta cohorte de pacientes, no encuentran ningún tipo de beneficio con la adición de trastuzumab y muestran un excelente pronóstico con una SLE a cinco años del 95 %.



¿Qué esquema de tratamiento adyuvante con trastuzumab es el más indicado?

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TRASTUZUMAB

Tratamiento secuencial vs. concomitante

El estudio N9831 compara la administración concomitante de quimioterapia y trastuzumab frente al esquema secuencial (187). La SLE a cinco años es del 80 % para el esquema secuencial y del 84 % para el esquema concomitante, que ofrece un mayor beneficio que el esquema secuencial (HR 0,77; $p=0,02$). **Por ello, la administración concomitante de la quimioterapia con trastuzumab nos ofrece un mayor beneficio.**

Antraciclinas y trastuzumab

El único estudio que compara un brazo sin antraciclinas es el BCIRG-006, donde el brazo TCH (docetaxel+carboplatino+trastuzumab) se compara con un brazo de antraciclinas seguido de docetaxel + trastuzumab (186). Los mejores resultados fueron para el brazo con antraciclinas, con una SLE a 10 años del 74,6 % (HR 0,72 vs. brazo sin trastuzumab $p<0,001$) frente al 73 % del brazo sin antraciclinas (HR 0,77 vs. no trastuzumab $p<0,001$), y una SG a 10 años del 85,9 % (HR 0,63 vs. no trastuzumab $p<0,001$) frente al 83,3 % del brazo sin antraciclinas (HR 0,76 vs. no trastuzumab $p<0,001$), aunque no había diferencias estadísticamente significativas entre estos dos brazos con trastuzumab, pero sí una mayor toxicidad cardíaca (1,9 % vs. 0,4 % de ICC) (203).

Las antraciclinas deberían formar parte del tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo para la mayoría de las pacientes, **siendo el esquema que proporciona un mayor beneficio un esquema secuencial de antraciclinas seguido de taxanos concomitantes con trastuzumab.**



¿Qué beneficio se obtiene con doble bloqueo antiHER2 con pertuzumab + trastuzumab en el tratamiento adyuvante?

El estudio APHINITY analiza la combinación de doble bloqueo antiHER2 con pertuzumab + trastuzumab tras quimioterapia adyuvante. En los primeros resultados a 4 años se observa un beneficio significativo a favor de la combinación pero de escasa magnitud, siendo más relevante en el grupo con ganglios positivos con un beneficio absoluto del 3 % (89,9 vs 86,7) y del 2 % en grupo de RH negativos (91 vs 88,7). Aunque estos datos supusieron la autorización de dicha combinación por las agencias reguladoras (FDA y EMA), se siguen considerando de escasa magnitud (204).

Sin embargo, en el congreso de SABCS2019 se presenta una actualización a 6 años sin observarse beneficio en supervivencia global (94,8 vs 93,9) pero sí en supervivencia libre de progresión (90,6 vs 87,7) con una HR de 0,76. El grupo de ganglios positivos sigue siendo el que mayor beneficio obtiene (87,9 vs 83,4), incrementándose del 3% al 4,5%. También ocurre un hecho curioso en los grupos según RH, de tal manera que el grupo de RH negativos en el que se había observado un beneficio en el análisis a 4 años, este se pierde y aparece un beneficio absoluto del 3% en el grupo de RH positivos (91,2 vs 88,2) a favor de la combinación (205).

Trastuzumab subcutáneo

Esta formulación se ha desarrollado con una dosis fija de 600 mg de trastuzumab y el excipiente rHUPH20, que es una hialuronidasa humana recombinante que permite la correcta difusión del trastuzumab a través del tejido subcutáneo. Esta formulación de trastuzumab ya ha sido autorizada y existen varios ensayos que avalan su eficacia.

Los estudios HannaH y PrefHER han demostrado que la administración de trastuzumab por vía subcutánea es eficaz y segura.

El estudio HannaH (206) demuestra una equivalencia tanto en las concentraciones plasmáticas de trastuzumab como en la eficacia (incluso en pacientes con diferentes rangos de peso), sin diferencias en los efectos adversos, ni siquiera en los relacionados con la administración. La formulación subcutánea es la preferida por las pacientes, por el menor tiempo de administración y los escasos efectos relacionados con su administración (estudio PrefHER) (207)

Por ello, **la administración de trastuzumab por vía subcutánea es una opción segura y permite una mayor comodidad para un tratamiento prolongado como es la adyuvancia del cáncer de mama HER2 positiva.**



¿Qué toxicidad cardíaca se describe en los diferentes esquemas y cómo evitarla?

TOXICIDAD CARDÍACA

La mayoría de los estudios constatan que la toxicidad que produce el trastuzumab es muy escasa y poco relevante. La principal toxicidad producida por el trastuzumab es la cardíaca. Ya se observó en el estudio pivotal en cáncer de mama metastásico, especialmente cuando se asociaba a antraciclinas (208), con un 16 % de toxicidad cardíaca frente a un 3 % en el grupo tratado solo con antraciclinas ($p < 0,001$).

- El ensayo HERA (que administraba trastuzumab secuencialmente después de la quimioterapia) notificó una toxicidad cardíaca de grado III-IV (definida por una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por debajo del 50 % y/o más de un 10 % de descenso respecto al valor basal) del 16 % en el grupo de tratamiento de trastuzumab durante un año, mientras que en el grupo control sin trastuzumab fue del 8,2 % $p < 0,001$ (194). Como peculiaridad y, a diferencia de la cardiotoxicidad mostrada por las antraciclinas, esta toxicidad fue reversible y en menos del 1 % fue considerada como grave.
- En los estudios NSABP-B31 + N9831, en los que la administración de trastuzumab fue concomitante o secuencial, la toxicidad cardíaca superior a grado 2 fue del 10 % en el brazo secuencial, mientras que en el brazo concomitante fue del 11 %, $p > 0,001$, algo inferior al tratamiento secuencial del ensayo HERA (justificado porque muchos pacientes recibieron tratamiento previo con mayor dosis acumulada de antraciclinas). La toxicidad cardíaca grave fue del 2,8 % en el brazo secuencial y del 3,3 % $p > 0,001$ en el concurrente (y en el tercer brazo sin trastuzumab únicamente del 0,3 %). No se objetivó un incremento de la toxicidad cardíaca a largo plazo y fue reversible en el 86 % de las pacientes (209).
- BCIRG mostró una mayor incidencia de ICC, de un 2 %, en el esquema con trastuzumab y antraciclinas, frente a un 0,4 % en el grupo con trastuzumab y sin antraciclinas (esquema TCH) ($p < 0,001$). Un 5,7 % de las pacientes de este brazo debió suspender el tratamiento, frente al 2,9 % del brazo con TCH $p < 0,001$.

Por tanto, aunque la toxicidad cardíaca es relativamente baja, hay que tenerla en cuenta, dado que puede llegar a ser grave, debiendo monitorizarse la FEVI cada tres meses, tener en cuenta los factores de riesgo asociados y, sobre todo, el tratamiento previo con antraciclinas, que puede aumentar ese efecto adverso.

C. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (TNA)

¿Qué pacientes son candidatas al TNA?

¿Qué valor tiene la respuesta?

Una vez considerada a una paciente para TNA, ¿qué pruebas debo hacer?

¿Cuáles son los métodos recomendados para monitorizar la respuesta?

¿Qué estudio de extensión solicito?

¿Se puede realizar la biopsia del ganglio centinela (BSGC)? ¿Antes o después del TNA?

¿Cuál es el tratamiento local posterior al TNA?

¿Y radioterapia?

El tratamiento neoadyuvante (TNA) es el tratamiento que se administra ANTES de la cirugía en una paciente con cáncer de mama.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

- No aumenta la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el tratamiento sistémico adyuvante, independientemente del subtipo tumoral (Figura 5) (125, 210).
- Reduce la tasa de mastectomías y disección axilar y, por ende, la morbilidad quirúrgica. Tras el TNA se ha descrito que hasta el 10-30 % de las pacientes podrán beneficiarse de una cirugía conservadora (Tabla 34-Tabla 37) (211, 212).
- Es tan eficaz como la quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia distante y muerte por cáncer de mama (212).
- No incrementaba el riesgo de recaída locorregional, según el estudio NSABP27 (Figura 5). Sin embargo, esto no ha sido corroborado por el reciente metaanálisis de la Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (212) (Figura 6). En este metaanálisis, se revisó a más de 4000 mujeres tratadas desde 1983 a 2002 con un seguimiento medio de 9 años y se objetivó que la recurrencia local fue mayor con neoadyuvancia que con quimioterapia adyuvante. Este riesgo persistió durante 10 años después del tratamiento y no se limitó a ensayos en los que la cirugía podría omitirse después de la respuesta a la neoadyuvancia. Puede deberse a una tasa mayor de cirugía conservadora y por ello, como más adelante insistiremos, debemos precisar la localización tumoral, evaluación patológica detallada así como usar la radioterapia adecuada.
- Permite realizar una cirugía menos agresiva sobre la axila.
- Al monitorizar la respuesta nos permite modificar el tratamiento sistémico que estemos administrando en caso de progresión (213).

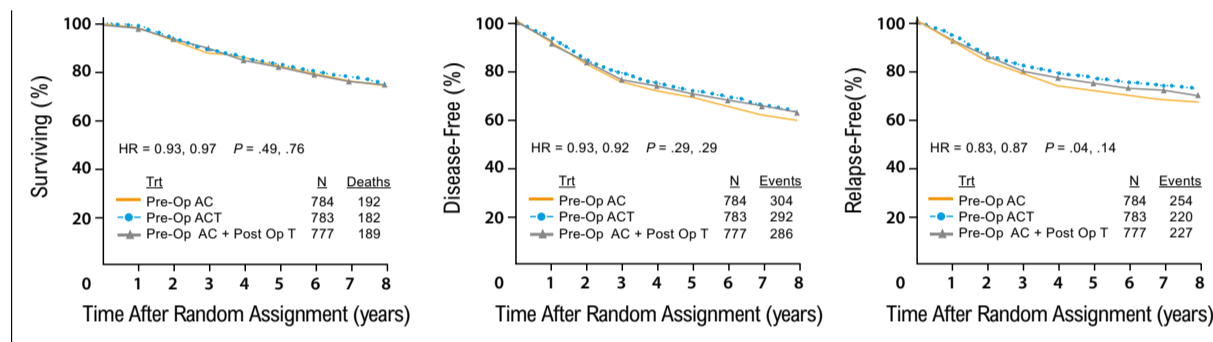
VER RESUMEN

4. Cáncer de mama precoz
c) Tratamiento neoadyuvante



- Aporta información pronóstica según la respuesta alcanzada, sobre todo en los tumores HER2+ y triple negativos.
- Permite testar nuevos tratamientos, eliminar enfermedad micrometastásica y disponer de biomarcadores predictivos de respuesta (212, 214).
- El tratamiento se adapta al subtipo inmunohistoquímico, como veremos más adelante.

Figura 5. Supervivencia global, libre de enfermedad y recaída en el protocolo NSABP B-27 (adriamicina, ciclofosfamida y docetaxel pre y poscirugía). Basada en Rastogi P. et al. (125).



Pre-Op: preoperatorio; AC: doxorubicina, ciclofosfamida; ACT: doxorubicina, ciclofosfamida y docetaxel; Post Op: postoperatorio;

Figura 6. Recurrencia local (A), recurrencia distante (B), mortalidad por cáncer de mama (C) y muerte por cualquier causa (D). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (212).

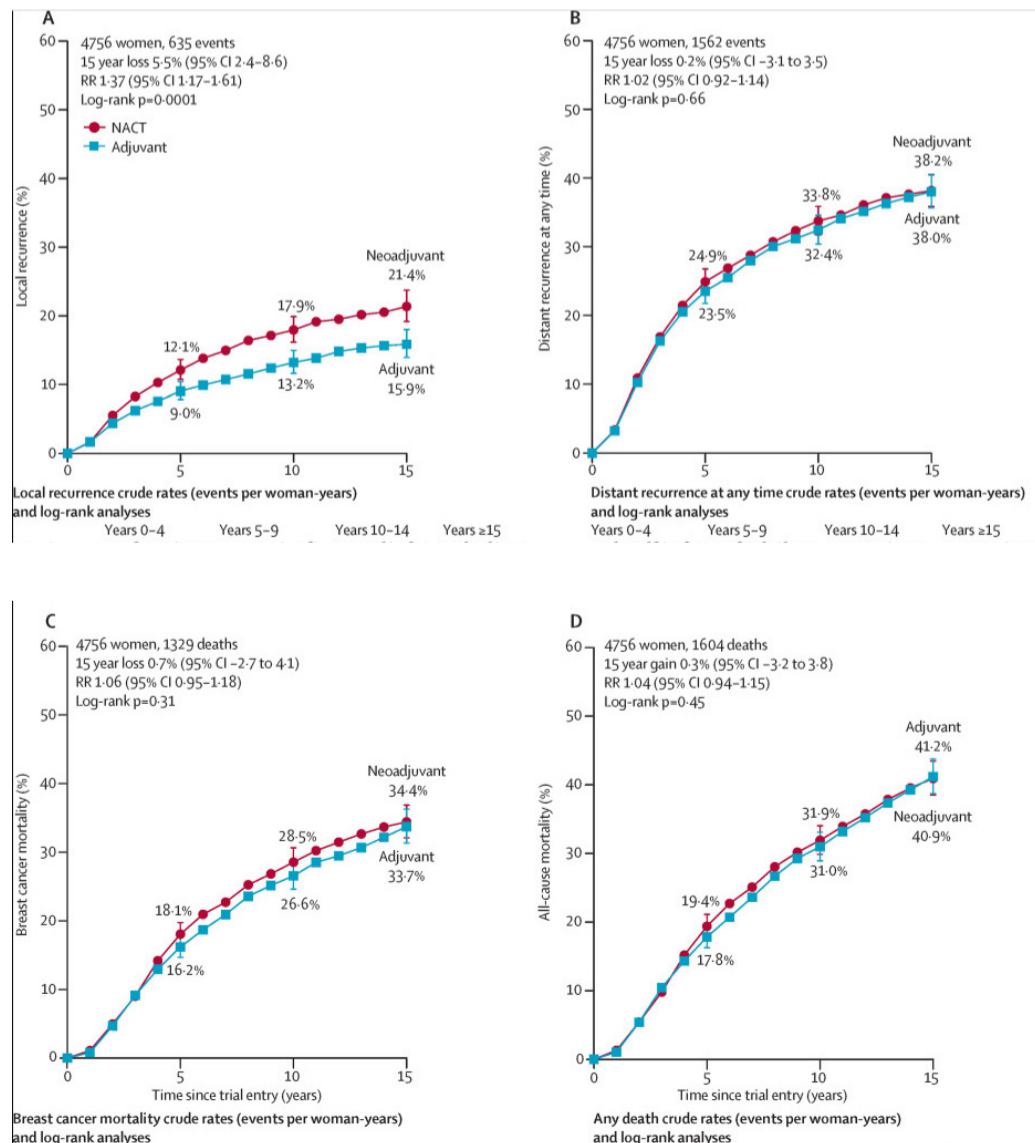


Tabla 36. Resultados del estudio de Mueller V et al, que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (215).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
NSABP B-18 (215)	1,523	AC	60	67

AC: adriamicina y ciclofosfamida; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.

Tabla 37. Resultados del estudio ECTO 17 que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (183).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
ECTO 17 (183)	1,355	AP-CMF	34	65

AP-CMF: adriamicina y paclitaxel seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.

Tabla 38. Resultados del estudio van der Hage et al, que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (216).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
EORTC 17 (216)	698	FEC	21,3	22

FEC: 5-FU, epirubicina, ciclofosfamida; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.

Tabla 39. Resultados del estudio Scholl SM et al, que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (217).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
Scholl (217)	414	FAC	77	82

FAC: 5-FU, adriamicina, ciclofosfamida; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.



¿Qué pacientes son candidatas al TNA?

PACIENTES CANDIDATAS

La realización de un **tratamiento neoadyuvante (TNA)** se debe llevar dentro de un **comité coordinador multidisciplinar** que cuente con radiólogo, patólogo, ginecólogo, radioterapeuta y oncólogo médico.

- Cualquier paciente candidata a un tratamiento adyuvante pero con un **cáncer de mama inoperable**:
 - Pacientes con N2 y N3
 - T2-T4
 - **Cáncer de mama inflamatorio**

} **Cáncer de mama localmente avanzado**

- Pacientes candidatas a tratamiento adyuvante y **tumores operables pero en las que el tamaño de la lesión** con respecto al tamaño de la mama **no va a permitir una cirugía conservadora**. Por ello algunos autores consideran que a partir de T2 N0 se puede proponer TNA.
- **Cualquier paciente candidata a tratamiento adyuvante también lo es a TNA.**

PACIENTES NO CANDIDATAS

Según las últimas recomendaciones de la [NCCN](#) las pacientes son no candidatas a neoadyuvancia en los siguientes casos (218):

- Cuando la extensión del carcinoma *in situ* es muy extensa y no se puede definir el tamaño del carcinoma invasivo
- Cuando la extensión del tumor no se puede definir
- Cuando la lesión no es palpable o clínicamente evaluable



¿Qué valor tiene la respuesta?

- **No alcanzar una respuesta completa patológica conlleva un mayor riesgo de recurrencia y muerte (219).**
- Es importante identificar qué datos patológicos de evaluación de respuesta son adecuados para evaluar los cambios morfológicos y de regresión de células tumorales en pacientes con enfermedad residual después de la neoadyuvancia. Entre estos factores pronósticos figuran la clasificación patológica posterior al tratamiento de Ki-67, receptor hormonal (HR) y el estado de HER2 así como el afectación ganglionar.
- La evaluación de biomarcadores previos al tratamiento, incluido el nivel de Ki-67, el grado histológico y el subtipo molecular de cáncer de mama predicen la respuesta al TNA (220).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- Tras un TNA e intervención quirúrgica, la **respuesta patológica es la que se alcanza a nivel histológico, es decir, la presencia o no de tumor en mama y axila: se refiere al estadiaje tras TNA.**
- Los sistemas de clasificación de la *respuesta* patológica no están bien establecidos y existen diferentes escalas. La más sencilla es la desarrollada por el MD Anderson Cancer Center (221) (Tabla 40), aunque la más utilizada es la de Miller & Payne (222) (Tabla 41).
- Actualmente, la tendencia es utilizar el [Residual Cancer Burden \(RCB\)](#), desarrollado por el MD Anderson Center (223). La combinación de mediciones del tumor primario (tamaño y celularidad) y metástasis ganglionares (número y tamaño) da un índice que permite predecir la supervivencia libre de recaída (Figura 7).

- Los métodos mencionados se han validado en quimioterapia pero no son específicos para el cáncer de mama luminal tratados con hormonoterapia neoadyuvante (224).
- Parece que una mayor infiltración linfocitaria tumoral (TIL) en la pieza quirúrgica, junto con el RCB, puede ser un factor predictor para la recurrencia en tumores HER2 + como en los triple negativos (225). **Además, parece que en esos mismos subtipos puede predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante** (226).

Tabla 40. Valoración de la respuesta patológica según el M.D. Anderson Center. *Adaptada de Kuerer H.M. et al. (221).*

Tipo de respuesta	Definición
pRC	No evidencia de tumor residual invasivo en mamas ni en ganglios linfáticos
pRPmic	Focos microscópicos de carcinoma invasivo o carcinoma invasivo $\leq 1 \text{ cm}^3$, sin evidencia de tumor residual en ganglios linfáticos
pRP	Carcinoma invasivo en menos del 50 % del tejido mamario o carcinoma invasivo $\geq 1 \text{ cm}^3$, y/o tres o menos ganglios linfáticos afectados
Sin respuesta	Carcinoma invasivo en más del 50 % del tejido mamario y/o cuatro o más ganglios linfáticos afectados

pRC: respuesta completa patológica; pRP: respuesta parcial; pRPmic: respuesta parcial patológica microscópica.

Tabla 41. Sistema de Miller & Payne. *Adaptada de Ogston K.N. et al. (222)*

Respuesta patológica local
G1 Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva
G2 Disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30 % de la masa tumoral
G3 Disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30 y 90 % de la masa tumoral
G4 Marcada disminución de la masa tumoral, superior al 90 %, con persistencia exclusiva de focos microscópicos
G5 Ausencia de células tumorales invasivas
Respuesta patológica ganglionar
Tipo A Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia
Tipo B Ganglios linfáticos positivos, sin cambios posquimioterapia
Tipo C Ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial
Tipo D Ganglios linfáticos con cambios posquimioterapia y sin afectación residual

Figura 7. Residual Cancer Burden calculator

*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area: (mm) X (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease: (%)

(2) Lymph Nodes

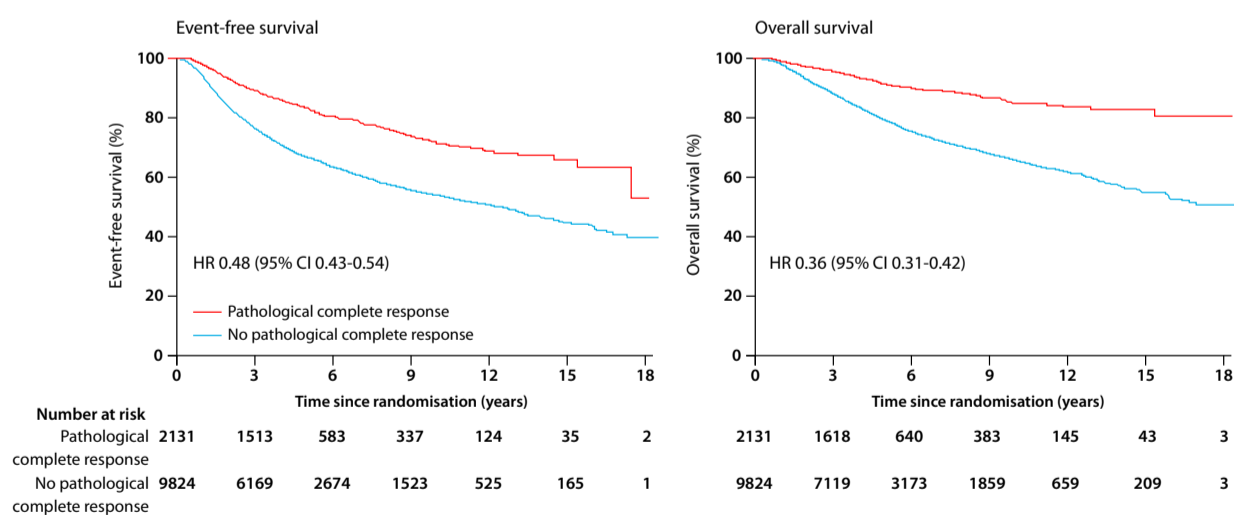
Number of Positive Lymph Nodes:

Diameter of Largest Metastasis: (mm)

Residual Cancer Burden:

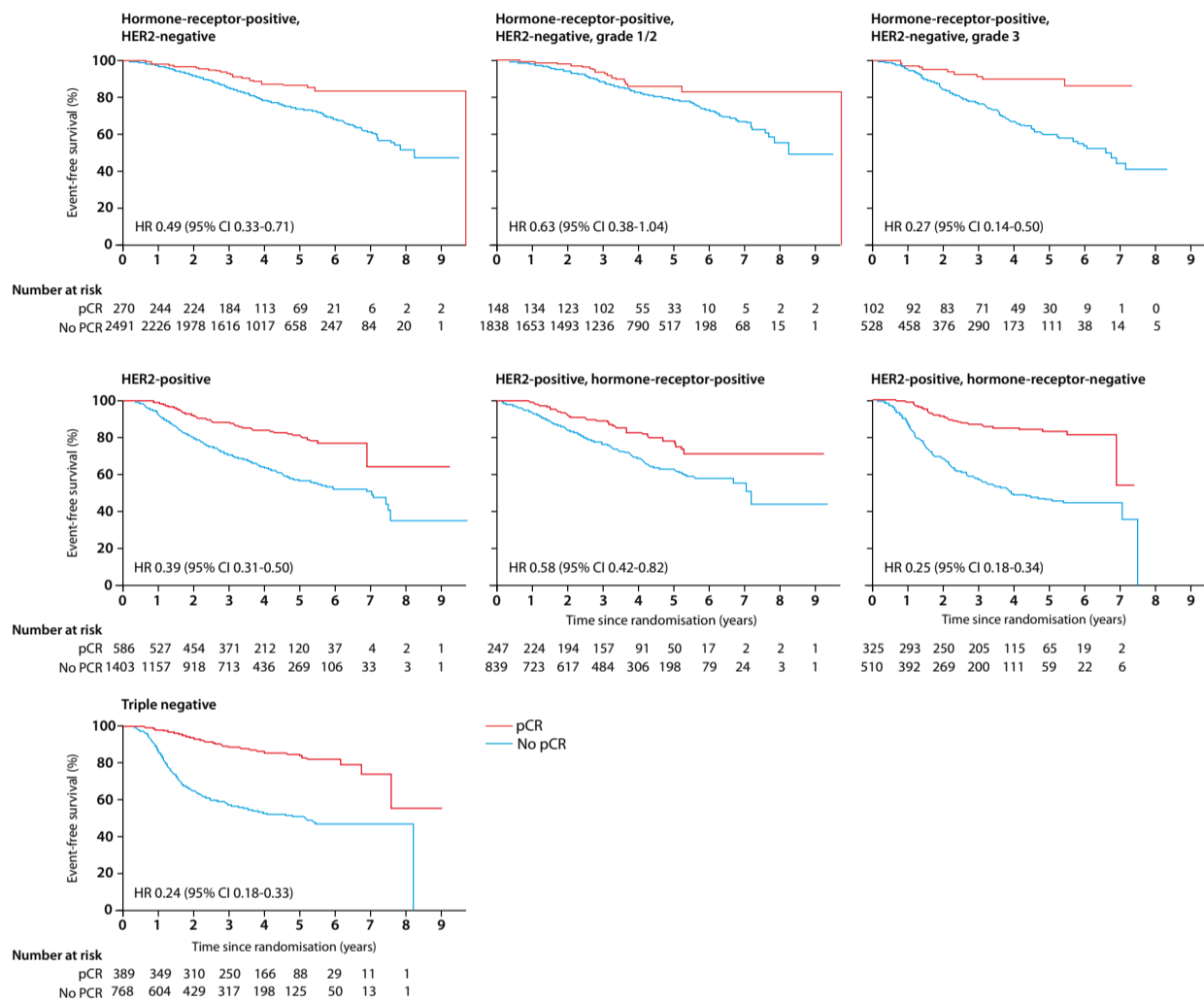
Residual Cancer Burden Class:

- Obtener una pRC puede ser una buena alternativa a la SG, pero no todos los investigadores coinciden en esta afirmación (227).
- Un reciente metaanálisis (128) con más de 6.000 pacientes de 12 estudios diferentes demostró que:
 - La pRC se correlacionaba con una mejor supervivencia global y SLE. A menor enfermedad residual (en la definición de pRC), las pacientes presentaron un mejor pronóstico (Figura 8).

Figura 8. Correlación entre la pRC, SLE y SG (pRC definida como ypT0/is ypN0). Basada en Cortazar P. et al. (128).


- La correlación entre la respuesta patológica y la evolución de las pacientes fue más fuerte para los tumores triple negativos, seguidos de los HER2+ con RH negativos (125, 128, 228) (Figura 9).

Figura 9. Asociación entre pRC y SLE según el perfil inmunohistoquímico. Basada en Cortazar P. et al. (128).



- No se encontró relación entre la tasa de pRC y SLE al introducir un nuevo tratamiento.
- Una de las críticas del anterior metaanálisis es que no hay una definición uniforme de lo que se considera una pRC entre los estudios y que esto es básico para la correcta comparación entre ellos (213). Por ello, la FDA (229) ha propuesto dos definiciones de pRC válidas para estudios neoadyuvantes futuros, de modo que se puedan aprobar fármacos de forma acelerada, condicionados a los datos definitivos de supervivencia global y SLE.

Las definiciones de pRC son:

- ypT0/is ypN0
- ypT0 ypN0

Ambos examinados por hematoxilina/eosina.

- Existen varios indicadores de respuesta al TNA que intentan seleccionar a las pacientes que más se benefician del TNA, dado el impacto en el tiempo a la recaída y mejor pronóstico en caso de pRC (230-234).

- Ki-67

La importancia predictiva del Ki-67 varía con los estudios, lo cual puede ser debido a la falta de verificación estadística en los valores de corte utilizados. Además, los tumores ER + generalmente tienen una tasa de pRC menor, independientemente del nivel basal de Ki-67. Sin embargo, la combinación de un Ki-67 basal alto, >25 %, al diagnóstico junto con otros biomarcadores de evaluación pre-neoadyuvancia puede proporcionar información predictiva adicional para la respuesta al tratamiento que puede ayudar a identificar qué pacientes pueden beneficiarse de neoadyuvancia (220).

Por otro lado, recientemente se evidenció la asociación del ki-67 ($\leq 10\%$ vs $>10\%$; $p = 0.0093$) con la supervivencia libre de recaída a los 5 años en pacientes con cáncer de mama precoz y en tratamiento con terapia endocrina neoadyuvante (235).

- TILs

Un metaanálisis que involucró a 3.251 pacientes informó que las TIL más altas antes del tratamiento se correlacionó con una mayor tasa de pCR en CMTN y HER2 +, pero no en tumores ER+ (236)

Tumores que contienen más del 50 % de TIL se definen como cáncer de mama con predominio de linfocitario (LPBC) y parece que son los que más responden a TNA.

El grado de elevación en el nivel de TIL durante la neoadyuvancia puede ser un indicador de respuesta microambiental tumoral y puede influir en la reducción tumoral postratamiento (220).

- Subtipo molecular

El beneficio de supervivencia derivado de la neoadyuvancia varió entre los diferentes subtipos moleculares:

HR-positivos tienen un pronóstico más favorable, aunque responden menos a la neoadyuvancia que los TN y HER2+ (220). **En conclusión, la correlación entre pCR y la supervivencia es significativa en pacientes con tumores HER2+ RH negativos y tumores triple negativos**, menos válido para HER2+ RH+ y poco útil para RH+ HER2-.



Una vez considerada a una paciente para TNA, ¿qué pruebas debo hacer específicamente para TNA?

PRUEBAS ESPECÍFICAS PARA EL TNA

- **Diagnóstico histológico** e IHQ (RE, RP y HER2) y marcadores de proliferación, como Ki-67.
 - Se han documentado cambios en el perfil IHQ tras el TNA, pero no se considera necesario y el tratamiento se guiará en función del perfil IHQ inicial (201).
- **Mamografía y ecografía mamaria bilateral.**
- **Ecografía axilar con PAAF/BAG en caso de sospecha radiológica.**
 - Cortical engrosada, irregular o nodularidad asimétrica, hilio borrado
- **RM mamaria basal con contraste:** es el mejor método para valorar la respuesta y planificar la cirugía.
- **Marcaje de la lesión:** se recomienda poner al menos tres clips si la lesión es de gran tamaño (dos periféricos y uno central) para delimitar el lecho tumoral. Permite localizar la lesión en caso de fibrosis tras TNA.
- **Exploración física:** permite realizar el estadiaje clínico, descartar un **carcinoma inflamatorio** y detectar adenopatías supraclaviculares o contralaterales que precisen ser estudiadas antes de iniciar cualquier tratamiento.



¿Cuáles son los métodos recomendados para monitorizar la respuesta?

MÉTODOS RECOMENDADOS PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA

- **Exploración física** cada 3-4 semanas.
- **Mamografía/ecografía** mamaria y axilar al final del tratamiento.
 - La ecografía axilar es el método más preciso como predictor de respuesta en comparación con la mamografía y examen físico (238, 239).
- **RM mamaria** al final del tratamiento:
 - Es la prueba que mejor permite seleccionar a pacientes para cirugía conservadora (240).
 - Capacidad de detectar enfermedad residual: sensibilidad media 0,92 y especificidad media 0,6 (241).
 - Es mejor predictor de la pRC que la mamografía (241): tiene una sensibilidad mayor para tumores HER2+ y TN (242).
- En caso de calcificaciones malignas: tras el TNA, la mamografía permite planificar la extensión de la resección (243).

- Sin embargo debemos recordar que ninguna herramienta diagnóstica es o será absolutamente perfecta en términos de confirmar o descartar la presencia de enfermedad residual tras la neoadyuvancia en todos los pacientes; incluso la evaluación patológica después del abordaje quirúrgico estándar no es completamente precisa (244).
- No hay consenso sobre el momento óptimo de repetición de imágenes para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia. Las pautas actuales no recomiendan imágenes de rutina durante la terapia sistémica, sino más bien respaldar la repetición de estudios de imagen previamente anormales, incluyendo mamografía y/o resonancia magnética, después de completar la terapia y antes de la cirugía.

? ¿Qué estudio de extensión solicito?

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Seguiremos el **recomendado en la adyuvancia** según el estadiaje.

? ¿Se puede realizar la biopsia del **ganglio centinela (BSGC)**? ¿Antes o después del TNA?

GANGLIO CENTINELA

- Las tasas de respuesta patológica completa (pCR) en los ganglios linfáticos llega al 40 % (245).
- El uso de GC y su *timing* siguen siendo temas de debate.
- **Pacientes con cN0 (+ eco axilar negativa) pretratamiento neoadyuvante:**
 - **Se acepta BSGC pre-TNA.**
 - **Se acepta BSGC pos-TNA (246).**
 - La tasa de recaída local ganglionar es baja. En caso de cirugía conservadora + radioterapia: 0,5-2,3 %; en caso de mastectomía: 2,3-6,2 % (247).
 - En caso de GC afecto pre-TNA, en el momento de la cirugía de la mama se recomienda disección axilar.
 - En caso de GC afecto pos-TNA, si quedan células tumorales aisladas (ICT) o micrometástasis en el ganglio (ypN0i+ ó ypN1mi), se considera que son pacientes con enfermedad residual ganglionar y la disección axilar es el estándar.
- **Pacientes con cN+ :**
 - **No candidato a BSGC pre-TNA.**
 - Las tasas de éxito de BSGC en términos de detección y precisión podrían ser menos favorables debido a alteraciones del drenaje linfático por quimioterapia. En un metaanálisis reciente, la estimación de la tasa de identificación fue del 91 % y el de la ratio de falsos negativos del 13% (248). **La tasa de identificación debe ser >90 %.**

- **Las recomendaciones serían** (245):
 1. Estadificación axilar cuidadosa antes y después de la neoadyuvancia.
 2. Marcado adecuado con clips de todos los ganglios linfáticos anormales en el momento que se hace la biopsia previo a la neoadyuvancia.
 3. Discusión multidisciplinaria y uso de nomogramas desarrollados para seleccionar pacientes con más probabilidad de pCR antes de considerar GCSN.
 4. Uso de mapeo con doble trazador para identificar mejor los ganglios centinela.
 5. Realizar una disección axilar mínima con tres o más GCSN que incluya todos los ganglios marcados.
 6. Evaluación radiológica intraoperatoria de los ganglios linfáticos extirpados para verificar la eliminación correcta y completa de todos los ganglios marcados.
 7. Evaluación clínica y ecográfica intraoperatoria de la cavidad axilar para verificar la ausencia de otros ganglios sospechosos.
 8. Evaluación patológica precisa de los ganglios linfáticos para identificar pacientes con GLSN post-neoadyuvancia (ypN+ incluyendo ypN0i+ y ypN1mic) que obligaría a una disección axilar (249, 250).
- Hay dos estudios en marcha que valoran BSGC posterior al TNA con o sin disección axilar +/- radioterapia (74, 251)
- Aunque las tasas de falsos negativos para la realización de la biopsia del ganglio centinela después de la cirugía inicial del 10 % se asocian con un riesgo de recaída locorregional (RL) <1 %, no está claro que esto siga siendo cierto para la enfermedad potencialmente resistente que queda después de TNA.



¿Cuál es el tratamiento local posterior al TNA?

TRATAMIENTO POSTERIOR AL TNA

Las decisiones del tratamiento locorregional se deben basar tanto en la extensión clínica pretratamiento como en la respuesta obtenida.

Los factores asociados, de forma independiente, a un mayor riesgo de RL son (247, 252):

- Estadio clínico N2-N3 previo al TNA
- Invasión linfovascular
- Enfermedad residual multifocal
- Tumor residual >2 cm tras el TNA
- Afectación ganglionar tras TNA
- Edad de la paciente

En caso de buena respuesta clínica y por imagen tras el TNA se propone cirugía conservadora (CC) +/- reconstrucción inmediata, seguida de radioterapia.

Se sugiere que la cirugía se lleve a cabo entre la 4-7 semana post tratamiento (253).

Las pacientes con RH+ deberán realizar el **tratamiento hormonal**.



¿Y radioterapia?

RADIOTERAPIA

- La evidencia actual sobre el uso de radioterapia tras el TNA es limitada (254), pues todos los estudios se han centrado en su papel tras la [quimioterapia adyuvante](#).
- En las pacientes con afectación ganglionar axilar pre-TNA, estadios I-II, y en que se consiga una pRC tanto en la mama como en la axila, puede ser que se evite irradiar los ganglios locorreregionales (255).
- El tratamiento hipofraccionado (40 Gy en 15 dosis durante tres semanas) usado en el estudio START B (79) es el nuevo estándar en cáncer de mama precoz, pero su papel en las pacientes que reciben TNA aún no ha sido estudiado

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Los factores predictores de respuesta completa patológica a esquemas con quimioterapia son:

- RH negativos y alto grado histológico (228).
- En tumores HER2: el uso de trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante.
- Dosis acumuladas de antraciclinas y taxanos adecuadas (256).
- Por perfil IHQ: los tumores triple negativos y los HER2+ son los que presentan mejores tasas de respuesta.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL

Tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, Grado I-II y Ki-67 < 25 %:

Los tumores con este perfil IHQ presentan una pobre respuesta a la quimioterapia y/u hormonoterapia neoadyuvante (<9 %) pero en **tumores localmente avanzados** ese es el estándar.

- **En pacientes con carcinoma lobulillar e histologías de bajo riesgo, cT1-2 cN0-1, se intentará tratamiento quirúrgico de entrada; en caso contrario, tratamiento hormonal neoadyuvante.**
- **Tumores cT3-4 cN1-3: quimioterapia neoadyuvante (257).**
- **La pRC no es un factor pronóstico relevante en este subtipo (128)**

Tratamiento hormonal neoadyuvante (HNA)

- Los **carcinomas lobulillares infiltrantes** presentan diferencias morfológicas y un comportamiento biológico diferente al CDI; generalmente, tienen un perfil IHQ (93 % RE+ y solo un 11 % HER2+) y tienen una firma genética diferente del CDI (independientemente del subtipo). Salvo un pequeño porcentaje de grado III (CL variante pleomórfica) o RE negativos, **son tumores hormonosensibles con una baja probabilidad de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (258)**.
- **Con histologías tubular, mucinosa o coloide, papilar y adenoide quística, son más hormonosensibles**, probablemente porque la mayoría son RH positivos y de bajo grado histológico.
- Algunos estudios antiguos evaluaban solo la respuesta clínica con hormonoterapia neoadyuvante (HNA); posteriormente, se vio que el estado patológico ganglionar, la enfermedad residual, el *Allred score* y el ki-67 en la pieza histológica eran factores que se asociaban de forma independiente a la supervivencia libre de recaída (RFS) y a la supervivencia específica por cáncer de mama (BCS). Por ello, se desarrolló una herramienta pronóstica (*PEPI score*) que está pendiente de validación y que permitiría seleccionar a aquellas pacientes con mayor riesgo ($PEPI\ score \geq 4$) para quimioterapia adyuvante (Tabla 42) (259).
- Recientemente (2020) se ha validado el ki-67 como factor predictor de la respuesta al HNA. Se identificó un subgrupo con elevados niveles basales de ki-67 en los que, a las dos semanas de tratamiento con inhibidores de aromatasa, se podía predecir que los que presentasen un reducido valor de ki-67 solo necesitarían HNA, mientras que aquellos en los que el valor de ki-67 se mantuviese elevado, serían candidatos a otros tratamientos adyuvantes (260).

Tabla 42. PEPI score. Adaptada de Ellis M.J. et al. (259).

PEPI score: Riesgo de recaída según la evaluación posoperatoria					
Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI)					
Patología, biomarcadores		RFS		BCS	
		HR Puntos		HR Puntos	
Tamaño tumoral	T1/2	-	0	-	0
	T3/4	2.8	3	4.4	3
Status ganglionar	N0	-	0	-	0
	N+	3.2	3	3.9	3
Nivel Ki 67	0-2,7 %	-	0	-	0
	>2,7-7,3 %	1.3	1	1.4	1
	>7,3-19,7 %	1.7	1	2.0	2
	>19,7-53,1 %	2.2	2	2.7	3
	>53,1 %	2.9	3	3.8	3
Allred RE	0-2	2.8	3	7.0	3
	3-8	-	0	-	0

RFS: supervivencia libre de recaída; BCS: supervivencia específica por cáncer de mama.

Riesgo de recaída:

PEPI score 0=bajo riesgo;

PEPI score 1-3: riesgo intermedio;

PEPI score ≥ 4 : alto riesgo recaída.

- El tratamiento **HNA no se recomienda en pacientes premenopáusicas**, dada la menor tasa de pRC obtenida en los estudios (134). Solo se propondría en este perfil de pacientes junto con inhibidores de aromatasa y supresión de la función ovárica con análogos o antagonistas de la GnRH (261).
- **Los inhibidores de aromatasa** (anastrozol, letrozol o exemestano) obtienen una mayor tasa de respuesta que el tamoxifeno y, por ello, son el tratamiento **de elección en pacientes posmenopáusicas** (262).
- En pacientes posmenopáusicas, el tratamiento neoadyuvante hormonal consigue la misma tasa de respuestas y cirugía conservadora que la quimioterapia neoadyuvante (263). En la Tabla 43-Tabla 44 se detallan estos estudios.

Tabla 43. Estudio de Semiglazov et al que compara quimioterapia vs. hormonoterapia neoadyuvante (263).

Estudio	N.º pacientes posmenopáusicas	Esquema neoadyuvante	Resultados
Semiglazov et al (263)	239	ANA o EXE x 3 meses. vs. AP x 4	pRC 3 % vs. 6 % (p>0,05) Progresión 9 % vs. 9 % Cirugía conservadora 33 % (QT) vs. 24 % (HT) (p>0,058)

ANA: anastrozol; EXE: exemestano; AP: adriamicina, paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia.

Tabla 44. Estudio de Alba et al que compara quimioterapia vs. hormonoterapia neoadyuvante (134).

Estudio	N.º pacientes posmenopáusicas	Esquema neoadyuvante	Resultados
Alba et al (134)	95	EXE x 3 meses vs. EC x4-D x4	Respuesta clínica (por RMN): 66 % (QT) 48 % (HT) (p=0,075) Cirugía conservadora: 47 % (QT) vs. 56 % (HT) (p=0,2369)

EXE: exemestano; D: docetaxel; EC: epirrubicina, ciclofosfamida; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; RMN: resonancia magnética nuclear

- La duración mínima del tratamiento HNA recomendada es de 4-8 meses, pero se individualizará según las condiciones físicas de la paciente y la respuesta clínica:
 - En caso de beneficio clínico, se puede continuar con el tratamiento >4 meses
 - En caso de progresión, se recomienda cirugía

Tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, Grado III o/y Ki-67 > 25 %:

Los tumores con este perfil IHQ presentan mejor respuesta al TNA con quimioterapia

- El tratamiento de elección es un esquema secuencial de antraciclinas y taxanos (264). En las Tabla 45 - Tabla 47 se presentan tres de los estudios más importantes en este sentido.

Tabla 45. Estudio NSABP B27 con antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia (265).

Estudio	Tratamiento	Resultados (grupo 1; grupo 2; grupo 3)
NSABP B27 (265)	1) AC-> Cir 2) AC->D->Cir 3) AC-> Cir->D	<ul style="list-style-type: none"> • SLE 5a: 67,7 %; 71,1 %; 70 %. Grupo 2 vs. grupo 1: HR 0,71; IC 95 %: 0,55-0,91; p=0,007 • pRC: 12,9; 26,1; 14,4 p< 0,0001 • SLR 5a: 69,6 %-74 %. Grupo 2 vs. grupo 1: HR 0,85; IC 95 %: 0,71-1,02; p= 0,08. • Sin diferencias en la SG. La adición de D disminuye recurrencia local (p=0,0034) y aumenta pRC

AC: adriamicina, ciclofosfamida; Cir: cirugía; D: docetaxel; HR: hazard ratio; pRC: respuesta completa patológica; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída.

Tabla 46. Estudio EORTC10994/BIG1-00 con antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia (266, 267).

Estudio	Tratamiento	Resultados (grupo 1; grupo 2; grupo 3)
EORTC10994/BIG1-00 (266, 267)	FEC x 6 precirugía vs. adyuvante D x 3->E+D x3	<ul style="list-style-type: none"> • SLP 5a: 65,1 % para D->ED vs. 60,8 % para FEC (HR=0,85 -a favor de D->ED-; IC 98 %: 0,71-1,02; p=0,035) • SG 5a: 81,4 % para D->ED vs. 80,2 % para FEC (HR=0,89; IC 98 %: 0,69-1,14; p=0,28) • La QT neoadyuvante es equivalente al tratamiento adyuvante. La adición de taxanos mejora la respuesta

D: docetaxel; FEC: 5-FU, epirrubicina, ciclofosfamida; HR: hazard ratio; patológica; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión

Tabla 47. Estudio ECTO con antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia (268).

Estudio	Tratamiento	Resultados (grupo 1; grupo 2; grupo 3)
ECTO (268)	Cir-A-CMF (brazo A) Cir-AP-CMF(brazo B) AP-CMF-Q (x) (brazo C)	<ul style="list-style-type: none"> • SLP 69 % brazo A vs. 76 % brazo B vs. 72 % brazo C • SG 82 % brazo A vs. 85 % brazo B vs. 84 % brazo C • CC: 63 % brazo C vs. 34 % brazos A y B p<0,001, a favor del tratamiento preoperatorio

AP-CMF-Q: adriamicina, paclitaxel-quimioterapia de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; Cir: cirugía; CC: cirugía conservadora; Cir-A-CMF: cirugía-antraciclina-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; Cir-AP-CMF: cirugía-adriamicina, paclitaxel-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión;

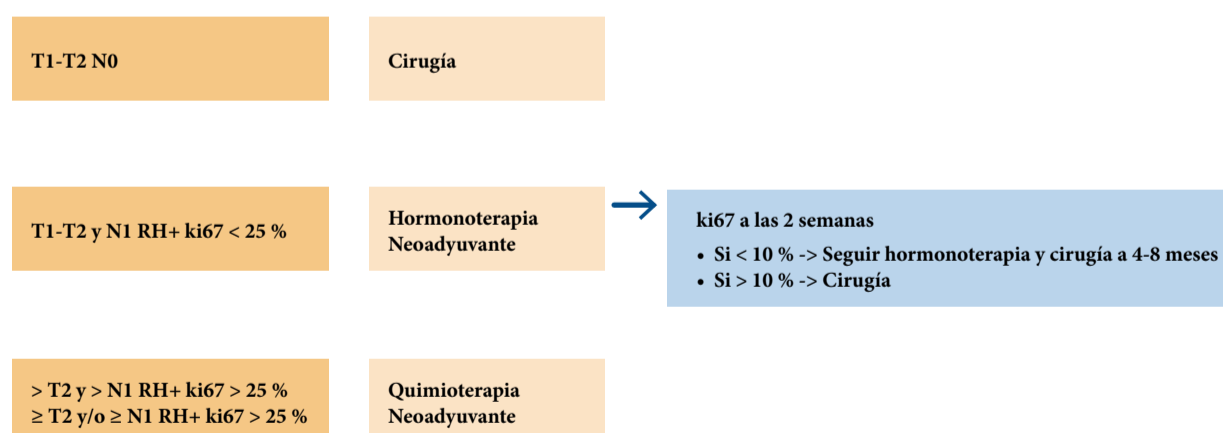
En cuanto a la secuencia de tratamiento, puede ser favorable la administración de los taxanos previamente a las antraciclinas en beneficio de retrasar la toxicidad de éstas últimas (269).

En pacientes que no pueden tolerar las antraciclinas disponemos de un estudio con doxorubicina liposomal (270). La tasa de pCR en la mama fue del 18,75% (IC del 95%: 11,5 a 26,0%). Este resultado nos permite rechazar la hipótesis nula ($pCR \leq 8\%$) con $p < 0,001$ y probar la hipótesis alternativa ($pCR > 8\%$). Setenta y dos pacientes habían sido diagnosticados con afectación; 24 de estos se negativizaron, con una tasa de conversión del 33,3% (IC del 95%: 22,5-44,2%). Entre los diferentes subtipos de cáncer de mama, el subtipo triple negativo ($n = 16$) tenía una pCR mucho más alta, con 43,75%. De hecho, se observó pCR en todos los subtipos de cáncer de mama, con la excepción del subtipo luminal A.

De todas formas, en pacientes con neurotoxicidad previa se desaconseja el uso de taxanos y en aquellas con factores de riesgo cardiovascular / frágiles se podría omitir las antraciclinas (271).

En conclusión:

- La adición de taxanos se basa en un aumento de la pCR, tasa de cirugía conservadora y supervivencia global (272, 273).
- La duración óptima del tratamiento recomendada es de entre seis y ocho ciclos.
- La valoración clínica de la respuesta a los dos ciclos nos da una importante información de la quimiosensibilidad/resistencia al tratamiento (274, 275): el estudio GeparTrio (276) no consiguió demostrar que el cambio de tratamiento tras el fallo a antraciclinas y taxanos aumentara la tasa de respuestas.
- Un posible algoritmo terapéutico para las pacientes con tumores luminales sería el siguiente (Adaptado de (277)(Dowsett et al. 2020) Realizado por la autora:



- **Tras el tratamiento sistémico:** seguir las mismas pautas dadas de tratamiento local y hormonal. Hemos de mencionar aquí que en SABCs 2019 se han presentado cuatro estudios (278-281) que exploraban la posibilidad de omitir la cirugía en pacientes que, tras quimioterapia neoadyuvante, demostraban ausencia de enfermedad bien en las biopsias o en las imágenes pre-quirúrgicas. Aunque la eficacia de una biopsia para determinar si queda o no enfermedad residual es aún baja, la comunidad científica ha emprendido un camino hacia evitar la intervención quirúrgica en un porcentaje no desdeñable de las pacientes.

- En caso de no conseguir una respuesta completa patológica solo disponemos de un estudio fase III en RH+/- HER2- (estudio CREATE-X) (282) con 910 pacientes asiáticas que fueron aleatorizadas a seguir con capecitabina x 8 ciclos o tratamiento hormonal adyuvante en caso de RH+. Se consiguió una mejora en la SLE a los dos años (82,8 % vs. 74 %) y en la SG (94 % vs. 89,2 %).
- El beneficio fue mayor en RH negativos que para RH+ (HR 0,58 vs. 0,84).
- Por tanto, en pacientes jóvenes con enfermedad residual y tumores TN se debe considerar.
- En conclusión, se aconseja seguir solo con el tratamiento hormonal adyuvante independientemente de haber conseguido o no una pCR (218).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

- El TNA se asocia a pRC hasta en un 30-40 % (Figura 9) (128).
- La pRC es un factor pronóstico en este subgrupo (128, 283).
- Tras el TNA se consigue una conversión de cirugía conservadora de casi un 53% (284).
- El TNA consistirá en la administración de antraciclinas y taxanos. Además, teniendo en cuenta el impacto en el pronóstico de la enfermedad que causa la no obtención de la pCR (285), se han estudiado esquemas que introducen también otros fármacos.

Nab-paclitaxel

- Un estudio reciente (GeparSepto) con nab-paclitaxel (NAB-P) en el TNA mostró diferencias con relevancia clínica en pRC en las pacientes TN (286) (Tabla 50). Las críticas han sido (287):
 - El 50 % de las pacientes era RH+ y, por tanto, el análisis de subgrupos solo puede ser generador de hipótesis.
 - La neurotoxicidad fue mayor para NAB-P; grado 3-4: 10 % vs. 3 %.
 - Fue necesaria una enmienda para reducir la dosis de NAB-P.
 - Faltan datos de supervivencia.
- Además, recientemente se han presentado los datos del estudio ETNA. Se trata de un estudio de fase III que no muestra diferencias en la tasa de pRC entre NAB-P y paclitaxel convencional neoadyuvante (pRC 18,1 % para paclitaxel y 22,5 % para NAB-P) (288). La diferencia bruta fue del 3,9 % para una *odds ratio* (OR) de 0,77 (0,52, 1,13) y una diferencia no significativa (p= 0,1858).

Tabla 48. Estudio GeparSixto sobre terapia neoadyuvante en tumores triple negativos.

Estudio	N	Esquema	pRC
GeparSixto (289, 290) Estudio Fase II	Grupo con C: 296 aleatorizados, 295 inician tratamiento (158 TN)	P(semanal) + AL(semanal) + B (solo si TN)	C vs. no C en <i>BRCA1/2</i> mutada: 58 % vs. 32 %; p= 0,02
	Grupo sin C: 299 aleatorizados, 293 inician tratamiento (157 TN)	P(semanal) + AL(semanal)+ B (solo si TN) + C (si HER2+, en lugar de B recibieron L + TR)	C vs. no C en TN: 53,2 % vs. 36,9 %; p=0,005

AL= adriamicina liposomal; B= bevacizumab; C= carboplatino; AUC 1.5 [2 para los primeros 329 pacientes] una vez a la semana) días 1,8 cada 21 días; P=paclitaxel; pRC: respuesta completa patológica; TN: triple negativos; TR= trastuzumab.

Tabla 49. Estudio GALGB 40603 (Alliance) sobre terapia neoadyuvante en tumores triple negativos.

Estudio	n	Esquema	pRC
GALGB 40603 (291) Estudio Fase II	443	T (semanal) x 12 → ddAC x4 T (semanal) x 12 + B → ddAC x4 T (semanal) x 12 + C x 4 ddACx4 → ddAC x4 T (semanal) x 12 + C x 4 + B → ddAC x4	C vs. no C: 54 % vs. 41 % p=0,0029

B= bevacizumab; C= carboplatino AUC 6 cada 21 días x 4 ciclos; ddAC= dosis densas adriamicina y ciclofosfamida; pRC: respuesta completa patológica

Tabla 50. Estudio GeparSepto sobre terapia neoadyuvante en tumores triple negativos (286, 292, 293).

Estudio	n	Esquema	pRC
GeparSepto (286, 292, 293)	1206 (276 TN)	T (semanal) x 12 → EC x 4 NAB-P (semanal) x 12 → EC x 4 (si HER2+: TR + PER)	NAB-P vs. P : 38,4 % vs. 29 % (p=0,00065) En TN NAB-P vs. P: 48 % vs. 26 % (p= 0,00027)

En el tamaño muestral se incluyen las pacientes que recibieron tratamiento. EC= epirubicina y ciclofosfamida; L: lapatinib; NAB-P: nab-paclitaxel 125 mg/m² 1,8,15 /28d x 4; P=paclitaxel; PER= pertuzumab; pRC: respuesta completa patológica; TN: triple negativos; TR= trastuzumab.

En [SABCS 2017](#) se han actualizado los datos de este último estudio demostrando una DFS 87,1 % vs. 80,7 % a los tres años y a los cuatro años de 83,5 % vs. 76,2 %. Además, en el subgrupo TN la diferencia de DFS fue mucho mayor que en otros subgrupos, llegando al 83,1 % vs. 73,4 % y al 78,7 % vs. 68,6 % a los tres y cuatro años, respectivamente (293).

Las sales de platino (cisplatino y carboplatino):

- Son activas en el CMTN precoz y metastásico (294).
- Diferentes estudios han evaluado su papel en el escenario neoadyuvante (289, 291) (Tabla 48 - Tabla 50).
- En conclusión, todos muestran una mayor tasa de pRC, pero con mayor toxicidad.
- Su impacto a largo plazo es desconocido (295, 296).
 - En el estudio GeparSixto la SLE a tres años aumentó del 76,1 % al 85,8 % al añadir carboplatino (HR=0,56; IC95 % 0,33-0,96; p=0,035). Solo 50 de las 291 pacientes incluidas presentaban mutaciones en BRCA1 y BRCA2.
 - En el estudio CALGB 40603 (Alliance), la adición de carboplatino no mejoró de forma significativa la SLE a tres años (HR=0,84; p=0,53) y los nuevos resultados a 5 años tampoco han reflejado diferencias en esta variable.
- Una de las críticas de estos estudios es la inclusión de diferentes pacientes (tipo de tumor) y diferentes esquemas/dosis de carboplatino.
- El metaanálisis de 9 estudios aleatorizados (GEICAM/2006-03, GeparSixto GBG66, CALGB 40603 Alliance, UMIN000003355, Aguilar Martinez fase II aleatorizado 2015, NCT01276769, GeparOcto GBG84, WSG-ADAPT, BrighNess) (297) que incluyeron 2.109 pacientes, demuestra un incremento de pCR al añadir platino de 37,0% a 52,1% (OR 1,96, IC 95% 1,46-2,62, P <0,001). La pCR también fue mayor en el análisis de los tres ensayos (N = 611) que usaron el mismo régimen en ambos grupos de paclitaxel semanal (con o sin carboplatino) seguido de antraciclina y ciclofosfamida (OR 2,53, IC 95% 1,37-4,66, p = 0,003). No se observaron diferencias en SLE ni SG.
- **En pacientes con tumores triple negativo el tratamiento neoadyuvante basado en platino se asocia a un incremento de pCR con el coste de un incremento de toxicidad hematológica.**

Terapia dirigida: bevacizumab

Según un metanálisis reciente, combinar bevacizumab con quimioterapia en los tumores triple negativos aporta un beneficio significativo en pCR pero esto no se traduce en ausencia de enfermedad a largo plazo o en una mejor supervivencia global (298) y, por ello, no está indicado su uso en este contexto.

Inmunoterapia neoadyuvante:

- Hay un conjunto de pacientes con tumores TN que tienen una respuesta inmune continua dentro del microambiente tumoral.
- La expresión de PD-L1 es un método adaptativo de resistencia tumoral a los linfocitos infiltrantes de tumores que, a su vez son necesarios para la respuesta a la quimioterapia.
- Los datos sugieren un papel para la regulación inmune de la respuesta a la quimioterapia y respaldan el concepto de que el bloqueo de los puntos de control inmunitario puede favorecer una respuesta duradera por parte de los mecanismos inmunes y en combinación con quimioterapia.

- Presentamos a continuación los estudios más importantes hasta la fecha:

El estudio KEYNOTE-522 (NCT03036488)(299), en el que se comparaban dos grupos de pacientes con cáncer de mama triple negativo en tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia neoadyuvante o bien placebo más quimioterapia neoadyuvante. Mostró cómo la adición de pembrolizumab a la TNA aumentó cuantitativamente la tasa de pCR independientemente de los niveles de PDL1, así como mostró una tendencia favorable en la supervivencia libre de eventos (EFS) con una mediana de seguimiento de 15,5 meses (Tabla 50). Las toxicidades \geq Grado 3 fueron del 76,8% y 72,2% respectivamente y la neutropenia fue la principal toxicidad en ambos grupos (300).

En el estudio I-SPY2, la pCR fue del 60% cuando pembrolizumab se administra en combinación con paclitaxel seguido de antraciclinas (301).

Tabla 51. Estudio I-SPY2 (301) sobre pembrolizumab administrado con paclitaxel seguido de antraciclinas.

Table 1. Final Predictive Probabilities of Success of 4 Cycles of Pembrolizumab With Paclitaxel Followed by Anthracyclines in Phase 3 Testing in the 3 ERBB2 Biomarker Signatures^a

Biomarker Signatures	Estimated Rate of Pathologic Complete Response (95% Probability Interval)		Probability, %	
	Pembrolizumab (n=69)	Control (n=181)	Probability Superior to Control	Predictive Probability of Success in Phase 3 Trial
ERBB2 negative	44 (33-55)	17 (11-23)	>99.9	98.5
HR positive/ERBB2 negative	30 (17-43)	13(7-19)	>99.9	99.6
TNBC	60 (44-75)	22(13-30)	99.6	83.4

Abbreviations: HR, hormone receptor; TNBC, triple-negative breast cancer.

^aThe pembrolizumab regimen graduated in all 3 signatures, based on the predefined efficacy threshold for graduation (85 % probability of success in a 300-patient phase 3 trial). As enrollment to an investigational arm progresses, the probability of success in a phase 3 trial is continually updated based on longitudinal magnetic resonance imaging assessments and pathologic responses in patients who have had surgery. Agents graduate and accrual to the investigational arm closes when the predictive probability of success is updated after all patients in the investigational arm have completed surgery, thus graduates can have a final predictive probability of less than 85 %, but are still considered graduates.

A pesar de tener pendiente los datos de supervivencia, en julio 2021 la FDA aprobó pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento neoadyuvante de tumores triple negativos en combinación con quimioterapia y su uso posterior en monoterapia tras la cirugía.

Tabla 52. Estudio KEYNOTE-522 (300) sobre pembrolizumab neoadyuvante en tumores triple negativos

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
KEYNOTE-522(300)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase III • T1cN1-2/T2-4N0-2 • 784pac. Pembro, 390 pac. Pbo. • Seguimiento 15,5 meses (rango, 2,7-25,0) 	Pembro +(T (semanal)+ C x4 → AC/EC x4) → CIR→ Pembro x 9 o PD o Tox. Pbo+(T (semanal)+ Cx4 → AC/EC x4) → CIR→ Pembro x 9 o PD o Tox.	<ul style="list-style-type: none"> • pCR (ypT0/ypTis ypN0) Pembro. vs. Pbo: PD-L1+ : 68,9 % vs. 54,9 % PD-L1-: 45,3 % vs.30,3 % • EFS Pembro vs. Pbo HR 0,63 (95 % CI, 0,43-0,93)

Pembro: Pembrolizumab 200mg/3 semanas; Pbo: Placebo; T: taxol; C: carboplatino, podía ser (AUC 5)/ 3semanas o AUC 1.5 semanal; AC/EC: doxorubicina y ciclofosfamida o epirubicina y ciclofosfamida; PD: progresión; Tox: toxicidad; EFS: supervivencia libre de eventos

- En base a los buenos resultados del estudio IMpassion130 (302, 303), en el que de las 369 pacientes con PDL1 +, un 20% no tenían metástasis y la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel demostró una pCR del 58% vs 41% en el grupo de placebo + quimioterapia, lo que supone un incremento estadísticamente significativo del 17%. El beneficio de atezolizumab fue mayor en aquellos pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$. Sin embargo, todas obtuvieron mayor pCR independientemente del estado de PD-L1. Estos datos están en línea con los resultados de KEYNOTE-522 y sugieren que, a diferencia del TNBC metastásico, la positividad de PD-L1 no es requerida como biomarcador predictivo en la enfermedad en etapa temprana, sino que describe un fenómeno de inmunogenicidad que da como resultado una mejora general de la actividad del tratamiento.
- En SABCS 2020 se presentaron los datos de calidad de vida del IMPassion130, en el que se demostró que la adición de atezolizumab a la quimioterapia neoadyuvante no se asoció con un efecto perjudicial sobre la calidad de vida. Sin embargo, la intensidad de los efectos secundarios inducidos por el tratamiento no aumentaron con cada ciclo de terapia neoadyuvante en ambos brazos(304).
- En conclusión, tanto atezolizumab como pembrolizumab aumentan las tasas de pCR cuando se agregan a la quimioterapia secuencial basada en taxanos / antraciclinas. Mientras tanto, si se confirma un beneficio con respecto a los resultados a largo plazo, se espera que la inmunoterapia se convierta en un componente estándar de la terapia neoadyuvante para los TNBC de alto riesgo.
- Pacientes con mutaciones BRCA
 - La presencia de mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 se presenta en un 15 % de pacientes triple negativas .
 - Los genes BRCA son reguladores críticos de la maquinaria de reparación del ADN, la pérdida la función de BRCA puede hacer que estos tumores sean particularmente sensibles a agentes nocivos en el ADN, incluidas las sales de platino (305).
 - En el metaanálisis de los estudios con platino neoadyuvante (297) los resultados en el subgrupo de enfermas con mutaciones BRCA mostraron tasas globales más elevadas de pCR pero sin efecto adicional de añadir carboplatino (54,3 vs. 58 %, p: 0,0711); sin embargo esta población representó solo el 4,55 % del total (96/ 2.109).

- Mientras que las guías avalan el uso de la quimioterapia basada en platino como la opción preferida en pacientes con CMTN metastásico asociado a BRCA expuestos a antraciclinas y taxanos previamente (306), en el contexto neoadyuvante, varios estudios han demostrado que la monoterapia con un derivado del platino es una opción muy activa en este subgrupo de pacientes especialmente si son triple negativos. Sin embargo, repasamos a continuación los estudios más importantes.
- En SABCs 2019 se presentó la actualización del estudio fase II TBCR031 (INFORM) (307). En 118 pacientes portadoras de mutación en BRCA1 (69%)/BRCA2 (30%)/el 2% tenían ambas mutaciones. Los tumores bien TN (70%) o RH positivos (30%) HER2 negativo se aleatorizaron a recibir CDDP (cisplatino) neoadyuvante vs. AC (doxorrubicina y ciclofosfamida). El 45% tenía afectación ganglionar al inicio del estudio. En la Tabla 53 se muestran los resultados. La tasa de pCR fue del 18% con CDDP y del 26% con AC, HR 0,70 (IC 90%, 0,39 a 1,2). El riesgo de RCB 0 o 1 (RCB 0/1) fue del 33% con CDDP y del 46% con AC (HR 0,73; IC del 90%, 0,50 a 1,1). Ambos regímenes fueron generalmente bien tolerados sin toxicidades inesperadas. Demuestra que la pCR o RCB 0/1 no es significativamente mayor con CDDP que con AC en portadoras BRCA con cáncer de mama HER2 negativo en estadio I-III para CMTN y ER + / enfermedad negativa para HER2 (Tabla 51). La actividad de CDDP fue notablemente menor en portadores de BRCA con cáncer de mama con receptores de hormonas positivos, aunque el tamaño de la muestra fue pequeño.

Tabla 53. Estudio TBCR031(307): cisplatino vs. antraciclinas neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
TBCR031 (INFORM trial)(307)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase II • gBRCA1 y/o 2m • T1-3 N0-3 • T1 ≥ 1,5 cm o N+ • 118pac. • TN/Luminal 	60 pac.: CDDP 75 mg/m ² /21d x 4 58 pac.: AC (doxorrubicina 60 mg/m ² ; ciclofosfamida 600 mg/m ² cada 2-3 semanas x 4)	<ul style="list-style-type: none"> • pCR (ypT0/ypTis ypN0) CDDP vs. AC: 18% vs. 26% RR 0.70 (IC 90%, 0,39- 1,2) TN: 23% vs. 29% RH+: 6%vs.21% • RCB 0/1 CDDP vs. AC: 33%vs.46% RR 0.73 (0,50-1,1)

gBRCAm: mutación germinal en gen BRCA; TN: triple negativo; CDDP: cisplatino; AC: doxorrubicina, ciclofosfamida;

- En las Tabla 54 - Tabla 56 se muestran otros estudios neoadyuvantes en esta población y llegamos a la conclusión de que la monoterapia con cisplatino no es superior al esquema AC (290, 308, 309).

Tabla 54. Estudio GeparSixto (290) cisplatino vs. antraciclinas neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
GeparSixto (290)	<ul style="list-style-type: none"> • 50 pac. gmBRCA1 y/o 2 • TN 	25 pac.: P(semanal) + AL(semanal) + B (solo si TN) 25 pac.: P(semanal) + AL(semanal)+ B (solo si TN) + C	<ul style="list-style-type: none"> • pCR 65,4% vs. 66,7%

AL= adriamicina liposomal; B= bevacizumab; C= carboplatino AUC 1.5 [2 para los primeros 329 pacientes] una vez a la semana) días 1,8 cada 21 días; P=paclitaxel.

Tabla 55. Estudio Brightness (308) cisplatino y veliparib neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
Brightness(308)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase III • 92 pac. gmBRCA1 y/o 2 • TN 	22 pac.:P – AC 24 pac.:P+CBDCA-AC 46 pac.:P+CBDCA+V- AC	pCR 41% 50% 57%

P: paclitaxel (80 mg/m² semanal x 12); CBDCA: carboplatino (AUC 6/3 semanas x 4); V: veliparib 50 mg oral/12 h.

Tabla 56. Estudio NEOTALA (309) talazoparib neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
NEOTALA(309)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 pac. gmBRCA1 y/o 2 • 15 TN/5 Luminal 	Talazoparib x 6 meses	pCR 53%

- **En conclusión: a diferencia de pacientes no portadoras, en gBRCAm los estudios no sugieren el beneficio de añadir carboplatino +/- veliparib (inhibidor de PARP), la combinación de paclitaxel y/o secuencia antraciclinas.**

1. **Tras el tratamiento sistémico:** seguir las mismas pautas dadas de tratamiento local.
2. En caso de ypT1–4N0 y/o pN≥1 se recomienda administrar capecitabina (6-8 ciclos) (282). En este sentido debemos recordar el metaanálisis presentado en SABCS 2019 (310) del impacto de la capecitabina. De las más de 15.000 mujeres tratadas con este fármaco, su uso no se asoció con una mejora significativa en la DF. Sin embargo, el análisis por subtipos mostró que solo las pacientes con CMTN obtenían beneficios en supervivencia, particularmente cuando se agregó capecitabina al tratamiento sistémico. Cuando se agregó capecitabina al tratamiento sistémico, esta ventaja de supervivencia mejoró a 22% (HR: 0,778).
3. Las sales de platino no se aconsejan en caso de no pCR según los resultados el estudio ECOG-ACRIN EA1131 presentados en ASCO 2021(311).

4. Como se ha mencionado previamente y en el capítulo sobre tratamiento adyuvante, en cáncer de mama triple negativo con mutación BRCA, en aquellas portadoras de BRCA1 o 2 con alto riesgo de recaída, el uso de olaparib se asoció a mejorías en la supervivencia libre de enfermedad invasiva o a distancia que placebo(198).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

- Recordemos que la baja expresión de los RH, HER2 IHC 3+, un valor alto de Ki-67, así como un número elevado de copias de HER2 se asocian significativamente con una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante que incluya antiHER2.
- Todos los estudios en los que se administra trastuzumab neoadyuvante han mostrado una tasa de pRC del 18 % al 65 % (Tabla 57 - Tabla 63).
- El orden en el que se administren las antraciclinas y trastuzumab + taxanos no tiene impacto en la pRC (312).
- Diferentes estudios han evaluado el papel del pertuzumab y el trastuzumab en el TNA:
 - Estudio NeoSphere (31): la pRC de las pacientes RH negativo HER2+ fue mayor tras la adición de biterapia anti-HER2 y quimioterapia que para aquellas RH+ HER2+.
 - Estudio TRYPHAENA (313): valoraba, además de la tasa de pRC, la toxicidad cardíaca de concomitar dos fármacos anti-HER2 con antraciclinas. No hubo diferencias en cuanto a seguridad cardíaca.
 - Estudio [BERENICE \(314\)](#), valoró el uso del paclitaxel en lugar del docetaxel concomitante a trastuzumab y pertuzumab. Las tasas de pRC fueron 61,8 % y 60,7 % en las cohortes con paclitaxel y docetaxel respectivamente sin hallar diferencias significativas. El mayor porcentaje de pRC fue en los tumores HER2-enrich por PAM50 (75,0 % and 73,7 %, respectivamente) (315).
 - El estudio PERUSE (316), el estudio GeparSepto (286) (cohorte HER2+) y un fase II (317) demuestran que el paclitaxel también podría ser utilizado en vez del docetaxel para combinar con el doble bloqueo trastuzumab-pertuzumab.
 - El estudio KRISTINE (318) ha demostrado que asociar pertuzumab con TDM1 no fue mejor en cuanto a tasas de respuesta que un tratamiento convencional de quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab. Además, con un seguimiento medio de 37 meses, la supervivencia libre de evento fue mayor con TDM-1 + P (HR 2,61 [IC del 95%: 1,36 a 4,98]) con más eventos de progresión locorregional antes de la cirugía (15 [6,7%] frente a 0) en el brazo de TDM1(319).
- En julio de 2015, la EMA aprobó el uso del pertuzumab neoadyuvante para tumores >2cm o con N+, quedando pendiente de los resultados del [estudio APHINITY \(320\)](#). Recientemente se han actualizado los datos mostrando un beneficio en pacientes con afectación ganglionar.
- Con los datos obtenidos de pacientes tratados en la práctica clínica (321), ha sido posible verificar que la adición de pertuzumab a trastuzumab neoadyuvante junto con quimioterapia aumenta sustancialmente la tasa de pCR, especialmente en aquellos que por PAM50 son tumores HER2 enrich o luminales (322).

Los esquemas sin antraciclinas han demostrado similar tasa de pCR, con mejor perfil de toxicidad.

- El estudio (TRAIN-2), un fase III que comparaba QT con o sin antraciclinas con el doble bloqueo anti-HER2 (FEC x 3 seguido de paclitaxel + Carboplatino x 6 ciclos o paclitaxel/Carboplatino x 9 ciclos), ambos grupos con trastuzumab y pertuzumab no demostró diferencias estadísticamente significativas en pCR ($p = 0,95$) entre los grupos con y sin antraciclinas. La toxicidad grado III fue similar en ambos grupos, con mayor tasa de neutropenia febril en el grupo de antraciclinas (10% vs 1%; $p = 0,0001$)(323). Con una mediana de seguimiento de 48,8 meses, tampoco hay diferencias en SLE y SG, pero sí una disminución más frecuente de la FEVI con las antraciclinas (7,7% vs 3,2%; $p = 0.04$) (324)

En 2020, en ESMO y ASCO se presentaron resultados de varios estudios sobre estrategias de reducción de la quimioterapia:

- El ensayo PHERGain investigó el tratamiento adaptado a la respuesta metabólica tras el doble bloqueo anti-HER2(325). En total, 376 pacientes fueron aleatorizadas al tratamiento estándar (6 ciclos de docetaxel, carboplatino y trastuzumab / pertuzumab (TCHP)) o a un brazo experimental de TP sin QT. Al inicio y después de 2 ciclos, se realizó una PET-TC. En los respondedores metabólicos (reducción de $\geq 40\%$ del SUV) del brazo experimental, se continuó la inmunoterapia durante otros 6 ciclos seguidos de cirugía, mientras que a los no respondedores se les administró 6 ciclos de TCHP. Los criterios de valoración coprimarios fueron la pCR en pacientes respondedores a la PET y la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) a los 3 años en el brazo experimental. En este mismo brazo, el 79,6% de los pacientes fueron considerados como respondedores de PET y, en este subgrupo, se obtuvo una tasa de pCR del 37,9% (95% CI 31,6-44,5) rechazando la hipótesis nula de que la tasa de pCR sin QT fuese $\leq 20\%$. Cabe destacar que la tasa de pCR fue numéricamente más alta en pacientes con tumores que sobreexpresan HER2 3+, frente a los 2 + / ISH positivo (40,8% frente a 25,6%). Además, está entre las tasas de pCR sin QT más altas reportadas hasta la actualidad en HER2-positivo. Mientras este enfoque de desescalada es muy atractivo debido a la reducción de efectos secundarios, se debe esperar a los resultados de iDFS antes de incorporarlo en la práctica clínica
- El ensayo ADAPT-TP fue un estudio de fase II que comparó 12 semanas de T-DM1 neoadyuvante vs T-DM1 con terapia endocrina (ET) vs trastuzumab más ET, todo ello en 375 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano HER2 luminal positivo. Los resultados primarios ya se publicaron, logrando pCR el 41,0% de los pacientes en el grupo T-DM1, el 41,5% de los pacientes que recibieron T-DM1 y ET, y el 15,1% con trastuzumab y ET(326). En ESMO 2020, se presentaron datos sobre los resultados a largo plazo(326) y como era de esperar, la pCR se tradujo en una mejora de la SLE a los 5 años (92,7% frente a 82,7%; $p = 0,014$), mientras que debido al tamaño y diseño del estudio, no se observó una diferencia significativa de SLE entre los tres brazos de tratamiento. De 117 pacientes con pCR, 76 recibieron QT postoperatoria y 41 no la recibieron, no observando diferencias en la SLE a los 5 años entre estos grupos. Aunque se requiere de mayor confirmación, estos datos sugieren que, en pacientes con alta sensibilidad al tratamiento dirigido por HER2, puede ser posible suspender la quimioterapia sin comprometer el resultado a largo plazo.

Tabla 57. Estudio de Buzdar et al con TNA en pacientes HER2+ (327, 328).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
Buzdar et al (327, 328)	42	P→FEC vs. P+TR→FEC+TR	26,3 % (sin TR) vs. 65,2 % (con TR)	SLE 3 a: 100 % (con TR) vs. 85,3 % (sin TR)

FEC: 5-FU, epirrubicina, ciclofosfamida; P=paclitaxel trisemanal; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

Los datos de SG y SLE se realizaron tras la inclusión de 22 pacientes más en el grupo de trastuzumab y quimioterapia, pues el brazo sin trastuzumab se cerró (327).

Tabla 58. Estudio NOAH con TNA en pacientes HER2+ (329).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
NOAH (329)	235	<u>Brazo A:</u> AP→P + CMF + TR <u>Brazo B:</u> misma QT pero sin TR	pRC (en tejido mamario): 43 % (con TR) vs. 22 % (sin TR)	SLE 3 a: 71 % (con TR) vs. 56 % (sin TR)

AP: adriamicina, paclitaxel; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; D=docetaxel; NA: no aportado; P=paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

Tabla 59. Estudio GeparQuattro con TNA en pacientes HER2+ (330).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
GeparQuattro (330)	445	<u>Brazo A:</u> EC × 4–D x 4 + TR <u>Brazo B:</u> EC x 4 - D x 4 + CAP + TR o EC x 4 – D x 4 + TR y CAP x 4 + TR	31,7 % con TR	NA

CAP=capecitabina; EC: epirrubicina, ciclofosfamida; NA: no aportado; P=paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

Tabla 60. Estudio NeoSphere con TNA en pacientes HER2+ (31).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
NeoSphere (31)	417	<u>Brazo A:</u> TR+D x 4 <u>Brazo B:</u> PE+TR+D x 4 <u>Brazo C:</u> PE+TR <u>Brazo D:</u> PE+D	<u>Brazo A:</u> 29 % <u>Brazo B:</u> 45.8 % <u>Brazo C:</u> 16.8 % <u>Brazo D:</u> 24 %	NA

D=docetaxel; FEC: 5-FU, epirrubicina, ciclofosfamida; NA: no aportado; PE=pertuzumab; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

Tabla 61. Estudio Tryphaena con TNA en pacientes HER2+ (313).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
Tryphaena (313)	225	<u>Brazo A:</u> FEC + TR + PE ×3 → D + TR + PE ×3 <u>Brazo B:</u> FEC ×3 → D + TR + PE ×3 <u>Brazo C:</u> TCH+PE ×6	<u>Brazo A:</u> 61,6 % <u>Brazo B:</u> 57,3 % <u>Brazo C:</u> 66,2 %	NA

D=docetaxel; NA: no aportado; PE=pertuzumab; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TCH=docetaxel, carboplatino, trastuzumab; TR= trastuzumab.

Tabla 62. Estudio WSG-ADAPT HER2+/RH+ con TNA en pacientes HER2+ (274, 275).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
WSG-ADAPT HER2+/ RH+ (274, 275)	48	<u>Grupo A:</u> T-DM1	<u>Grupo A:</u> 41 %	NA
	51	<u>Grupo B:</u> T-DM1+HT	<u>Grupo B:</u> 41,5 %	
	18	<u>Grupo C:</u> TR+HT	<u>Grupo C:</u> 15,1 %	

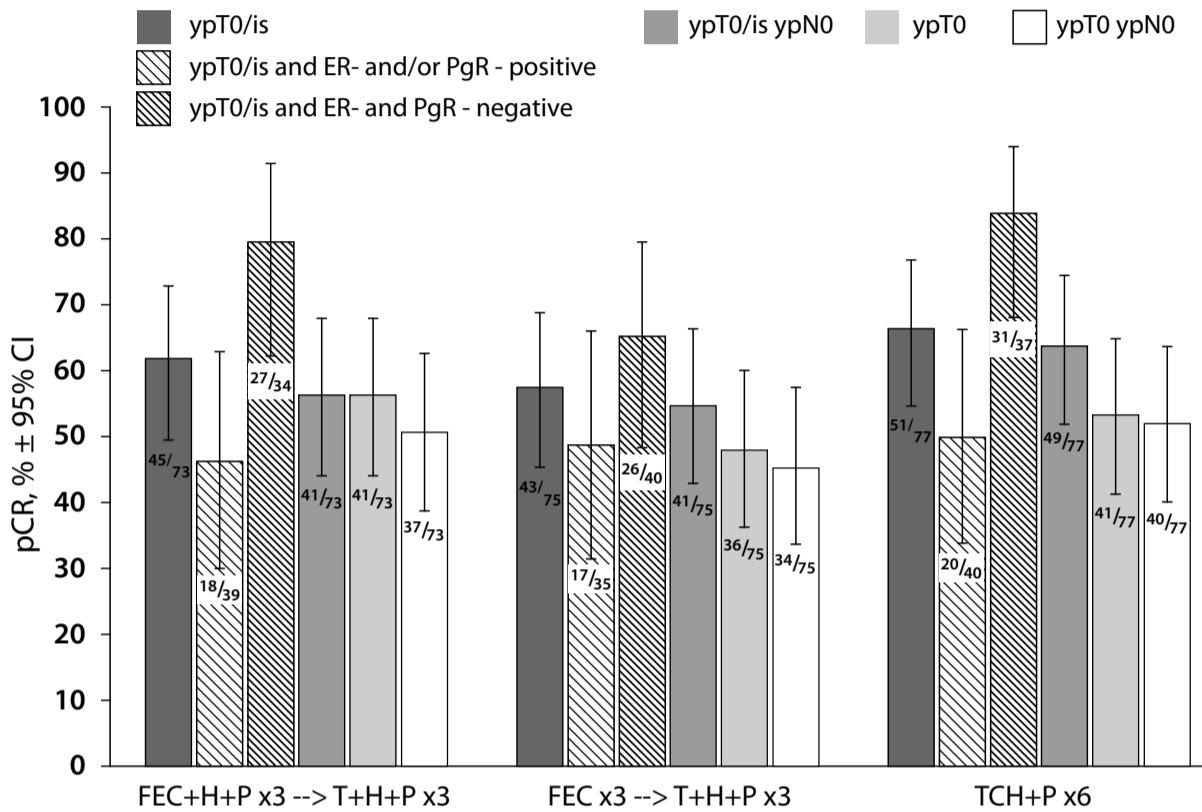
HT: hormonoterapia; NA: no aportado; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab; T-DM1: trastuzumab emtansina.

Tabla 63. Estudio KRISTINE con TNA en pacientes HER2+ (2318).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
KRISTINE (CCCC)	444	TCHP vs. P+T-DM1	55.7 % vs. 44,4 % (p= 0,016)	NA

En la mayoría de los estudios se objetiva una mayor tasa de pRc en los tumores RH- HER2+ tras la administración de la terapia anti-HER2 (Figura 10).

Figura 10. pCR según el estatus hormonal en el estudio TRYPHANEA. Basada en Schneeweiss A. et al. (313).



Con el objetivo de desescalar el tratamiento neoadyuvante se presentaron los datos del estudio WSG-ADAPT (Figura 11) en la población RH+ HER2+ (Figura 12) (274, 275).

Figura 11. Diseño del estudio WSG-ADAPT (West German Study Group- Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy Trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer). Basada en Harbeck N. et al, Hofmann D. et al. (274, 275).

Umbrella trial, n~5,000

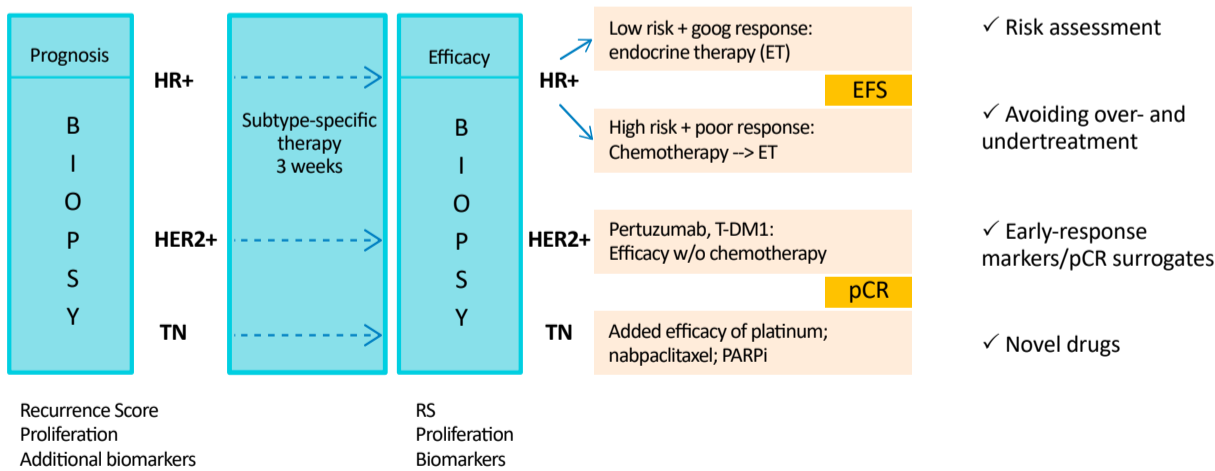
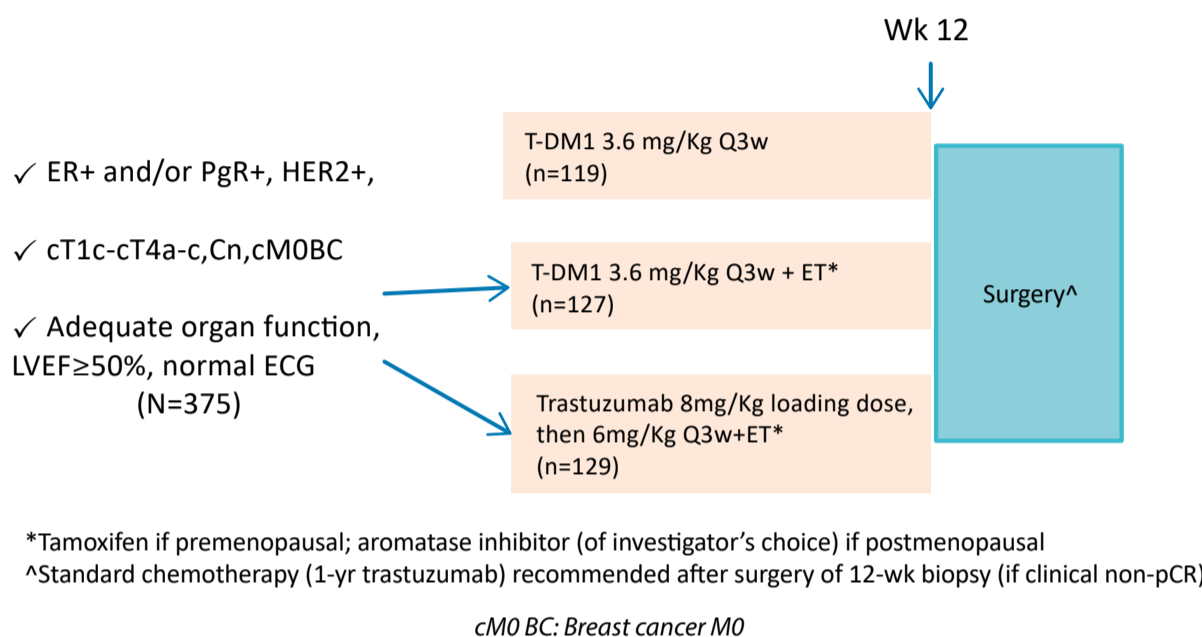


Figura 12. Diseño del estudio WSG-ADAPT (*West German Study Group- Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy Trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer*) en la población RH+/HER2+ Basada en Harbeck N. et al, Hofmann D. et al. (274, 275).



El estudio **WSG-ADAPT** muestra que, tras 12 semanas de tratamiento con T-DM1:

- Se incrementan las tasas de respuesta frente a trastuzumab + terapia endocrina: 41 % vs. 15 %, respectivamente. ($p < 0,001$)
- La adición del tratamiento hormonal a T-DM1 no incrementó la tasa de respuesta.

Los resultados finales de este estudio en la población RH- y HER2+ fueron presentados en ASCO 2016 (331, 332):

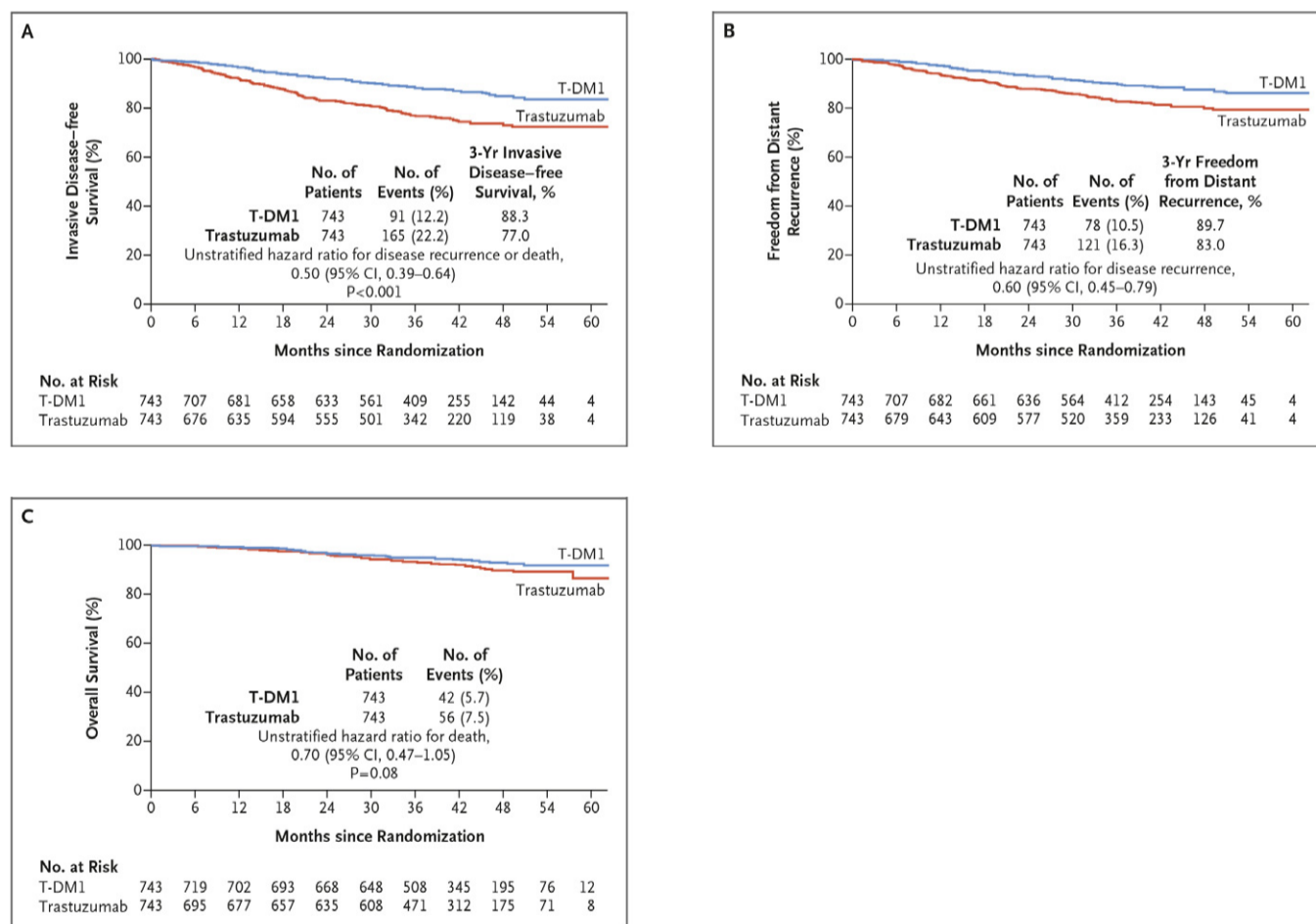
- La tasa de pRC es considerable (89,2 %) con trastuzumab + pertuzumab + paclitaxel semanal, y claramente más alta que con pertuzumab + trastuzumab (todo: 36,3 %; respondedores: 38,5 %). La respuesta temprana a las tres semanas parece estar correlacionada positivamente con la pRC.
- **En conclusión: para el TNA en pacientes HER2+ se administrará trastuzumab y pertuzumab concomitantes con taxano.**
- **Tras el tratamiento sistémico:**
 - En caso de no conseguir una pRC, presentar enfermedad residual en mama y/o axila, el uso de T-DM1 adyuvante x 14 ciclos (333) (Tabla 64) demostró una disminución del riesgo del 50% de recurrencia por cáncer de mama invasivo o muerte (Figura 13). Una de las cosas más interesantes del estudio es que el beneficio fue tanto para los casos en los que quedaba poca (<1cm) como mucha enfermedad residual y tanto si hubiera o no recibido pertuzumab neoadyuvante.

Tabla 64. Estudio KATHERINE (333): T-DM1 adyuvante en tumores HER2+ con enfermedad residual tras TNA.

Estudio	Muestra	TNA previo recibido n(%)	Esquema
KATHERINE (333)	1486 pac. (743 en cada grupo)	T 596 (80,2)	T-DM1 x 14 vs. T x 14
	≥yT1 y/o ≥yN1	T+P139 (18,7)	
	Seguimiento	T+ otroantiHER2 8 (1,1)	
	T-DM1: 41,4 meses (rango, 0,1 a 62,7)	T 600 (80,8)	
	T: 40,9 meses (rango, 0,1 a 62,6)	T+P 133 (17,9)	
		T+ otroantiHER2 10(1,3)	

T-DM1: 3.6 mg/Kg/3 semanas; T: Trastuzumab 6 mg/ Kg/3 semanas; P: Pertuzumab

Figura 13. Beneficio de T-DM1 en caso de enfermedad residual. Basado en von Minckwitz et al. (333).



- En caso de no conseguir una pRC y presentar toxicidad con T-DM1 las guías recomiendan completar el año de tratamiento con trastuzumab ± pertuzumab (218).
- En caso de conseguir una pRC, completaremos el tratamiento con trastuzumab ± pertuzumab.
- En caso de tumores hormonosensibles seguir las mismas pautas dadas de **tratamiento hormonal** así como la indicación de radioterapia (218).

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1123-32.
2. Canadian Task Force on Preventive Health C, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011;183(17):1991-2001.
3. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001877.
4. Force USPST. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):716-26, W-236.
5. Independent UKPoBCS. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-86.
6. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1203-10.
7. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology.* 2013;266(1):104-13.
8. Dang PA, Freer PE, Humphrey KL, Halpern EF, Rafferty EA. Addition of tomosynthesis to conventional digital mammography: effect on image interpretation time of screening examinations. *Radiology.* 2014;270(1):49-56.
9. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004;351(5):427-37.
10. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2016;27(suppl 5):v103-v10.
11. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-96.
12. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2016.
14. ASCO Perspective on Mammography Screening for Breast Cancer February 13, 2014. Available at: <https://www.asco.org/advocacy-policy/asco-in-action/asco-perspective-mammography-screening-breast-cancer>. Last accessed: Mar 2017.
15. Villaume K, Blanc M, Gouysse G, Walter T, Couderc C, Nejjari M, et al. VEGF secretion by neuroendocrine tumor cells is inhibited by octreotide and by inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Neuroendocrinology.* 2010;91(3):268-78.
16. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013 [Available from: www.acr.org].
17. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-316.
18. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.
19. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
20. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
21. Qureshi A, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and it's impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2010;60(5):350-3.
22. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
23. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1897-906.
24. Polley MY, Leung SC, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JM, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(6):778-86.

25. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, 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):559-69.
26. Colomer R, Aranda-Lopez I, Albanell J, Garcia-Caballero T, Ciruelos E, Lopez-Garcia MA, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(7):815-26.
27. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2019;30(8):1194-220.
28. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
29. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1168-76.
30. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, Gonzalez-Farre X, Margeli M, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):939-45.
31. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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(1):25-32.
32. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(24):6100-10.
33. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(6):410-25.
34. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
35. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21.
36. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):476-88.
37. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1956-64.
38. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):1816-37.
39. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andretta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(2):263-6.
40. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
41. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):943-51.
42. Walker LC, Fredericksen ZS, Wang X, Tarrell R, Pankratz VS, Lindor NM, et al. Evidence for SMAD3 as a modifier of breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(6):R102.
43. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(14):1094-8.
44. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8469-76.
45. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3091-9.
46. Llorca G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teule A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):956-61.
47. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(8):1197-207.
48. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2014;143(3):579-86.

49. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
50. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80-7.
51. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-75.
52. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.
53. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2014;27(1):43-53.
54. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297-305.
55. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
56. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.
57. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernández D, de Santiago García FJ, Sánchez Méndez JI. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*. 2016;29(3):120-4.
58. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694-702.
59. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Academic radiology*. 2009;16(5):551-63.
60. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):549-55.
61. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
62. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
63. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-64.
64. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 2000;355(9217):1757-70.
65. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am*. 2000;6(1):28-33.
66. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1502-6.
67. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3219-32.
68. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):553-64.
69. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Practical radiation oncology*. 2016;6(5):287-95.

70. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3241-9.
71. Ebctcg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
72. van de Water W, Bastiaannet E, Scholten AN, Kiderlen M, de Craen AJ, Westendorp RG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):786-94.
73. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, investigators PI. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266-73.
74. NSABP Foundation Inc. A Randomized Phase III Clinical Trial Evaluating Post-Mastectomy Chestwall and Regional Nodal XRT and Post-Lumpectomy Regional Nodal XRT in Patients With Positive Axillary Nodes Before Neoadjuvant Chemotherapy Who Convert to Pathologically Negative Axillary Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2017 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975>.
75. Alliance for Clinical Trials in Oncology. A Randomized Phase III Trial Comparing Axillary Lymph Node Dissection to Axillary Radiation in Breast Cancer Patients (cT1-3 N1) Who Have Positive Sentinel Lymph Node Disease After Neoadjuvant Chemotherapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2017 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
76. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):412-9.
77. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56.
78. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*. 2018;8(3):145-52.
79. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086-94.
80. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast cancer research and treatment*. 2017;162(3):409-17.
81. Zhou ZR, Mei X, Chen XX, Yang ZZ, Hou J, Zhang L, et al. Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surgical oncology*. 2015;24(3):200-11.
82. Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):42-9.
83. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. *Breast carcinoma. Risk and detection*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1989.
84. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-88.
85. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652-62.
86. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381-91.
87. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9922):1041-8.
88. Pieri A, Harvey J, Bundred N. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: Can the evidence guide practice? *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):546-53.
89. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *American journal of surgery*. 2003;186(4):337-43.
90. Bartlett JM, Nofech-Moses S, Rakovitch E. Ductal carcinoma in situ of the breast: can biomarkers improve current management? *Clinical chemistry*. 2014;60(1):60-7.

91. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *Journal of Cancer*. 2011;2:232-61.
92. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):627-37.
93. Molinaro AM, Sison JD, Ljung BM, Tlsty TD, Kerlikowske K. Risk prediction for local versus regional/metastatic tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis treated by lumpectomy. *Breast cancer research and treatment*. 2016;157(2):351-61.
94. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1160-5.
95. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(10):701-10.
96. Rutter CE, Park HS, Killelea BK, Evans SB. Growing Use of Mastectomy for Ductal Carcinoma-In Situ of the Breast Among Young Women in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2378-86.
97. Ashfaq A, McGhan LJ, Pockaj BA, Gray RJ, Bagaria SP, McLaughlin SA, et al. Impact of breast reconstruction on the decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2934-40.
98. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedalscience*. 2015;9:518.
99. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, Crow JR, Yi M, Mittendorf EA, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4270-9.
100. King MT, Link EK, Whelan TJ, Olivotto IA, Kunkler I, Westenberg AH, et al. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):685-98.
101. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2155-64.
102. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010;2010(41):162-77.
103. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5319-24.
104. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938-44.
105. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):709-15.
106. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3574-82.
107. Lebeau A, Kühn T. Updates in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(1):49-58.
108. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiation oncology*. 2007;2:28.
109. Group EBCC, Group ER, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3381-7.
110. Bremer T, Whitworth PW, Patel R, Savala J, Barry T, Lyle S, et al. A Biological Signature for Breast Ductal Carcinoma In Situ to Predict Radiotherapy Benefit and Assess Recurrence Risk. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(23):5895-901.
111. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73.
112. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9169):1993-2000.
113. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB. Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA500. Presented May 30, 2015.

114. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
115. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2701-12.
116. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer*. 2014;110(2):535-45.
117. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):67-75.
118. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(4):283-90.
119. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9):727-37.
120. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol*. 2019;37(19):1629-37.
121. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer prevention research*. 2010;3(6):696-706.
122. Narod SA. Tamoxifen Chemoprevention--End of the Road? *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1033-4.
123. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2942-62.
124. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-16.
125. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.
126. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(3):647-54.
127. Sormani MP. Modeling the distribution of new MRI cortical lesions in multiple sclerosis longitudinal studies by Sormani MP, Calabrese M, Signori A, Giorgio A, Gallo P, De Stefano N [PLoS One 2011;6(10):e26712. Epub 2011 October 20]. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(3):108.
128. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
129. Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radosevic-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;95(1):88-104.
130. Fei F, Messina C, Slaets L, Chakiba C, Cameron D, Bogaerts J, et al. Tumour size is the only predictive factor of distant recurrence after pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancers: a sub-study of EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(3):301-9.
131. Zhao Y, Dong X, Li R, Ma X, Song J, Li Y, et al. Evaluation of the pathological response and prognosis following neoadjuvant chemotherapy in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1511-21.
132. Sparano JA, Gray RJ, Makower DE, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-14.
133. Geisler J, Smith I, Miller W. Presurgical (neoadjuvant) endocrine therapy is a useful model to predict response and outcome to endocrine treatment in breast cancer patients. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2012;131(3-5):93-100.
134. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(12):3069-74.
135. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Abstract S1-11: Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer research* 2012. p. S1-11-S1-.

136. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371(9606):29-40.
137. Opdam M, van der Noort V, Kleijn M, Glas A, Mandjes I, Kruger D, et al. Avoid systemic overtreatment of postmenopausal breast cancer patients with ultralow MammaPrint result. *ESMO Virtual Congress 2020*2020.
138. Michalides R, van Tinteren H, Balkenende A, Vermorken JB, Benraadt J, Huldij J, et al. Cyclin A is a prognostic indicator in early stage breast cancer with and without tamoxifen treatment. *Br J Cancer*. 2002;86(3):402-8.
139. Lopes Cardozo J, Drukker C, Schmidt M, van 't Veer L, Glas A, Witteveen A, et al. Outcome of patients with an ultralow risk 70-gene signature in the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):500-.
140. Cardoso F, van 't Veer L, Poncet C, Lopes Cardozo J, Delalogue S, Pierga J-Y, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):506-.
141. Cardoso F. MINDACT (EORTC 10041/BIG3-04): Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Group News*. 2020.
142. Postmenopausal Women with HR+/HER2- Early Breast Cancer, 1-3 Positive Nodes, and a Low Risk of Recurrence Can Safely Forego Chemotherapy. *The oncologist*. 2021;26 Suppl 2:S11-S2.
143. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
144. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
145. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
146. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
147. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
148. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(2):e88238.
149. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69.
150. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Wong J, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR(+) Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2021;27(1):311-9.
151. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(2):355-61.
152. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. 'Nolvadex' Adjuvant Trial Organisation. *Br J Cancer*. 1988;57(6):608-11.
153. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
154. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
155. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-18.
156. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
157. Breast International Group 1-98 Collaborative G, Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-57.
158. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9762):321-31.

159. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(12):991-6.
160. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1793-802.
161. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1262-71.
162. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(24):1845-53.
163. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1965-71.
164. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
165. Davis C, Pan H, Godwin J, Gray R, Peto R. 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease. Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis. *San Antonio Breast Cancer Conference: S1-2.* 2012.
166. Gray R, Rea D, Handley K, Bowden S, Perry P, Earl H, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5).
167. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2772-9.
168. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-44.
169. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2015;26(8):1533-46.
170. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.
171. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016.
172. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):44-53.
173. Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1311-8.
174. Hart CD, Sanna G, Siclari O, Biganzoli L, Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S136-42.
175. Gandhi S, Fletcher GG, Eisen A, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al. Adjuvant chemotherapy for early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol.* 2015;22(Suppl 1):S82-94.
176. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
177. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006;295(14):1658-67.
178. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2142-50.
179. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, 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(8):1177-83.

180. Kim HA, Seong MK, Kim EK, Kang E, Park S, Hur MH, et al. Evaluation of the Survival Benefit of Different Chemotherapy Regimens in Patients with T1-2N0 Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2015;18(3):271-8.
181. Lim S, Park SH, Park HK, Hur MH, Oh SJ, Suh YJ. Prognostic Role of Adjuvant Chemotherapy in Node-Negative (N0), Triple-Negative (TN), Medullary Breast Cancer (MBC) in the Korean Population. *PloS one*. 2015;10(11):e0140208.
182. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast cancer research and treatment*. 2015;151(2):251-9.
183. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3197-204.
184. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Jr., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3366-73.
185. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
186. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.
187. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4491-7.
188. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
189. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52.
190. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5685-92.
191. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6129-34.
192. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clinical breast cancer*. 2021;21(1):80-91 e7.
193. Tanaka K, Kawaguchi H, Nakamura Y, Taguchi K, Nishiyama K, Ohno S. Effect of HER2 status on risk of recurrence in women with small, node-negative breast tumours. *Br J Surg*. 2011;98(11):1561-5.
194. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-6.
195. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures. *PloS one*. 2014;9(1):e83646.
196. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(1):17-23.
197. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-41.
198. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405.
199. Kramar A, Bachelot T, Madrange N, Pierga JY, Kerbrat P, Espié M, et al. Trastuzumab duration effects within patient prognostic subgroups in the PHARE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1563-70.
200. Pivot X, Romieu G, Bonnefori H. PHARE trial results comparing 6 to 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA5. Presented October 1, 2012.
201. Gelber R, Goldhirsch A, Piccart M. HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA6. Presented October 1, 2012.

202. Gonzalez-Angulo AM, Parinyanitikul N, Lei X, Mittendorf EA, Zhang H, Valero V, et al. Effect of adjuvant trastuzumab among patients treated with anti-HER2-based neoadjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2015;112(4):630-5.
203. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Ten-year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. Presented at the 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015; Abstract S5-04.
204. Cortes J, Ciruelos E, Perez-Garcia J, Albanell J, Garcia-Estevez L, Ruiz-Borrego M, et al. Contextualizing pertuzumab approval in the treatment of HER2-positive breast cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2020;83:101944.
205. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2020;80(4):Suppl.
206. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(2):320-5.
207. Pivot X, Gligorov J, Muller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(10):1979-87.
208. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
209. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1231-8.
210. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
211. von Minckwitz G. Preoperative therapy: what, when and for whom? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19 Suppl 5:v113-6.
212. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39.
213. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1747-9.
214. De Mattos-Arruda L, Shen R, Reis-Filho JS, Cortés J. Translating neoadjuvant therapy into survival benefits: one size does not fit all. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):566-79.
215. Mueller V. Prospective monitoring of circulating tumor cells in breast cancer patients treated with primary systemic therapy—A translational project of the German Breast Group study GeparQuattro. *ASCO 2007*. Abs 21085: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.21085.
216. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
217. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):645-52.
218. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2020;18(4):452-78.
219. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
220. Amezttoy K, Baslam M, Sanchez-Lopez AM, Munoz FJ, Bahaji A, Almagro G, et al. Plant responses to fungal volatiles involve global posttranslational thiol redox proteome changes that affect photosynthesis. *Plant, cell & environment*. 2019;42(9):2627-44.
221. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *American journal of surgery*. 1998;176(6):502-9.
222. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320-7.

223. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
224. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 2021;397(10286):1750-69.
225. Asano Y. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC cancer.* 2017;17:888
226. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40-50.
227. Korn EL, Sachs MC, McShane LM. Statistical controversies in clinical research: assessing pathologic complete response as a trial-level surrogate end point for early-stage breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2016;27(1):10-5.
228. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-804.
229. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. 2014.
230. Abdel-Fatah TM, Ball G, Lee AH, Pinder S, MacMilan RD, Cornford E, et al. Nottingham Clinico-Pathological Response Index (NPRI) after neoadjuvant chemotherapy (Neo-ACT) accurately predicts clinical outcome in locally advanced breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2015;21(5):1052-62.
231. Jebbink M, van Werkhoven E, Mandjes IA, Wesseling J, Lips EH, Vrancken Peeters MJ, et al. The prognostic value of the neoadjuvant response index in triple-negative breast cancer: validation and comparison with pathological complete response as outcome measure. *Breast cancer research and treatment.* 2015;153(1):145-52.
232. Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Nuciforo P, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448-54.
233. Majewski IJ, Nuciforo P, Mitterpergher L, Bosma AJ, Eidtmann H, Holmes E, et al. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1334-9.
234. Zardavas D, Phillips WA, Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast cancer research : BCR.* 2014;16(1):201.
235. Lerebours F, Pulido M, Fourme E, Debled M, Becette V, Bonnefoi H, et al. Predictive factors of 5-year relapse-free survival in HR+/HER2- breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy: pooled analysis of two phase 2 trials. *Br J Cancer.* 2020;122(6):759-65.
236. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2014;9(12):e115103.
237. Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, Hirakawa A, Kouno T, Tamura K, et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer.* 2009;101(9):1529-36.
238. Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, Paluchowski P, Krawczyk N, Marx M, et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2020;301(2):341-53.
239. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):358-75.
240. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):335-43.
241. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):321-33.
242. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. Cancer.* 2013;119(10):1776-83.
243. Weiss A, Lee KC, Romero Y, Ward E, Kim Y, Ojeda-Fournier H, et al. Calcifications on mammogram do not correlate with tumor size after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(10):3310-6.
244. Heil J, Kuerer HM, Pfob A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(1):61-71.

245. Franceschini G. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in patients with pre-treatment node-positive: Recommendations to optimize the performance. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):216-7.
246. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast cancer version 3.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2014;12(4):542-90.
247. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-6.
248. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *American journal of surgery.* 2016;212(5):969-81.
249. Balic M, Thomssen C, Wurstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2019;14(2):103-10.
250. Network NCC. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 2.2020.* 2020.
251. Mamounas EP, White JR, Bandos H, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SE, et al. NSABP B-51/RTOG 1304: Randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWRNRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS1141).
252. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2303-12.
253. Suleman K, Almalik O, Haque E, Mushtaq A, Badran A, Alsayed A, et al. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? *Oncology.* 2020;98(3):168-73.
254. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2016.
255. Bellon JR, Wong JS, Burstein HJ. Should response to preoperative chemotherapy affect radiotherapy recommendations after mastectomy for stage II breast cancer? *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3916-20.
256. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment.* 2011;125(1):145-56.
257. Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. Potential Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Luminal Subtype(-) Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2019;22(3):412-24.
258. Purushotham A, Pinder S, Cariati M, Harries M, Goldhirsch A. Neoadjuvant chemotherapy: not the best option in estrogen receptor-positive, HER2-negative, invasive classical lobular carcinoma of the breast? *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3552-4.
259. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
260. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1443-54.
261. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(10).
262. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(12):1475-85.
263. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54.
264. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(7):645-57.
265. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019-27.
266. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E. Phase III trial (EORTC 10994/BIG 1-00) assessing the value of p53 using a functional assay to predict sensitivity to a taxane versus non taxane primary chemotherapy in breast cancer: final analysis. *The Lancet Oncology.* 2011;12(6):529-39.

267. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(6):1128-36.
268. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2474-81.
269. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(6):1079-85.
270. Martinez-Lopez J, Teixeira H, Morgado M, Almagro M, Sousa AI, Villa F, et al. Participatory coastal management through elicitation of ecosystem service preferences and modelling driven by "coastal squeeze". *The Science of the total environment*. 2019;652:1113-28.
271. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(6):691-722.
272. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clinical breast cancer*. 2002;3 Suppl 2:S69-74.
273. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456-66.
274. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Braun M, Kuemmel S, Schumacher C, et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer [abstract]. Abstracts from the 38th Annual SABCS. Dec. 8-12, 2015. S5-03.
275. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, et al. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials*. 2013;14:261.
276. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):552-62.
277. Dowsett M, Ellis MJ, Dixon JM, Gluz O, Robertson J, Kates R, et al. Evidence-based guidelines for managing patients with primary ER+ HER2- breast cancer deferred from surgery due to the COVID-19 pandemic. *npj Breast Cancer*. 2020;6(1):21.
278. Heil J, Pfob A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Schaeffgen B, et al. SABCS 2019. Abstract GS5-03: Diagnosing residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by image-guided vacuum-assisted breast biopsy: Results of a prospective multicenter trial. *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
279. Tasoulis MK, Lee H, Yang W, Pope R, Krishnamurthy S, Kim S, et al. SABCS 2019. Abstract GS5-04: Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict the presence of residual cancer: A multi-institutional pooled analysis. *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
280. Basik M, Cecchini RS, De Los Santos JF, Umphrey HR, Julian TB, Mamounas EP, et al. SABCS 2019. Abstract GS5-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
281. Vrancken Peeters MJTFD, van Loevezijn A, van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Loo CE, van Werkhoven E, et al. SABCS 2019. Abstract GS5-06: Towards omitting breast surgery in patients with a pathologic complete response after neoadjuvant systemic treatment: interim analysis of the MICRA trial (Minimally Invasive Complete Response Assessment). *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
282. Toi M, Lee S-J, Lee ES, Ohtani S, Im Y-H, Im S-A, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04) [abstract]. Presented at the 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015; Abstr S1-07.
283. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049-60.
284. Golshan M, Loibl S, Wong SM, Houber JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, et al. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrightNess Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*. 2020:e195410.
285. Biswas T, Efirid JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(68):112712-9.

286. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (GeparSepto); GBG 69 [abstract]. Abstracts from the 37th Annual SABCS Dec. 9-13, 2014. S2-07.
287. Colleoni M. Neoadjuvant nab-paclitaxel in breast cancer: trial results and patient care. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):265-6.
288. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. ETNA (Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane) randomized phase III study comparing neoadjuvant nab-paclitaxel (nab-P) versus paclitaxel (P) both followed by anthracycline regimens in women with HER2-negative high-risk breast cancer: A MICHELANGO study. 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 502).
289. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, 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;15(7):747-56.
290. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378-85.
291. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, 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). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13-21.
292. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Abstract S2-07: A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (GeparSepto); GBG 69. *Cancer research.* 2015;75(9 Supplement):S2-07-S2-.
293. Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, et al. Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer – GBG69. Presented at the 40th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA. December 5-9, 2017. Available from: <http://www.gbg.de/wAssets/docs/press/2017-GeparSepto-Presentation-SABCS.pdf>.
294. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):375-9.
295. Valero V. Carboplatin for early triple-negative breast cancer? *Lancet Oncol.* 2014;15(7):676-8.
296. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment.* 2014;144(2):223-32.
297. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2018;29(7):1497-508.
298. Nahleh Z, Botrus G, Dwivedi A, Jennings M, Nagy S, Tfayli A. Bevacizumab in the neoadjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(3):357-65.
299. Schmid P, Cortés J, Dent R, Pusztai L, McArthur HL, Kummel S, et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). Presented en: ESMO Presidential Symposium II. *Annals of Oncology.* 2019;30(Suppl. 5).
300. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
301. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):676-84.
302. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
303. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.
304. Mittendorf EA, Harbeck N, Zhang H, Saji S, Jung KH, Patel S, et al. Abstract GS3-02: Patient-reported outcomes (PROs) from the Ph 3 IMpassion031 trial of neoadjuvant (NA) atezolizumab + chemo in early triple-negative breast cancer (eTNBC). *Cancer research.* 2021;81(4 Supplement):GS3-02.

305. Hoesjmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001;411(6835):366-74.
306. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017;28(1):16-33.
307. Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020;Jco1903292.
308. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.
309. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):388-94.
310. van Mackelenbergh M, Seither F, Möbus V, O'Shaughnessy J, Martin M, Joensuu H, et al. SABCs 2019. Abstract GS1-07. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy. A meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials including 15,457 patients. 2019.
311. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol*. 2021;39(23):2539-51.
312. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughhey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1317-25.
313. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2278-84.
314. Hoffmann-La Roche. A Multicenter, Multinational, Phase II Study to Evaluate Perjeta in Combination With Herceptin and Standard Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132949>.
315. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delalage S, Ferrero JM, Verrill M, 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(3):646-53.
316. Hoffmann-La Roche. A Multicenter, Open-label, Single-arm Study of a Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and a Taxane in First Line Treatment of Patients With HER2- Positive Advanced (Metastatic or Locally Recurrent) Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01572038>
317. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, Goldfarb S, Theodoulou M, Lake D, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC). 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 606).
318. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, 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. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115-26.
319. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2206-16.
320. Hoffmann-La Roche. A Randomized Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Placebo Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>.
321. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.

322. Diaz-Redondo T, Lavado-Valenzuela R, Jimenez B, Pascual T, Galvez F, Falcon A, et al. Different Pathological Complete Response Rates According to PAM50 Subtype in HER2+ Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Pertuzumab/Trastuzumab vs. Trastuzumab Plus Standard Chemotherapy: An Analysis of Real-World Data. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1178.
323. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630-40.
324. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(7):978-84.
325. Cortes J, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá S, 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;38(15_suppl):503-.
326. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Kuemmel S, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3046-54.
327. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(1):228-33.
328. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3676-85.
329. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, 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 HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
330. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-31.
331. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Grischke E, Augustin D, Kümmel S, et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR- trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab + pertuzumab ± weekly paclitaxel in HER2+/HR- early breast cancer (EBC). 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 518).
332. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, 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. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2768-72.
333. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
334. Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1170-81.
335. Hortobagyi G, Buzdar A. Locally advanced breast cancer: a review including the MD Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel I, editors. *High-Risk Breast Cancer*. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 382-415.
336. GEICAM (Grupo Español De Investigación En Cancer de Mama). Proyecto El Álamo III. Madrid2014. Available from: https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2017/04/Lib_El_AlamoIII_Anexo_I.pdf.
337. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the Breast: Ii. Criteria of Operability. *Annals of surgery*. 1943;118(5):859-70.
338. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The oncologist*. 2003;8(6):521-30.
339. Woodward WA. Inflammatory breast cancer: unique biological and therapeutic considerations. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):e568-76.
340. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(13):966-75.
341. van Golen KL, Cristofanilli M. The Third International Inflammatory Breast Cancer Conference. *Breast cancer research : BCR*. 2013;15(6):318.

342. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(3):515-23.
343. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
344. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, Mehta RS, Anton-Culver H. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast cancer research : BCR*. 2009;11(1):R9.
345. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, de Wilt JH, Blanken-Peeters CF. Inflammatory breast cancer: an overview. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;93(2):116-26.
346. Abraham HG, Xia Y, Mukherjee B, Merajver SD. Incidence and survival of inflammatory breast cancer between 1973 and 2015 in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(1):229-38.
347. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(10):86.
348. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1997;40(4):321-9.
349. Harris EE, Schultz D, Bertsch H, Fox K, Glick J, Solin LJ. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1200-8.
350. Baldini E, Gardin G, Evagelista G, Prochilo T, Collecchi P, Lionetto R. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clinical breast cancer*. 2004;5(5):358-63.
351. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4067-74.
352. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clinical breast cancer*. 2004;4(6):415-9.
353. Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Gomez-Fernandez C, Velez P, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1831-8.
354. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, DeSilvio M, Salazar V, Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3248-55.
355. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Lucci A, Jr., et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clinical breast cancer*. 2003;4(5):348-53.
356. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P, et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer*. 2006;107(11):2535-44.
357. Cheng YC, Rondon G, Yang Y, Smith TL, Gajewski JL, Donato ML, et al. The use of high-dose cyclophosphamide, carmustine, and thiotepe plus autologous hematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy for high-risk primary breast cancer after primary surgery or neoadjuvant chemotherapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2004;10(11):794-804.
358. Viens P, Palangie T, Janvier M, Fabbro M, Roche H, Delozier T, et al. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer*. 1999;81(3):449-56.
359. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(12):1927-34.
360. Hortobagyi G, Singletary S, Strom E. *Treatment of Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
361. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):235-42.
362. Hidar S, Bibi M, Gharbi O, Tebra S, Trabelsi A, Korbi S, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *International journal of surgery*. 2009;7(3):272-5.
363. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1941-50.
364. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D, Singletary SE, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):474-84.

365. Antón A, Solà I, Alba E, Barnadas A, Barrajón E, Blancas I, et al. Guía GEICAM de práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015. Disponible en: <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>.
366. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Edge SB, Farrar WB, et al. Metastatic breast cancer, version 1.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2012;10(7):821-9.
367. de Duenas EM, Hernandez AL, Zotano AG, Carrion RM, Lopez-Muniz JI, Novoa SA, et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast cancer research and treatment*. 2014;143(3):507-15.
368. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312.
369. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2695-704.
370. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
371. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer*. 2009;45(2):261-7.
372. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Erratum to: Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast cancer research and treatment*. 2015;149(1):313.
373. Ellis M, Naughton M, Ma C. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive breast cancer: endocrine therapy UpToDate: Waltham, MA: UpToDate Inc; 2005 [cited 2016 Mar 1]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-breast-cancer-endocrine-therapy>.
374. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3307-29.
375. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(10):1871-88.
376. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer^{☆}. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
377. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 2.2016: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2016. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
378. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.
379. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
380. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
381. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904-15.
382. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16.
383. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer research*. 2021;81(4 Supplement):PD2-04-PD2-.
384. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84.
385. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.

386. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(9):2247-58.
387. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3748-57.
388. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3781-7.
389. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast cancer research and treatment*. 2019;174(3):719-29.
390. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016.
391. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46.
392. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
393. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72.
394. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-24.
395. Neven P, Fasching PA, Chia S, Jesuralem G, Im S, Petrakova K, et al., editors. LBA4 - Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2? advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). *ESMO Breast Cancer congress; 2022: Annals of Oncology*.
396. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, Jerusalem GHM, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):1001-.
397. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
398. Cristofanilli M, Rugo H, Im S-A, Slamon D, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:1000-.
399. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clinical Cancer Research*. 2022:OF1-OF10.
400. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380:1929 - 40.
401. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):425-39.
402. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1664-70.
403. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594-600.
404. Barrios C, Forbes JF, Jonat W, Conte P, Gradishar W, Buzdar A, et al. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1378-86.
405. Zamora P, Servitja S, Santaballa A, García J, de Paz L, Plata Y, et al. CASCADE study: Treatment and clinical outcomes of metastatic breast cancer by tumor immunophenotypes. Póster presentado en San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, USA. P3-07-39. December 10.

406. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD008792.
407. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1980-6.
408. Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC. A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. *The breast journal.* 2013;19(2):180-8.
409. Aapro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(2):120-6.
410. Chan A, Verrill M. Capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2009;45(13):2253-65.
411. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2144-9.
412. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J, et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer research.* 2015;75:S3-0.
413. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2019;30(4):558-66.
414. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-63.
415. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3239-47.
416. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
417. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1252-60.
418. Miles DW, Dieras V, Cortes J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24(11):2773-80.
419. Gligorov J, Doval D, Bines J, Alba E, Cortes P, Pierga JY, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1351-60.
420. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. ASCO 2019. Abstract 1003: IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37:1003-.
421. Montero AJ, Adams B, Diaz-Montero CM, Gluck S. Nab-paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Expert review of clinical pharmacology.* 2011;4(3):329-34.
422. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914-23.
423. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.
424. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):485-93.
425. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1444-54.
426. Rom J, Bechstein S, Domschke C, Golatta M, Mayer C, Heil J, et al. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with advanced breast cancer. *Anti-cancer drugs.* 2014;25(2):219-24.
427. Blum JL, Savin MA, Edelman G, Pippen JE, Robert NJ, Geister BV, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clinical breast cancer.* 2007;7(11):850-6.

428. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7794-803.
429. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nole F, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2002;13(1):73-80.
430. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41.
431. Koshy N, Quispe D, Shi R, Mansour R, Burton GV. Cisplatin-gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients. *Breast.* 2010;19(3):246-8.
432. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.
433. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30.
434. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91.
435. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast.* 2012;21(1):27-33.
436. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
437. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2826-35.
438. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733-43.
439. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1999-2006.
440. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-92.
441. Gavila J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Munoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(12):946-55.
442. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1138-44.
443. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im S, Sánchez-Ruiz A, Lang I, Tomasello G, et al. PHEREXA: A phase III study of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) for patients (pts) who progressed during/after one line of H-based therapy in the HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) setting. 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 504).
444. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Dieras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64-71.
445. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, 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(7):689-99.
446. SEOM. Informe de evaluación de Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no reseccable o metastásico HER2 positivo 2021 [Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_trastuzumab_deruxtecan_mama_her2_positivo.pdf].
447. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2022;386:1143 - 54.
448. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.

449. Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12(1):71-80.
450. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Muñoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clinical & Translational Oncology*. 2015;17:946-55.
451. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2006;8(7):508-18.
452. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(11):2169-74.
453. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015;112(9):1445-51.
454. Servitja S, Zamora P, Santaballa A, García J, De-Paz L, Plata Y, et al. Longer overall survival in de novo versus recidivant patients with locally advanced/metastatic breast cancer. . *Cancer Res*. 2015;San Antonio Breast Cancer Symposium 2015.
455. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-6; discussion 6-7.
456. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2187-94.
457. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3345-51.
458. Ruitkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1146-51.
459. Perez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, et al. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast*. 2011;20(6):548-54.
460. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):776-82.
461. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Annals of surgery*. 2008;247(5):732-8.
462. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-9.
463. Ruitkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2010;120(1):9-16.
464. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol*. 2012;29(5):3282-90.
465. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2828-34.
466. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):39-45.
467. King T, Lyman J, Gonen M, Reyes S, Hwang ES, Rugo H, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 1006).
468. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1380-8.
469. Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (Protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *The breast journal*. 2009;15(4):399-403.
470. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01) [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2013. Cancer Res*, 73 (24 suppl): Abstract S2-03.
471. Soran A, Ozmen V, Ozbas A, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 1005).

472. Ruitkamp J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Bosscha K, van der Linden YM, Rutgers EJ, et al. SUBMIT: Systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surg.* 2012;12:5.
473. Eastern Cooperative Oncology Group. A Randomized Phase III Trial of the Value of Early Local Therapy for the Intact Primary Tumor in Patients With Metastatic Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>.
474. Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(10):970-3.
475. Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. Primary Operation in SYNchronous meTastasized InVasivE Breast Cancer, a Multicenter Prospective Randomized Study to Evaluate the Use of Local Therapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01015625>.
476. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3141-9.
477. Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, Canturk Z, et al. ESMO 2019. The importance of primary surgery in patients with de novo stage IV BC survived at least 5-year; Protocol MF07-01 randomized clinical trial. *Annals of Oncology.* 2019;30(Suppl. 5):104-42.
478. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(18_suppl):LBA2-LBA.
479. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYITIVE Trial. *Annals of surgery.* 2019;269(6):1163-9.
480. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *Breast.* 2021;58:173-81.
481. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1375-81.
482. Bourcier C, Khodari W, Vataire AL, Pessoa EL, Dunant A, Delalogue S, et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiother Oncol.* 2010;96(2):199-203.
483. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, Rapiti E, Vlastos G. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? *Breast cancer research and treatment.* 2010;119(3):537-45.
484. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):456-63.
485. Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2004;100(1):28-35.
486. Lee MY, Chang WJ, Kim HS, Lee JY, Lim SH, Lee JE, et al. Clinicopathological Features and Prognostic Factors Affecting Survival Outcomes in Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Single-Institutional Series. *PloS one.* 2016;11(9):e0163254.
487. Wadasadawala T, Vadgaonkar R, Bajpai J. Management of Isolated Locoregional Recurrences in Breast Cancer: A Review of Local and Systemic Modalities. *Clinical breast cancer.* 2017;17(7):493-502.
488. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):708-14.
489. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med.* 1991;84(12):714-6.
490. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(3):209-12.
491. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2282-90.
492. Bortolotto C, Macchi S, Veronese L, Dore R, Draghi F, Rossi S. Radiofrequency ablation of metastatic lesions from breast cancer. *J Ultrasound.* 2012;15(3):199-205.
493. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):878-86.
494. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051-8.

495. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC cancer*. 2019;19(1):816.
496. Camacho LH, Kurzrock R, Cheung A, Barber DF, Gupta S, Madoff DC, et al. Pilot study of regional, hepatic intra-arterial paclitaxel in patients with breast carcinoma metastatic to the liver. *Cancer*. 2007;109(11):2190-6.
497. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22(3):335-44.
498. Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1516-22.
499. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174(1):57-9.
500. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, Fogelman I. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med*. 1989;30(8):1318-20.
501. Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J, Jansson V, Durr HR, Pietschmann MF. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:232.
502. Noble J, Sirohi B, Ashley S, Ladas G, Smith I. Sternal/para-sternal resection for parasternal local recurrence in breast cancer. *Breast*. 2010;19(5):350-4.
503. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(8):1234-40.
504. Aebi S, Gelber S, Láng I, Anderson S, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). Presented at: CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4–8, 2012; San Antonio, Texas. Abstract S3-2.
505. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Lang I, Robidoux A, Martin M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):156-63.
506. Wapnir I, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martin M, Nortier JWR, et al. Chemotherapy (CT) for isolated locoregional recurrence (ILRR) of breast cancer in ER-positive (ER+) and ER-negative (ER-) cohorts: Final analysis of the CALOR trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):513-.
507. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(8):1215-21.
508. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):106-30.
509. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stemhagen A, et al. Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men: a population-based study in 282 United States men. *Cancer Causes Control*. 1993;4(2):143-51.
510. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, et al. Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2002;15(8):853-61.
511. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(2):405-17.
512. Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Carnaghi C, Giordano L, et al. Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series. *The oncologist*. 2015;20(6):586-92.
513. Gentilini O, Chagas E, Zurrída S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The oncologist*. 2007;12(5):512-5.
514. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(6):1434-43.
515. Atalay C, Kanlioz M, Altinok M. Prognostic factors affecting survival in male breast cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2003;22(1):29-33.
516. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, Prettenhofer U, Willfurth P, Stoger H, et al. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol*. 1999;53(1):29-35.
517. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer*. 1992;65(2):252-4.

518. Zhou FF, Xia LP, Wang X, Guo GF, Rong YM, Qiu HJ, et al. Analysis of prognostic factors in male breast cancer: a report of 72 cases from a single institution. *Chin J Cancer*. 2010;29(2):184-8.
519. Fogh S, Hirsch AE, Langmead JP, Goldberg SI, Rosenberg CL, Taghian AG, et al. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2011;11(1):39-45.
520. Xu S, Yang Y, Tao W, Song Y, Chen Y, Ren Y, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(2):495-502.
521. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2370-7.
522. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *American journal of clinical oncology*. 2002;25(3):235-7.
523. Masci G, Gandini C, Zuradelli M, Pedrazzoli P, Torrisi R, Lutman FR, et al. Fulvestrant for advanced male breast cancer patients: a case series. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(4):985.
524. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. <https://doi.org/10.1200/JCO1903120>. 2020.
525. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2007;5(3):324-30.
526. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989;63(12):2532-6.
527. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20(34):4621-8.
528. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502-11.
529. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. *Archives of surgery*. 1999;134(5):487-92; discussion 92-3.
530. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, Abraham EK, Mathew BS, Rajan B, et al. Malignant phyllodes tumor. *The breast journal*. 2001;7(6):411-6.
531. Tse GM, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *American journal of clinical pathology*. 2002;118(4):522-6.
532. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):45-51.
533. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012;119(13):1572-82.
534. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15(1):39-46; discussion , 9-51.
535. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98(5):1055-60.
536. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 2002;131(1):108-10.
537. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal diagnosis and therapy*. 2005;20(5):442-4.
538. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *The breast journal*. 2008;14(3):250-4.
539. Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JHt, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):218-21.
540. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol*. 2005;23(Suppl 16):Abstract 540.
541. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(6):1219-26.
542. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(2):159.
543. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(4):607-13.

544. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristaux G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):79-81.
545. Witzel ID, Muller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2008;19(1):191-2.
546. Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla BV. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines? *AJP Rep.* 2017;7(1):e39-e43.
547. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *The breast journal.* 2017;23(2):200-5.
548. Schnetz M, Stravodimou A, Cisarovsky C, Dunand A, Prior JO, Nicod Lalonde M, et al. [Breast cancer during pregnancy]. *Rev Med Suisse.* 2021;17(739):957-61.
549. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(1):9-18.
550. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *Journal of the American College of Surgeons.* 1998;187(2):171-7.
551. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS, 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *Journal of the American College of Surgeons.* 2008;206(2):316-21.
552. Laronga C, Hasson D, Hoover S, Cox J, Cantor A, Cox C, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *American journal of surgery.* 2006;192(4):481-3.
553. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, 3rd, Brogi E, Fey JV, Borgen PI, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1020-3.
554. Olson JA, Jr., Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(6):411-5.
555. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Janarthanan BR. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology.* 2006;71(5-6):456-9.
556. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2006.
557. Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer.* 2007;109(4):802-10.
558. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codeca C, Di Maria G, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2046-50.
559. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in geriatric medicine.* 2011;27(1):17-26.
560. Cadena MO, Lopez JH, Insuasty JS, Santacruz JG, Becerra H. Importancia de la valoración geriátrica integral en el manejo de pacientes con cáncer. *MÉDUIS.* 2012;25(2):121-8.
561. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1178-84.
562. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, 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(8):1431-9.
563. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Perez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment.* 2009;114(3):479-84.
564. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2004;50(2):129-46.
565. Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, Kuderer NM, Dale D, Crawford J, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(4):343-51.
566. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD003189.
567. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):400-11.

568. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3158-67.
569. Munoz Langa J, Gascon P, de Castro J, Seom. SEOM clinical guidelines for myeloid growth factors. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(7):491-8.
570. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, Glaspy J, Hackett J, Renwick JJ. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncology reports.* 2003;10(3):715-24.
571. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current medical research and opinion.* 2007;23(9):2283-95.
572. Carrico DJ, Peters KM, Diokno AC. Guided imagery for women with interstitial cystitis: results of a prospective, randomized controlled pilot study. *Journal of alternative and complementary medicine.* 2008;14(1):53-60.
573. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110.
574. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5960-72.
575. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, Marangolo M, Untch M, Malamos N, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):592-8.
576. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9674):1532-42.
577. Aapro M, Moebus V, Nitz U, O'Shaughnessy J, Pronzato P, Untch M, et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2015;26(4):688-95.
578. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, Smirnov V, Litvin I, Kokhraidze I, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1197-207.
579. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(16):3082-92.
580. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2012;23(5):1341-7.
581. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-76.
582. Yong M, Jensen AO, Jacobsen JB, Norgaard M, Fryzek JP, Sorensen HT. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast cancer research and treatment.* 2011;129(2):495-503.
583. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):846-54.
584. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer journal (Sudbury, Mass).* 2001;7(5):377-87.
585. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9.
586. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):114-22.
587. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(12):1650-63.

588. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):663-70.
589. Hortobagyi G, Lipton A, Chew HK, Gradishar WJ, Sauter NP, Mohanlal RW, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9500^).
590. Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ, Seisler DK, Khatcheressian JL, Roberts JD, et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9501).
591. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):997-1006.
592. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, Paterson A, Gnant M, Anderson S, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1353-61.
593. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):631-41.
594. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):433-43.
595. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):60-72.
596. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PloS one.* 2013;8(1):e54080.
597. Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. *Nature reviews Rheumatology.* 2013;9(6):365-74.
598. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2011;22(12):2546-55.
599. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(2):171-90.
600. Zagar TM, Cardinale DM, Marks LB. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(3):172-84.
601. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, Montero Luis A, Garcia Sanz R, Mazon Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(6):474-86.
602. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2900-9.
603. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circulation Heart failure.* 2013;6(3):420-6.
604. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81.
605. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80.
606. Noori A, Lindenfeld J, Wolfel E, Ferguson D, Bristow MR, Lowes BD. Beta-blockade in adriamycin-induced cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure.* 2000;6(2):115-9.
607. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomini G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
608. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2012;23 Suppl 7:vii155-66.

609. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC cancer*. 2007;7:153.
610. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006243.
611. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2159-65.
612. Martin M, Sanchez-Rovira P, Munoz M, Baena-Canada JM, Mel JR, Margeli M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(12):2591-6.
613. Gavilá J, Oliveira M, Pascual T, Perez-Garcia J, González X, Canes J, et al. Safety, activity, and molecular heterogeneity following neoadjuvant non-pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in HER2-positive breast cancer (Opti-HER HEART): an open-label, single-group, multicenter, phase 2 trial. *BMC medicine*. 172019.
614. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *The oncologist*. 2009;14(1):1-11.
615. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(1):113-9.
616. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1633-42.
617. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-71.
618. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1642-9.
619. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(1):69-74.
620. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3403-11.
621. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer*. 2012;118(20):5171-8.
622. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67.
623. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(13):1359-67.
624. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
625. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5213-9.
626. 2ª Edición de Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2014 Sociedad Española De Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/en/publicaciones/publicaciones-seom/cuidados-continuos>.
627. Droz J, Howard FM. Use of the Short-Form McGill Pain Questionnaire as a diagnostic tool in women with chronic pelvic pain. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(2):211-7.
628. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in oncology*. 2011;38(3):431-8.
629. Jim HS, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee YH, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3578-87.
630. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. [Update in the management of extravasations of cytostatic agent]. *Farm Hosp*. 2012;36(1):34-42.

631. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(6):417-22.
632. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(1):pkz008.
633. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(4):1364-71.
634. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(19):1994-2001.
635. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines(†). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(12):1664-78.
636. Muñoz M, Santaballa A, Seguí MA, Beato C, de la Cruz S, Espinosa J, et al. SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1229-36.
637. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2015;372(10):923-32.
638. Pagani OP, A.; Azim, H.; Peccatori, F. A study evaluating the pregnancy outcomes and safety of interrupting endocrine therapy for young women with endocrine responsive breast cancer who desire pregnancy (POSITIVE). 2021 [Available from: <https://www.ibcsg.org/en/patients-professionals/clinical-trials/closed-trials/2-ibcsg-48-14-positive>].
639. Razeti MG, Spinaci S, Spagnolo F, Massarotti C, Lambertini M. How I perform fertility preservation in breast cancer patients. *ESMO Open.* 2021;6(3):100112.
640. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Rovirosa Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxia I, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2021.
641. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Plan integral de atención a los largos supervivientes de cáncer. Madrid: Mares Ideas Publicitarias SL.; 2013.
642. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD001768.
643. Lash TL, Fox MP, Buist DS, Wei F, Field TS, Frost FJ, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3001-6.
644. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, Aft R, Gillanders WE. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment.* 2008;111(3):489-96.
645. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *The breast journal.* 2006;12(1):2-6.
646. Yang SH, Yang KH, Li YP, Zhang YC, He XD, Song AL, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2008;19(6):1039-44.
647. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast.* 2002;11(3):228-35.
648. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):961-5.
649. Pan H, Gray R, Davies D, Peto P, Bergh J, Pritchard K, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 505).
650. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(24):1767-76.
651. Castello A, Pollan M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Canada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1454-62.
652. Holmes MD, Chen WY, Hankinson SE, Willett WC. Physical activity's impact on the association of fat and fiber intake with survival after breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2009;170(10):1250-6.
653. Bluethmann SM, Vernon SW, Gabriel KP, Murphy CC, Bartholomew LK. Taking the next step: a systematic review and meta-analysis of physical activity and behavior change interventions in recent post-treatment breast cancer survivors. *Breast cancer research and treatment.* 2015;149(2):331-42.
654. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25(7):1293-311.

655. Braithwaite D, Izano M, Moore DH, Kwan ML, Tammemagi MC, Hiatt RA, et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(2):521-33.
656. Izano M, Satariano WA, Hiatt RA, Braithwaite D. Smoking and mortality after breast cancer diagnosis: the health and functioning in women study. *Cancer medicine*. 2015;4(2):315-24.
657. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Tam EK, Castillo A, Sweeney C, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4410-6.