

máster on-line
ONCOLOGÍA
MÉDICA

Cáncer de Mama



MÓDULO 2

ENFERMEDAD INVASIVA LOCALIZADA /
LOCALMENTE AVANZADA

Índice

MÓDULO 2. ENFERMEDAD INVASIVA LOCALIZADA / LOCALMENTE AVANZADA

2.1	Abordaje diagnóstico del cáncer de mama	3	ir
2.2	Diagnóstico anatomicopatológico del Cáncer de Mama	20	ir
2.3	Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama precoz	36	ir
	caso clínico 3	45	ir
2.4	Tratamiento loco-regional	48	ir
2.5	Tratamiento sistémico:		
2.5.1	Principios del modelo NA en cáncer de mama. Principios del tratamiento adyuvante en cáncer de mama	69	ir
2.5.2	Estrategias de tratamiento (neo)adyuvante de la enfermedad luminal	88	ir
	caso clínico 4	98	ir
2.5.3	Estrategias de tratamiento (neo)adyuvante de la enfermedad HER2+	102	ir
	caso clínico 5	115	ir
2.5.4	Estrategias de tratamiento (neo)adyuvante de la enfermedad TN	119	ir
	caso clínico 6	133	ir
	caso clínico 7	137	ir
2.6	Seguimiento del cáncer de mama y manejo de supervivientes	140	ir

2.1 ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

Objetivos



Revisar los datos básicos de la anamnesis y metodología para la exploración física del CM.



Revisar las indicaciones y hallazgos más frecuentes con las técnicas de imagen empleadas en el diagnóstico de CM.



Recomendaciones para la evaluación de la afectación a distancia ante la confirmación de CM.



Estadificación del CM según la clasificación TNM.

La evaluación de pacientes con sospecha de cáncer de mama (CM) incluye 3 pilares básicos : la evaluación clínica, las técnicas de imagen y el diagnóstico/ caracterización histológica de la enfermedad (Senkus et al., 2015).

Historia clínica, exploración física y estudios complementarios iniciales

Signos y síntomas clínicos del CM

En los países en que los programas de cribado están instaurados, la mayoría de los tumores de mama son diagnosticados mediante una mamografía de screening en una etapa preclínica. Sin embargo, otras pacientes se diagnosticarán guiadas por la presencia de signos o síntomas de sospecha, muchas veces detectados por ellas mismas.

El síntoma más común de CM es la presencia de una masa o bullo con frecuencia irregular y de consistencia dura, que puede ser doloroso y estar o no fijo a planos profundos. La asimetría mamaria o cambios en la apariencia general de la misma también pueden resultar sospechosos. Otros síntomas posibles son la inflamación mamaria, la aparición de eccema, engrosamiento o ulceración cutánea y la presencia de secreción por el pezón o la retracción de este. También hay que considerar la posibilidad de un CM si se advierten nodulaciones axilares o supraclaviculares de reciente aparición.

Elementos clave de la historia clínica ante la sospecha de CM

Al recoger la historia clínica de una paciente con sospecha de CM es preciso poner especial énfasis en:

Antecedentes gineco-obstétricos (edad de la menarquía, estado menstrual actual y sus características, número embarazos previos y edad del primero de ellos, antecedentes de lactancia materna, toma de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo) y antecedentes de patología mamaria previa e intervenciones (papilomas, fibroadenomas, hiperplasia mamaria o carcinoma in situ de mama) o presencia de prótesis mamarias.

Es importante descartar la posibilidad de embarazo porque condicionará todo el proceso diagnóstico/terapéutico posterior en pacientes en edad fértil.

Hacer un cuidadoso repaso de las comorbilidades (incluyendo antecedentes de tratamiento radioterápico sobre pared torácica previa) y la necesidad de medicación habitual que puede condicionar la selección del tratamiento para el CM.

Los datos sobre hábitos de vida, patrones dietéticos y actividad física serán de interés para hacer un manejo multidimensional del CM una vez confirmado.

Antecedentes familiares (cáncer de mama-ovario y otros tumores diagnosticados en ambas ramas familiares) anotando el grado de parentesco y la edad al diagnóstico o factores genéticos conocidos (mutaciones en genes de predisposición como BRCA1/2 u otros).

Cuidadosa anamnesis en lo referente a síntomas que pudieran indicar una potencial diseminación de la enfermedad a distancia (dolor óseo, disnea, dolor o distensión abdominal, hepatomegalia o ictericia, pérdida de peso o síndrome constitucional, sintomatología neurológica...), que puede suceder hasta en un 5-10% de los casos al diagnóstico.

Exploración física

La inspección y palpación son claves en la aproximación a una paciente con sospecha de CM. El primer paso será la inspección de la superficie cutánea, particularmente del pezón, y la búsqueda posibles asimetrías, todo ello en reposo y tras levantar los brazos para detectar si se observan cambios significativos o retracciones del tejido con el movimiento. La palpación bimanual debe hacerse con la paciente en decúbito supino con el brazo bajo la cabeza y también en sedestación, con las yemas de los dedos y explorando desde la superficie a los planos profundos cuadrante a cuadrante, en sentido horario, en zigzag o circular, pero asegurando cubrir toda el área de interés desde la línea infraclavicular al pliegue inframamario y desde el esternón a la cola axilar, sin olvidar el área localizada tras el complejo areola-pezón de forma metódica. Prestar especial atención a la presencia de cicatrices previas en caso de existir.

En caso de detectar alguna tumoración se deberá especificar el tamaño, forma y bordes, consistencia, movilidad y adherencia a planos profundos o superficiales, presencia de dolor asociado y la posición de esta.

Además de la exploración de la mama con datos de sospecha y la contralateral, hay que prestar especial atención a las áreas ganglionares axilares e infra/supraclaviculares. Las metástasis en cadena mamaria interna son clínicamente evidenciables solo de forma tardía por la exploración física de los tejidos paraesternales. La clasificación clínica de los hallazgos a este nivel indica que: N0 (ausencia de nódulos palpables), N1 (presencia de ganglios axilares palpables móviles), N2a (presencia de ganglios axilares palpables fijos a planos profundos), N3a (presencia de ganglios palpables infraclaviculares) y N3c (presencia de ganglios palpables supraclaviculares).

La observación de la presencia de linfedema en miembros superiores y la exploración física general del resto de órganos en busca de potenciales datos de enfermedad diseminada debe completar la primera aproximación a una paciente con sospecha de CM de manera habitual.

Estudios de laboratorio esenciales en diagnóstico inicial

Se recomiendan una serie de estudios iniciales de laboratorio ante la sospecha clínica de CM que incluyen: hemograma, estudio bioquímico completo de la función renal y hepática, fosfatasa alcalina, LDH e ionograma que incluya medición del calcio (Garcia-Saenz et al., 2015; Gradishar, Anderson, & Abraham, 2018; Senkus et al., 2015), junto con un estudio de coagulación de cara a la potencial intervención quirúrgica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del CM incluye entidades benignas de la mama como quistes o fibroadenomas, adenomas tubulares, entidades malignas no epiteliales (linfoma, metástasis de otro origen en mama, tumores phyllodes, sarcomas, enfermedad de Paget...), mastitis, abscesos, necrosis, hematomas o cicatrices radiales, adenosis esclerosantes, hiperplasias ductales o lobulillares entre otros.

Diagnóstico por imagen de la enfermedad loco-regional (TN)

Tumor primario (T)

■ Mamografía :

La mayoría de CM se asocian a hallazgos sospechosos en la mamografía, si se detectan en una mamografía de cribado esto dará lugar a la realización de proyecciones mamográficas complementarias e incluso a ampliar el estudio con ecografía o con otras técnicas para proceder a una completa caracterización de la lesión. Se trata del método de imagen más empleado para el diagnóstico del CM. Hay dos tipos de mamografías, las realizadas como parte de programas de cribado (en mujeres asintomáticas, habitualmente con dos proyecciones -craneocaudal y oblicua mediolateral-, y que se interpretan a posteriori, sin la paciente presente) vs las mamografías diagnósticas (realizadas en mujeres sintomáticas o con hallazgos mamográficos previos que tienen dos o mas proyecciones dirigidas a caracterizar el hallazgo sospechoso, se pueden completar con técnicas como la ecografía y el radiólogo está junto a la paciente para guiar el estudio diagnóstico).

La mamografía es una prueba fundamental en el diagnóstico del CM su sensibilidad es del 60-95%, disminuyendo en las pacientes con mamas densas y aumentando por encima de los 50 años, y su especificidad está en torno al 80-90%. Hasta el 10-15% de los tumores no son visibles en mamografía, aun siendo palpables. Las principales ventajas son que permite examinar toda la mama, comparar con exploraciones previas y es sensible para identificar microcalcificaciones, todo ello de un modo accesible y rápido, la mamografía está más limitada en el diagnóstico de mujeres jóvenes o con mamas densas. La mamografía digital ha cambiado el soporte, lo cual facilita la lectura mamográfica y permite mayor versatilidad en el análisis de la imagen obtenida, permite mas fácil almacenamiento y disponibilidad de imágenes previas para comparar.

Los CM se caracterizan por la presencia de una masa de partes blandas con bordes espiculados e irregulares, a veces lobulados, otras bien definidos y menos frecuentemente como distorsiones arquitecturales sin una franca masa delimitada. Otro hallazgo mamográfico característico del CM es la presencia de microcalcificaciones agrupadas que pueden estar presentes tanto en el carcinoma *in situ* como en tumores infiltrantes.

Los hallazgos mamográficos se categorizan según el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) del Colegio Americano de Radiología (ACR) en el que cada categoría se corresponde con una probabilidad diagnóstica de malignidad determinada y unas recomendaciones de manejo. Así las lesiones BI-RADS3, se corresponden con hallazgos probablemente benignos pero precisan un seguimiento en un intervalo más corto de lo habitual (probabilidad de malignidad por debajo del 2%), las lesiones BI-RADS4 son sospechosas, se recomienda diagnóstico tisular de las mismas, y presentan un índice de sospecha entre bajo BI-RADS4A (>2 a $<10\%$ probabilidad de malignidad) y alto BI-RADS4C (>50 a $<95\%$ de probabilidad de malignidad), y las lesiones categoría BI-RADS5 son altamente sugestivas de malignidad, se recomienda un diagnóstico tisular de las mismas pero la probabilidad de malignidad se posiciona en $> 95\%$. Los hallazgos que se incluyen en la categoría 0 implican que es preciso completar el estudio con otras técnicas de imagen o comparación con exploraciones previas para poder estimar el riesgo y emitir una recomendación. Las alteraciones mamográficas categoría 4 o 5 precisan continuar el algoritmo diagnóstico para proceder a su confirmación y caracterización histológica bien a través de una biopsia-core guiada por imagen y menos recomendablemente mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF). También puede darse el caso de la presencia de una masa palpable sin traducción mamográfica, en este caso estaría indicado proceder a su confirmación histológica.

La mamografía puede ayudar a precisar la extensión de la enfermedad tanto en carcinoma *in situ* como infiltrante, identificando la enfermedad multifocal o multicéntrica, y es útil en el estudio de la mama contralateral ante la sospecha de un CM.

Otra de las utilidades de la mamografía es la comprobación de la correcta colocación de marcadores o arpones como guía para la identificación de lesiones no palpables.

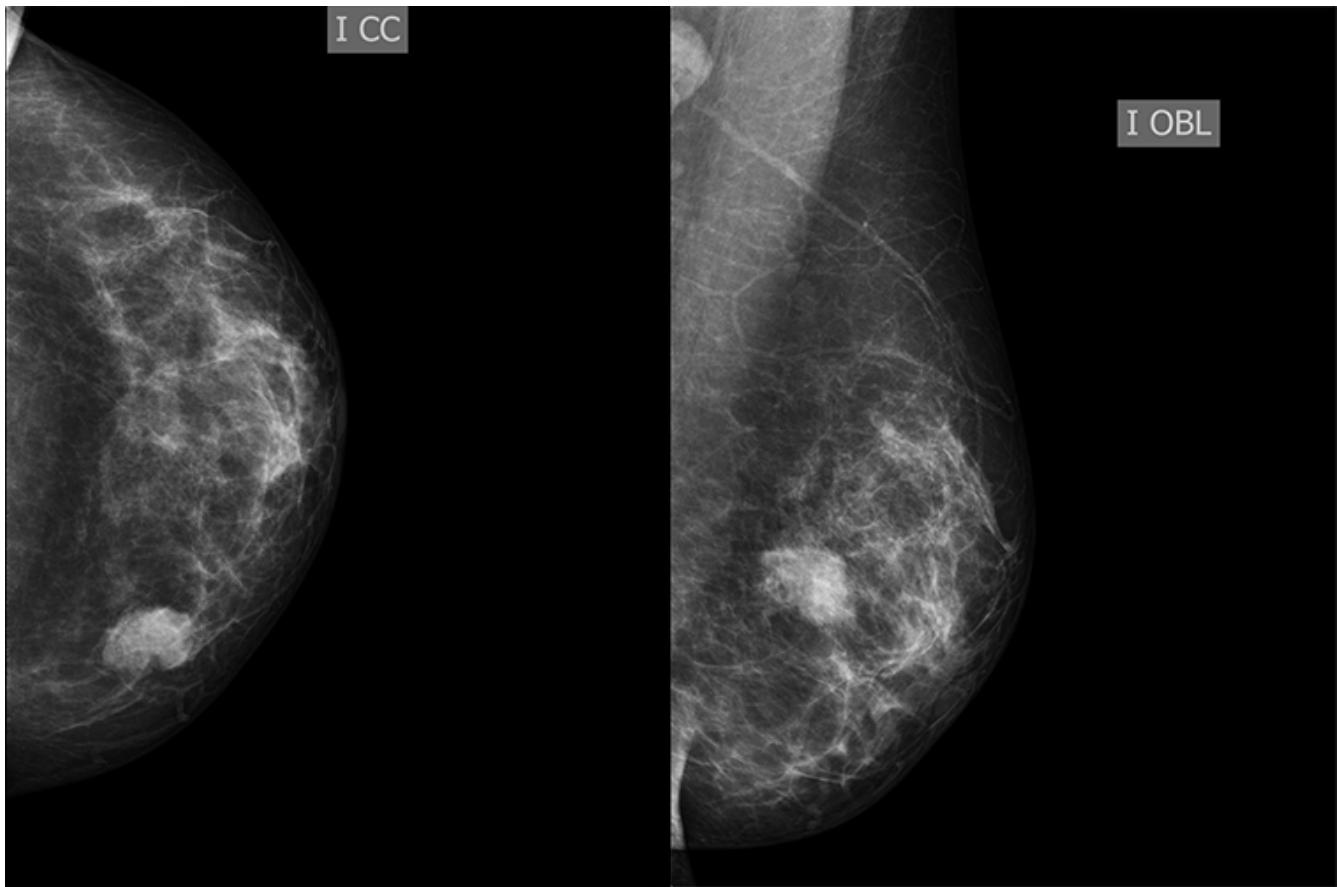


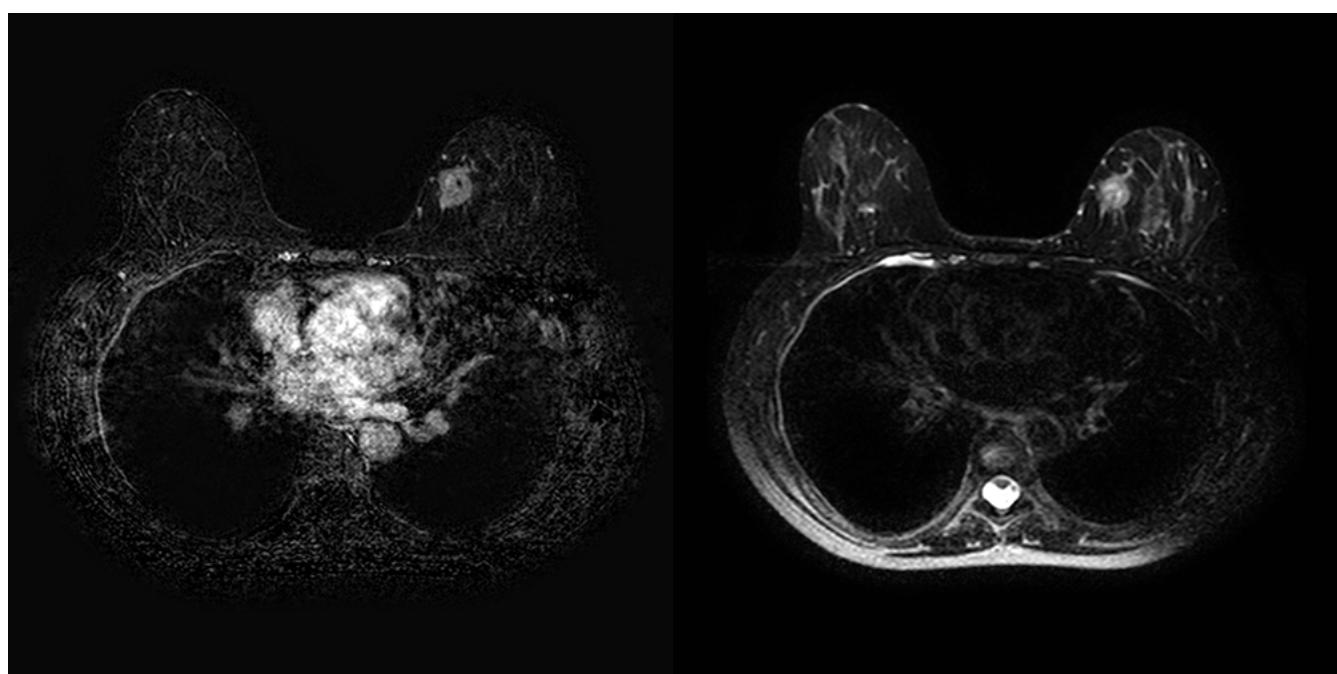
Figura 1. Mamografía diagnóstica de proyecciones CC y Oblicua en la que se observa nódulo en intercuadrantes internos de mama izquierda mal delimitado lobulado con posibles espículas. Categoría BI-RADS4b

■ Ecografía mamaria :

Es la técnica de elección para diferenciar las masas mamarias sólidas y quísticas bien clínicamente palpables o detectadas por mamografía. A nivel mamario la ecografía complementa los datos de la mamografía en cuanto a extensión de la masa, puede asistir la toma de biopsia y resulta particularmente útil en mujeres jóvenes (técnica de elección en mujeres < 30 años), así como durante el embarazo y lactancia. Se trata de una técnica explorador-dependiente que implica a veces mayor tiempo para su realización. Las masas que se detectan por la exploración y no se ven claramente en la mamografía se caracterizan por ecografía. Otra utilidad de la ecografía en el manejo del CM es ser la técnica de elección para guiar el marcaje de las lesiones en pacientes candidatas a terapia neoadyuvante. La ecografía mejora la especificidad cuando se emplea de manera dirigida junto con la mamografía y la exploración física, pudiendo detectar nuevos focos no visualizados en la mamografía inicial, en ocasiones se hace una segunda ecografía dirigida tras la realización de una RMN mamaria para afinar el diagnóstico (second-look) (Spick & Baltzer, 2014). Los hallazgos típicos de un CM por ecografía son la presencia de masas con márgenes irregulares, mal delimitados o espiculados y/o ecos internos heterogéneos, o sombra acústica posterior. La clasificación BI-RADS tiene su apartado específico en lo que se refiere a la interpretación de las ecografías mamarias.

■ RMN mamaria :

Se trata de una técnica complementaria de gran utilidad cuando existe discordancia entre los datos aportados por mamografía y ecografía mamaria. La precisión de la RMN para determinar el tamaño del tumor es mayor y es particularmente útil en el caso de tumores de tipo lobulillar, en la evaluación de la multifocalidad y bilateralidad de la enfermedad, en tumores muy próximos a la pared torácica para evaluar su potencial infiltración, en casos con afectación axilar conocida pero tumor primario oculto, en casos de Enfermedad de Paget sin identificación de tumor por eco o mamografía, y en pacientes portadoras de implantes mamarios, ayudando en la planificación del tratamiento quirúrgico en caso de plantearse un abordaje conservador (Raghavendra & Tripathy, 2018). Se trata de una técnica altamente sensible (menor para el carcinoma in situ y para el lobulillar que para el ductal infiltrante donde se aproxima al 100%), pero con una menor especificidad lo cual hace que tenga desventajas que considerar, aumenta la tasa de falsos positivos y con ello incrementa la necesidad de biopsias adicionales retrasando el tratamiento definitivo en algunos casos (Liedtke et al., 2018). Por eso su indicación ha de ser considerada con cautela y dirigirse especialmente a pacientes de alto riesgo (portadoras de mutaciones en BRCA1/2, con alta carga familiar, con irradiación torácica previa, u otros síndromes de predisposición como Li-Fraumeni o Cowden) o en casos en que se planteen dudas en cuanto a la técnica quirúrgica a emplear (pe discrepancias en tamaño según diferentes técnicas vs exploración física) o una potencial cirugía reconstructiva que implique la mama contralateral. En determinados casos puede asistir la toma de biopsia si la lesión no es identificada por otras técnicas de imagen. Los hallazgos de la RMN mamaria también se categorizan según el sistema BI-RADS previamente mencionado.



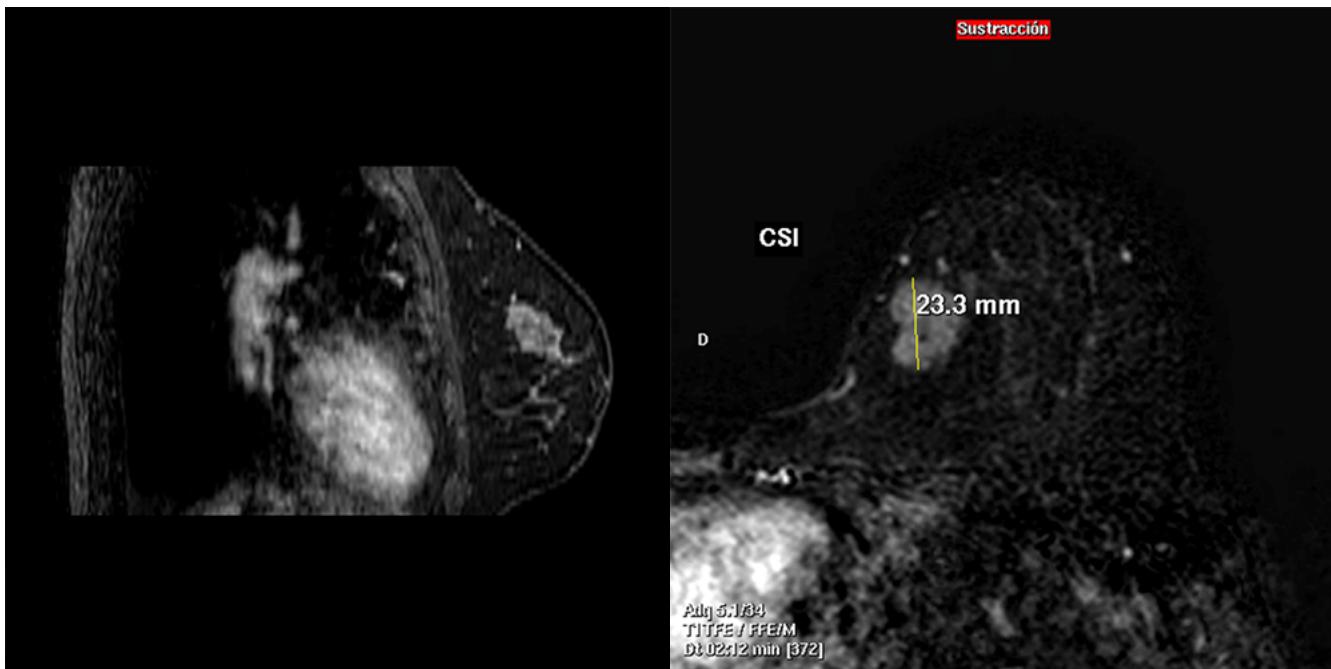


Figura 2. RMN mamaria con secuencia TSE T2 axial con supresión grasa, secuencias dinámicas FFE-T1 axial THRIVE tras administración de gadolinio, estudio de sustracción, análisis de curvas de captación intensidad-tiempo y reconstrucciones 3D en los planos sagital y coronal. En mama izquierda el proceso neoplásico se corresponde con un foco de captación nodular en cuadrante superointerno de 23 mm de eje máximo con características morfológicas y dinámicas de malignidad.

■ Confirmación histológica :

La caracterización anatomo patológica de los hallazgos sospechosos por imagen es un paso esencial en el proceso diagnóstico del CM y debe ser realizar antes de iniciar ningún tratamiento (Senkus et al., 2015). La biopsia con aguja gruesa (BAG) 14-18G o la biopsia asistida por vacío (BAV), con la que se pueden obtener múltiples cilindros con una sola incisión cutánea, de la lesión sospechosa habitualmente cuenta con material suficiente para la caracterización de la lesión morfológicamente, la potencial distinción entre lesiones invasivas e in situ así como la realización de los biomarcadores básicos como son la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), la sobre-expresión de HER2 y el índice proliferativo (Ki-67) necesarios en el diagnóstico de CM. Las muestras obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) pueden identificar la presencia de malignidad y son útiles en el diagnóstico diferencial de masas quísticas pero su sensibilidad y especificidad es menor que la BAG/BAV, que es el método diagnóstico de elección en CM. La PAAF puede ser de utilidad en la confirmación de lesiones sospechosas adicionales identificadas en las pruebas de imagen en la evaluación de la multifocalidad/centricidad de la enfermedad. Habitualmente el método que guía la toma de biopsia es la ecografía, pero en caso de tratarse de microcalcificaciones o distorsiones sospechosas solo detectables por mamografía, la biopsia guiada por estereotaxia será de elección. Hay algunos casos en que la lesión solo se identifica por RMN y esa será la técnica guía para la toma de biopsia. Tras la confirmación histológica se recomienda colocar un marcador radioopaco sobre todo en el caso de pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante para poder identificar la lesión a lo largo de su control evolutivo para la planificación del tratamiento quirúrgico posterior.

La documentación de la infiltración cutánea puede precisar la toma de una biopsia "punch" de la piel y en caso de existir alteraciones cutáneas macroscópicas el seguimiento con fotografías seriadas de la evolución puede ser de utilidad.

En caso de existir telorrea asociada en el momento del diagnóstico inicial se recomienda la toma de muestra de la secreción para su estudio citológico además de los estudios anteriores. En estos casos en ocasiones se recurre a la galactografía que permite evaluar el sistema ductal mediante la introducción de contraste radiopaco, útil en el diagnóstico diferencial de ectasias ductales, papilomas intraductales o CM que pueden compartir este síntoma, sin embargo, es un método incomodo y a veces doloroso.



Figura 3. BAG con control ecográfico de foco neoplásico localizado en cuadrante superointerno de mama izquierda con posterior colocación de coil que queda alojado en interior de la lesión en paciente candidata a tratamiento neoadyuvante de entrada.

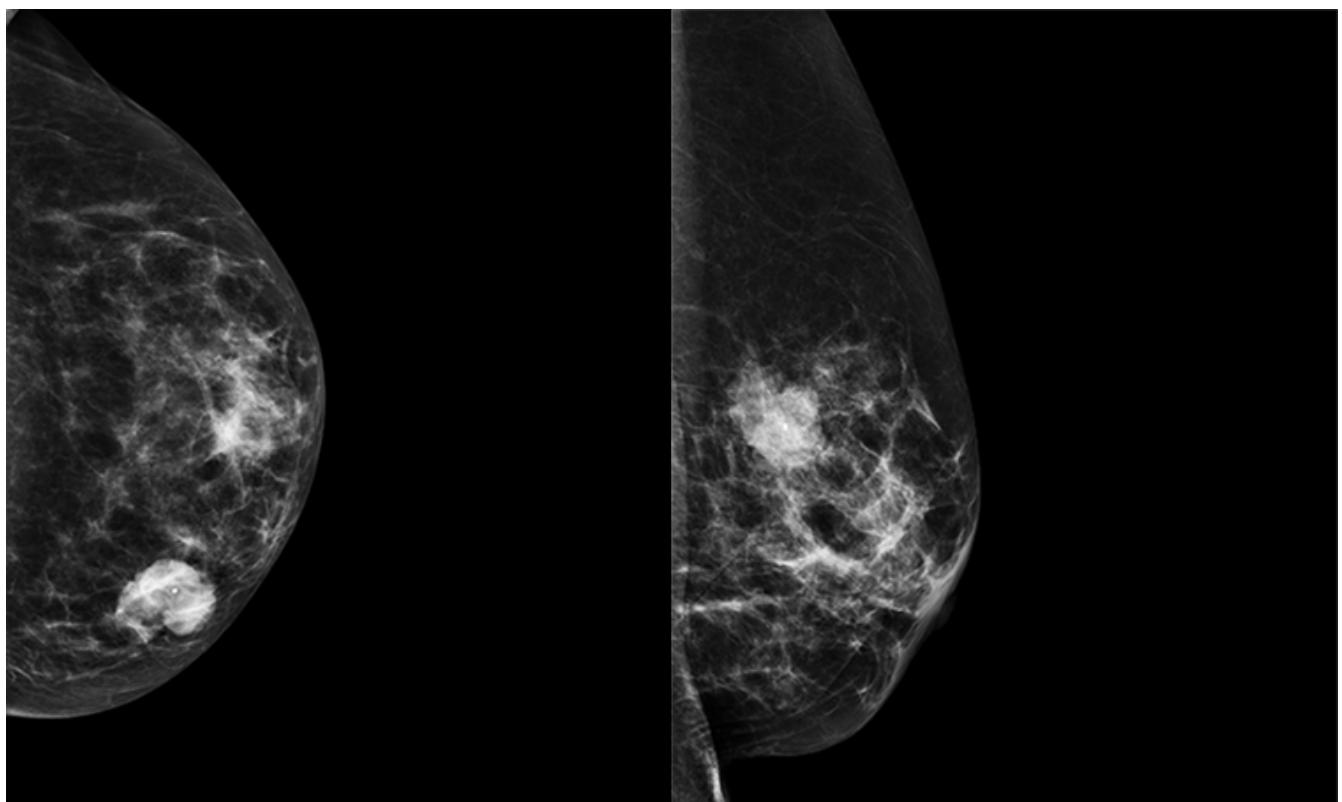


Figura 4. Imagen mamográfica obtenida tras la colocación de coil marcador en paciente candidata a tratamiento neoadyuvante para comprobar su correcta colocación

Afectación ganglionar (axilar y mamaria interna) (N)

■ Ecografía axilar :

La ecografía es la técnica de elección para la estadificación de la axila preoperatoriamente y debe ser parte del estudio inicial de las pacientes con sospecha de CM dado que el estado de la afectación ganglionar es uno de los principales factores pronósticos en CM que condiciona su planteamiento terapéutico. Ante la presencia de hallazgos sospechosos se recomienda proceder a una PAAF o BAG de las adenopatías sospechosas según proceda. Dentro de los hallazgos sospechosos se encuentran el aumento de tamaño, la pérdida del hilio graso y el engrosamiento cortical focal o difuso.

La RMN mama y la TC pueden ayudar a detectar adenopatías supraclaviculares o en mamaria interna pero no son estándar para la evaluación de la afectación axilar.

■ Confirmación histológica :

La PAAF guiada por ecografía es de elección para el estudio de adenopatías sospechosas. Ha de considerarse el marcaje radiológico de las adenopatías biopsiadas en caso de pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante para ayudar al planteamiento del manejo de la axila post-tratamiento sistémico primario.



Figura 5. En el hueco axilar izquierdo se visualizan ganglios con engrosamiento difuso de la cortical. PAAF con control ecográfico de uno de ellos extrayendo material que se envía a anatomía patológica

Historia clínica, exploración física y estudios complementarios iniciales

Para completar la estatificación de la enfermedad una vez confirmado el diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante es preciso valorar la presencia de metástasis a distancia. Solo un 5-10% de las pacientes diagnosticadas de CM serán metastásicas de novo en los países de nuestro entorno, en España menos del 5% según los datos del estudio Alamo 3 de GEICAM. Las recomendaciones de las guías internacionales sugieren que la realización de amplios estudios de imagen no es adecuada en pacientes con CM de modo rutinario, sino que los estudios han de adaptarse al grado de sospecha inicial y a la estadificación locorregional previamente conocida (García-Saenz et al., 2015; Gradishar et al., 2018; Senkus et al., 2015). Así los estudios se dirigirán según la información obtenida en la anamnesis, la exploración física y en los resultados de laboratorio:

En las pacientes con elevación en los niveles de fosfatasa alcalina, hipercalcemia o dolor óseo habría que considerar la realización de gammagrafía ósea o estudios específicos según la localización concreta de los síntomas si aplica (radiografía o RMN).

En las pacientes que presenten sintomatología pulmonar (disnea, tos, hemoptisis...) se podrá considerar la realización de radiografía de tórax o TAC torácico para completar el estudio de extensión.

Las pacientes con alteración de la función hepática, elevación de los niveles de fosfatasa alcalina, dolor abdominal o alteraciones detectadas en la exploración física a nivel abdominal pélvico hay que valorar la realización de Ecografía o TAC abdomino/pélvico como ampliación del estudio inicial.

Si tenemos en cuenta el estadio loco-regional, las pacientes con tumores localmente avanzados (a partir de estadios III o >T3 o >N2) o CM inflamatorio son candidatas para ampliar el estudio de inicial con TC tórax/abdomen/pelvis e incluso gammagrafía ósea.

El uso de la PET TC como método diagnóstico en pacientes con CM precoz debe estar limitado a aquellos casos en que los métodos de imagen tradicionales no sean concluyentes especialmente en los casos de enfermedad localmente avanzada (a partir de estadios III), hay alto grado de consenso en no considerar estudios de imagen avanzados en pacientes en estadios precoces (0-II) de manera rutinaria (Bychkovsky & Lin, 2017; Caresia Aroztegui et al., 2017; Groheux et al., 2016). Las guías ESMO sugieren considerar el uso de PET TC como sustituto de las técnicas de imagen tradicional en caso de pacientes de alto riesgo candidatas a quimioterapia neoadyuvante además de para las pacientes con enfermedad localmente avanzada y/o inflamatoria (Senkus et al., 2015).

Clasificación TNM y estadios del CM

La enfermedad se debe estadificar con la información clínica o patológica (obtenida tras la cirugía) disponible de acuerdo con el sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer, AJCC. La información clínica se emplea en todos los pacientes como guía para el planteamiento terapéutico inicial estableciendo el estadio pronóstico clínico (cTNM), mientras que el estadio patológico se aplica a las pacientes que se intervienen quirúrgicamente de entrada (pTNM), finalmente aquellas pacientes que reciben terapia neoadyuvante sistémica de entrada serán clasificadas como ycTN si no son intervenidas o ypTN si son intervenidas añadiendo la información sobre el grado de respuesta al tratamiento. Este sistema aplica tanto al carcinoma invasivo como al carcinoma ductal *in situ*. En su última edición (8^a) recientemente publicada (Brierley, Gospodarowicz, O'Sullivan, & Wittekind, 2017), el principal cambio es la consideración de datos relacionados con la biología de la enfermedad (grado histológico, estado de receptores de estrógenos y progesterona, o HER2, marcador de proliferación Ki-67 o índice mitótico y la consideración de paneles pronóstico genómicos si se encuentran disponibles como Oncotype Dx, Mammaprint, Endopredict, Prosigna o Breast Cancer Index) (Weiss, King, Hunt, & Mittendorf, 2018) para la asignación del estadio en conjunto con la información sobre el tumor primario (T), la afectación ganglionar regional (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). La clasificación de acuerdo con la extensión y biología de la enfermedad nos permitirá estimar el pronóstico y riesgo de recaída, ayudando a decidir el tratamiento más apropiado en cada caso. El otro cambio significativo de la ultima versión de la AJCC es la exclusión del carcinoma lobulillar *in situ* o neoplasia lobulillar del sistema de estadificación (Hortobagyi, Edge, & Giuliano, 2018). A continuación, se especifican las definiciones de cada una de las categorías referentes al tumor primario (T), figura 6, a la afectación ganglionar regional (N), figura 7, y a la presencia de metástasis (M), figura 8, según la 8^a edición de la clasificación TNM de la AJCC (Brierley et al., 2017).

T CATEGORY	T CRITERIA
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS) ^a	Ductal carcinoma <i>in situ</i> (DCIS)
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement from >1.0-1.9 mm to 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

Figura 6. Categorías T de acuerdo a clasificación TNM 8^a edición, publicada por (Giuliano et al., 2017).

CATEGORY	CRITERIA
cN ^a	
cNX ^b	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I and II axillary lymph node(s)
cN1mi ^c	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN2a	Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I and II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I and II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
pN ^d	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel lymph nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary lymph nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I and II axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary lymph nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Figura 7. Categorías N (clínica y patológica) de acuerdo a la clasificación TNM 8^a edición, publicada por (Giuliano et al., 2017).

M CATEGORY	M CRITERIA
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases ^a
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or and no deposits no greater than 0.2 mm detected microscopically or by using molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional lymph node tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

Figura 8. Categorías M de acuerdo a la clasificación TNM 8^a edición, publicada por (Giuliano et al., 2017). Una vez especificadas cada una de las categorías la AJCC define los estadios anatómicos recogidos en la figura 9:

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	THEN THE STAGE GROUP IS... ^b
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Figura 9. Estadios definidos en la 8^a edición de la clasificación de la AJCC para el CM, publicada por (Giuliano et al., 2017).

Papel del equipo multidisciplinar/comité de tumores en el manejo del CM

Ante la sospecha diagnóstica de CM es preciso iniciar una labor coordinada entre diversos especialistas para acelerar el diagnóstico y planteamiento terapéutico estableciendo **una hoja de ruta para la paciente**. La decisión sobre el tratamiento primario de elección se adaptará a cada paciente y tumor concretos y precisa de la colaboración de radiólogos, anatomo-patólogos, cirujanos-ginecólogos, cirujanos plásticos, oncólogos médicos y radioterapeutas que evaluarán el caso en un comité de tumores. El equipo multidisciplinar lo completan enfermeras, psicólogos, rehabilitadores, trabajadores sociales, expertos en fertilidad o geriatras para población anciana y expertos en cáncer heredofamiliar o consejo genético, pues todos ellos pueden aportar su experiencia para diseñar el tratamiento de cada paciente concreta en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad (Leclerc, Jerusalem, Devos, Crielaard, & Maquet, 2016; Saini et al., 2012). Desde un punto de vista diagnóstico, es fundamental que la unidad de radiodiagnóstico cuente con los medios necesarios para caracterizar por completo la lesión, proceder a la toma de biopsias para su confirmación y análisis posterior.

Bibliografía

- 1 Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., O'Sullivan, B., & Wittekind, C. (2017). TNM classification of malignant tumours (8th ed.). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- 2 Bychkovsky, B. L., & Lin, N. U. (2017). Imaging in the evaluation and follow-up of early and advanced breast cancer: When, why, and how often? *The Breast*, 31, 318–324.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977616300911>
- 3 Caresia Aroztegui, A. P., García Vicente, A. M., Alvarez Ruiz, S., Delgado Bolton, R. C., Orcajo Rincon, J., Garcia Garzon, J. R., ... Garcia-Veloso, M. J. (2017). 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumor Biology*, 39(10), 1010428317728285.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428317728285>
- 4 Garcia-Saenz, J. A., Bermejo, B., Estevez, L. G., Palomo, A. G., Gonzalez-Farre, X., Margeli, M., ... Ciruelos, E. (2015). SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clinical and Translational Oncology*, 17(12), 939–945.
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12094-015-1427-3>
- 5 Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., ... Hortobagyi, G. N. (2017). Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(4), 290–303.
<https://doi.org/10.3322/caac.21393>
- 6 Gradishar, W. J., Anderson, B. O., & Abraham, J. (2018). NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer*, 212
- 7 Groheux, D., Cochet, A., Humbert, O., Alberini, J.-L., Hindié, E., & Mankoff, D. (2016). 18F-FDG PET/CT for Staging and Restaging of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(Supplement 1), 17S-26S.
http://jnm.snmjournals.org/content/57/Supplement_1/17S
- 8 Hortobagyi, G. N., Edge, S. B., & Giuliano, A. (2018). New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (38), 457–467.
https://doi.org/10.1200/EDBK_201313
- 9 Leclerc, A.-F., Jerusalem, G., Devos, M., Crielaard, J.-M., & Maquet, D. (2016). Multidisciplinary management of breast cancer. *Archives of Public Health*, 74.
<https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-016-0163-7>
- 10 Liedtke, C., Jackisch, C., Thill, M., Thomssen, C., Müller, V., Janni, W., & Committee, on behalf of the A. B. (2018). AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care*, 13(3), 196–208.
<https://www.karger.com/Article/FullText/489329>

- 11** Raghavendra, A. S., & Tripathy, D. (2018). How Does MR Imaging Help Care for the Breast Cancer Patient? Perspective of a Medical Oncologist. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 26(2), 289–293.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S106496891730171X?via%3Dihub>
- 12** Saini, K. S., Taylor, C., Ramirez, A.-J., Palmieri, C., Gunnarsson, U., Schmoll, H. J., ... de Azambuja, E. (2012). Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(4), 853–859.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdr352>
- 13** Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., ... Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(suppl_5), v8–v30.
https://academic.oup.com/annonc/article/26/suppl_5/v8/344805
- 14** Spick, C., & Baltzer, P. A. T. (2014). Diagnostic utility of second-look US for breast lesions identified at MR imaging: systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 273(2), 401–409.
<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.14140474>
- 15** Weiss, A., King, T. A., Hunt, K. K., & Mittendorf, E. A. (2018). Incorporating Biologic Factors into the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System: Review of the Supporting Evidence. *The Surgical Clinics of North America*, 98(4), 687–702.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610918300355?via%3Dihub>

2.2 DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA

Objetivos



Familiarizarse con los tipos de pruebas y muestras que se manejan en los servicios de anatomía patológica y sus indicaciones.



Situar la solicitud del estudio en el contexto del paciente y aprender a interpretar un informe anatomicopatológico.



Conocer las implicaciones pronósticas y terapéuticas de los diagnósticos anatomicopatológicos.

La anatomía patológica es la rama de la medicina que se ocupa del estudio, por medio de técnicas morfológicas, de las causas, el desarrollo y las consecuencias de las enfermedades. El fin último de esta especialidad es el diagnóstico correcto de biopsias, piezas quirúrgicas, citologías y autopsias.

Cáncer de mama. Tipos histológicos

La arquitectura histológica de la glándula mamaria está constituida por una red de lóbulos, ramificados a su vez en lobulillos unidos por conductos (ductos) que trasportan la secreción proteica hasta el pezón, donde desembocan en los conductos galactóforos. Tanto los lobulillos como los ductos están recubiertos por células epiteliales, delimitados por una membrana basal y rodeados de estroma (tejido fibroso) y grasa. En la glándula mamaria se describen multitud de neoplasias de diverso origen, siendo las más comunes: carcinomas (origen en células epiteliales), sarcomas (estirpe mesenquimal) y linfomas (estirpe hematopoyética). De ellos, el de estirpe epitelial (el carcinoma infiltrante de mama), es el cáncer más frecuente en mujeres.

Se denomina carcinoma no invasivo o “in situ” a la proliferación maligna que se produce en el interior del conducto mamario, sin traspasar la pared (membrana basal) del mismo, es decir, sin invasión o infiltración del tejido (estroma) que lo rodea. Cuando la proliferación celular maligna traspasa la pared o membrana basal, invadiendo el estroma circundante, se conoce como carcinoma invasivo o infiltrante. Esta invasión puede permitir a las células tumorales alcanzar los vasos linfáticos y sanguíneos y extenderse así a otras partes del cuerpo, en lo que conocemos como metástasis, que puede afectar tanto a los ganglios linfáticos axilares próximos a la mama como a otros órganos distantes.

Los tipos histológicos más frecuentes de cáncer de mama invasivo son: el carcinoma ductal infiltrante, que se origina en los conductos y es el tipo más frecuente, y el carcinoma lobillular infiltrante, que se origina en las células de los lobulillos mamarios.

Además de ellos, la OMS en su clasificación de los tumores mamarios (Septiembre 2011), reconoce múltiples variantes menos frecuentes (carcinoma tubular y cribiforme, carcinoma medular, carcinoma metaplásico, carcinoma con diferenciación apocrina, carcinoma tipo glándula salival, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucinoso y carcinoma con células en anillo de sella, carcinoma con rasgos neuroendocrinos, carcinoma papilar infiltrante y carcinoma micropapilar). Además se describen variantes excepcionalmente raras (carcinoma secretor, carcinoma oncocítico, carcinoma sebáceo, carcinoma rico en lípidos y carcinoma rico en glucógeno) (libro¹).

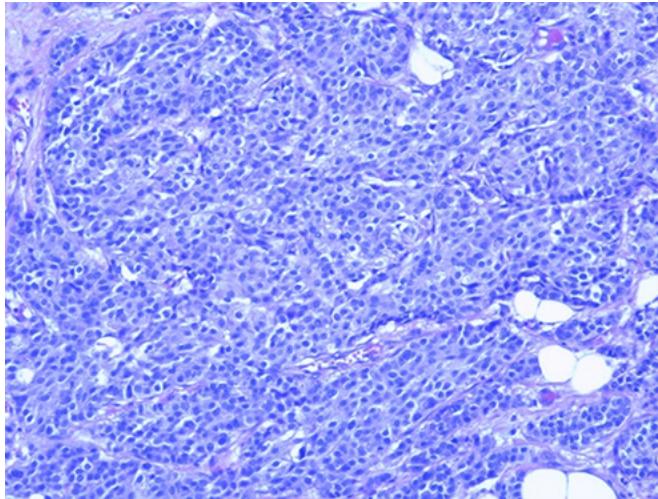


Figura 1. Carcinoma ductal usual no específico. Patrón sólido, con escasa formación de luces glandulares. (10x)

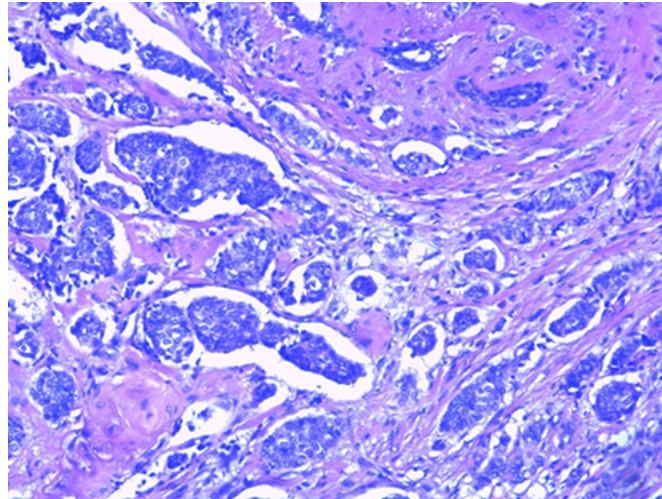


Figura 2. Carcinoma ductal. Artefacto de retracción estromal (10x)

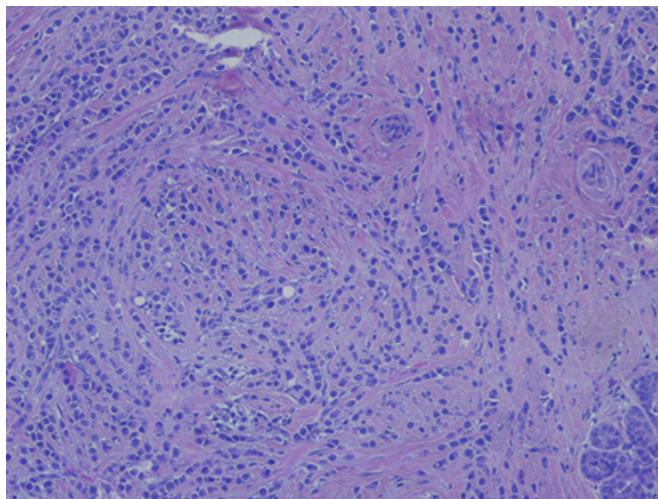


Figura 3. Carcinoma lobulillar de mama. Patrón de crecimiento típico, con formación de regueros (10x)

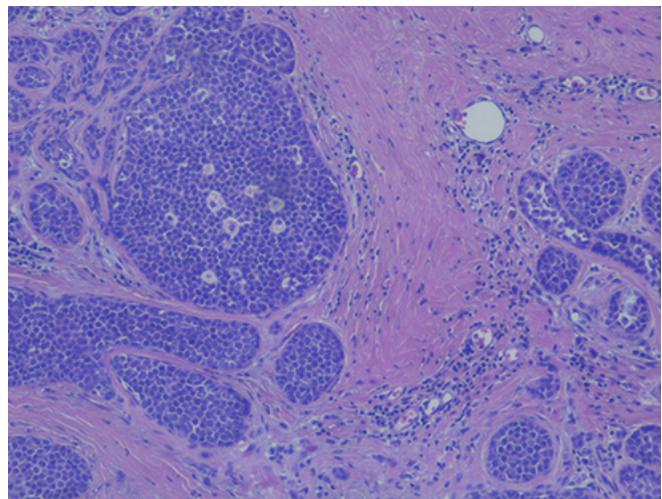


Figura 4. Carcinoma lobulillar de mama. Crecimiento in situ. (10x)

Diagnóstico anatomo patológico del cáncer de mama. Tipos de muestras histológicas

Ante la sospecha clínica en pruebas radiológicas o de imagen de una lesión mamaria, el único método definitivo para su diagnóstico es la extracción de una muestra o biopsia.

Estas son principalmente de seis tipos:

Biopsia con aguja fina, realizada por el radiólogo (conocida como punción aspiración con aguja fina, PAAF), con la que se obtienen únicamente células sueltas.

Biopsia con aguja gruesa o asistida por vacío (BAG, BAV), con la que se obtiene una pequeña porción cilíndrica de la lesión. Tras su estudio al microscopio, el patólogo podrá confirmar o descartar su naturaleza maligna. Estos procedimientos han desbancado a la PAAF y son los de elección para el diagnóstico inicial de las lesiones mamarias.

Estudio intraoperatorio de las lesiones mamarias. Diagnóstico provisional de la lesión mediante estudio de cortes en congelación. Limitado a circunstancias excepcionales como lesiones de alta sospecha de malignidad en las que no se haya podido establecer un diagnóstico anatomopatológico de certeza. No recomendada en lesiones no palpables, de tamaño inferior a 1 cm o calcificadas.

Estudio intraoperatorio del ganglio centinela: citológico, histológico o mediante OSNA (one step acid nucleic amplification).

PAAF o BAG de ganglios axilares, para confirmación histológica del estatus metastásico del ganglio. Permite la toma de decisiones terapéuticas.

Piezas quirúrgicas de extirpación o escisionales (tumorectomías/mastectomías) con finalidad de diagnóstico, estadificación, factores pronósticos o valoración de efecto de tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Qué debe incluir el informe anatomicopatológico

Una vez que el patólogo recibe la biopsia, ha de preparar el tejido para posteriormente realizar su estudio al microscopio y elaborar un informe, en el que deben constar una serie de informaciones relativas al tumor que serán necesarias para establecer los factores pronósticos y los posteriores tratamientos del paciente.

La complejidad de los informes anatomicopatológicos ha aumentado en los últimos años debido a las necesidades oncológicas de información para el tratamiento individualizado de los pacientes. Cada tipo de muestra tiene unas indicaciones y finalidades específicas. De esta forma, en las biopsias de pequeño tamaño, el objetivo es establecer un diagnóstico y un perfil inmunohistoquímico (IHQ) para tomar decisiones terapéuticas. En las piezas quirúrgicas escisionales, deben incluirse otros datos que aporten información pronóstica (estadificación). En las piezas post neoadyuvancia deben valorarse criterios morfológicos que permitan establecer probabilidad de recurrencia del tumor.

Según el tipo de muestra, el informe anatomicopatológico debe incluir los siguientes datos :

PAAF

Ante una lesión mamaria sospechosa, el uso de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) permite tanto el diagnóstico de las lesiones benignas evitando cirugías innecesarias, como la confirmación de malignidad para plantear el tratamiento adecuado. El estudio citológico facilita un diagnóstico rápido de malignidad, aunque no permite discriminar con frecuencia entre un carcinoma *in situ* y un carcinoma infiltrante. Si el material obtenido lo permite, se podrá realizar un estudio de diferentes parámetros, como por ejemplo atipia nuclear, y expresión inmunohistoquímica de receptores

hormonales, Ki67 y HER2. A pesar de la menor utilización de la PAAF, esta continúa siendo una técnica útil para evaluar lesiones metastásicas, recidivas y realizar estudio de ganglios axilares.

El diagnóstico del informe citológico se incluirá dentro de los grupos siguientes (1):

C1 : No valorable o muestra inadecuada

C2 : Benigno

C3 : Atipias probablemente benignas

C4 : Sugestivo de carcinoma

C5 : Compatible con carcinoma

BAG/BAV

Este tipo de procedimientos son diagnósticos y su objetivo principal es establecer categorías diagnósticas que permitan la toma de decisiones. No siempre permiten llegar a un diagnóstico definitivo. Las categorías diagnósticas se resumen en los siguientes puntos, que establece la Guía Europea de garantía de calidad en cribado mamográfico (2):

B1 : Normal o no interpretable. Puede indicar una muestra insuficiente, no representativa o no valorable por incidentes técnicos.

B2 : Lesiones benignas. De igual forma que las lesiones malignas, las lesiones benignas también se clasifican según su origen en: fibroepiteliales (fibroadenoma, tumor phyllodes, hamartoma de mama), epiteliales (papiloma, papiloma con atipia, adenosis esclerosante, adenosis microglandular, adenomas y cicatriz radial), mioepiteliales (mioepiteliosis intraductal/periductal, adenosis adenomioepitelial, adenomioepitelioma benigno), mesenquimales (tumores vasculares benignos, lipomas, tumores de células granulares) y en tumores del pezón (adenomas del pezón). Todas ellas son susceptibles de ser biopsiadas por sospecha radiológica.

B3 : Lesiones benignas pero de potencial biológico incierto. Proliferaciones intraductales atípicas, neoplasia intralobulillar, lesiones fibroepiteliales con hipercelularidad estromal, lesiones papilares, cicatriz radial/lesión esclerosante compleja, lesiones tipo mucocele. En las lesiones benignas y en aquellas con potencial biológico incierto, lo principal es establecer el diagnóstico diferencial con las lesiones malignas (*in situ* o infiltrantes). Para ello, en anatomía patológica se valoran una serie de criterios: patrón de crecimiento, atipia citológica, actividad proliferativa (presencia o no de figuras de mitosis) y técnicas inmunohistoquímicas de apoyo para valorar la persistencia de estrato mioepitelial (las lesiones benignas mantienen estrato mioepitelial periférico delimitando las estructuras ductales y acinares).

B4 : Sospechoso de malignidad. Material con probable carcinoma pero con problemas técnicos derivados de artefacto por compresión, de fijación o inclusión defectuosa, células neoplásicas sobre material hemático y proliferación intraductal sospechosa pero escasamente representada en la biopsia.

B5 : Maligna. Neoplasia lobulillar variante pleomórfica o con necrosis, carcinoma in situ (CDIS), carcinoma infiltrante, sarcomas y otras neoplasias malignas. Enfermedad de Paget mamaria. Este último diagnóstico se refiere a la presencia de células neoplásicas (adenocarcinoma) dispuestas individualmente o formando pequeños grupos en el espesor de las células epiteliales (escamosas) de la epidermis en la piel del pezón. Se relaciona en más del 90% de los casos con un carcinoma intraductal o infiltrante subyacente.

Una vez establecido el diagnóstico de malignidad, el informe debe incluir obligatoriamente los siguientes datos:

Grado histológico

Clasifica al tumor en 3 categorías: bien, moderada o pobemente diferenciado (grado 1, 2 y 3) según un método semicuantitativo (Bloom-Richardson modificado)³ en el que se valoran tres parámetros: la formación de túbulos y estructuras glandulares, el pleomorfismo nuclear y el contejo de mitosis. Se establece una escala de tres valores en cada uno de estos parámetros, en función del porcentaje de formación de túbulos (1, si más del 75% del tumor infiltrante forma estructuras tubulares; 2, si forma túbulos entre el 10 y el 75% del tumor y 3, si lo hace menos del 10%), del grado de atipia citológica (1: atipia leve; 2: moderada; 3: severa) y del número de mitosis (varía según el microscopio ya que depende del tamaño del campo de gran aumento, pero puede considerarse 1 si hay menos de 4 mitosis por diez campos de gran aumento; 2, si hay entre 5 y 9; 3, si hay diez o más). Así, un tumor que obtenga de 3 a 5 puntos se considera bien diferenciado, moderadamente diferenciado si obtiene 6-7 y pobemente diferenciado si obtiene 8 o 9. El grado histológico de la neoplasia es un factor pronóstico muy potente.

Tipo de tumor

Puede ser carcinoma no invasivo (in situ) o carcinoma infiltrante.

Variante histológica

(según clasificación de la OMS, 2012)

Además de estos datos, en el informe pueden incluirse datos adicionales como el tamaño del tumor en su eje longitudinal mayor, y la presencia de invasión de estructuras vasculares o espacios perineurales.

En caso de disponer de material suficiente, es mandatorio realizar un perfil IHQ y técnicas moleculares adicionales que permitan clasificar el tumor según la clasificación molecular del cáncer de mama. El perfil IHQ debe incluir valoración de la expresión del receptor de estrógenos (RE) y progesterona (RP), Ki67 (indicativo de proliferación celular) y Her2.

Tanto ASCO como CAP han emitido recomendaciones para informar los resultados de IHQ para RE, RP 5. Se debe estimar el porcentaje de núcleos teñidos (positivos) y la intensidad de la tinción. El número de células positivas se puede expresar como un porcentaje absoluto o dentro de un rango de categorías discretas. La intensidad se refiere al grado de positividad nuclear de la tinción predominante. Se debe valorar como baja (1+), intermedia (2+) o alta (3+). La intensidad de la tinción se afecta por la cantidad de proteína presente, así como por el anticuerpo utilizado y por el sistema de recuperación antigénico empleado.

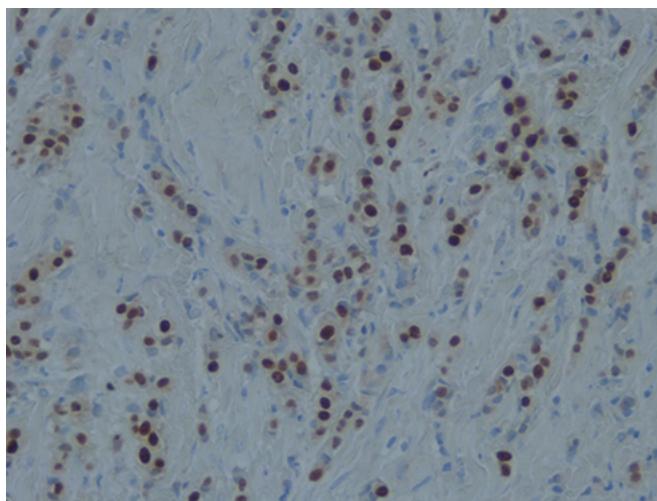


Figura 5. Expresión nuclear de RE con intensidad fuerte (3+) en carcinoma de mama (20x)

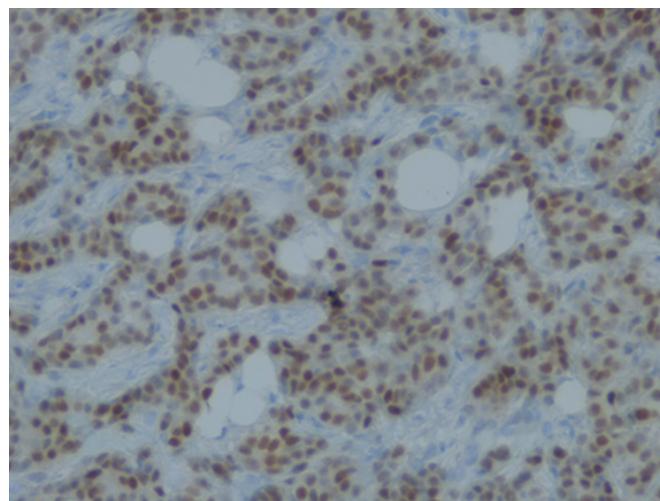


Figura 6. Expresión nuclear de RP con intensidad moderada (2+) en carcinoma de mama (20x)

El Her2/neu, conocido también como ErbB2, es un protooncogén localizado en el brazo largo del cromosoma 17. Se trata de un receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano, clave para el crecimiento y la división normal de las células, por lo que su expresión anormal está vinculada a procesos cancerosos. Se ha convertido en un importante marcador y diana de tratamiento oncogénico, especialmente del cáncer de mama. El patólogo puede determinar el estatus del gen Her2 (amplificado o no) en el tejido mediante la evaluación de la expresión de la proteína en la membrana de las células tumorales utilizando IHQ o mediante la evaluación del número de copias del gen

HER2 utilizando hibridación in situ (ISH). Mediante IHQ, el resultado se expresa en una escala de tres, en función de la intensidad de expresión de membrana:

Negativo (score 0,1+)

No se observa tinción o tinción de membrana incompleta, débil/apenas perceptible en $\leq 10\%$ de las células tumorales.

Equívoco/dudoso (2+)

Tinción de membrana incompleta y/o tinción ligera a moderada en $>10\%$ de las células tumorales o tinción completa intensa en $\leq 10\%$ de las células tumorales.

Positivo (score 3+)

Tinción positiva intensa en $>10\%$ de células tumorales.

En los casos equívocos, está indicado ampliar el estudio con técnica de hibridación in situ (ISH), para establecer de manera fiable la amplificación del gen Her2:

Negativo (no amplificado)

Relación HER2/CEP17 < 2 y número medio de copias HER2 < 4 por célula.

Equívoco/dudoso

Relación HER2/CEP17 < 2 y número medio de copias HER2 ≥ 4 pero < 6 por célula. Debe realizarse conteo adicional de células y consultar con otro patólogo para establecer el diagnóstico definitivo.

Positivo (amplificado)

Relación HER2/CEP17 ≥ 2 (independientemente del número de copias HER2) o promedio de número de copias HER2 ≥ 6 por célula

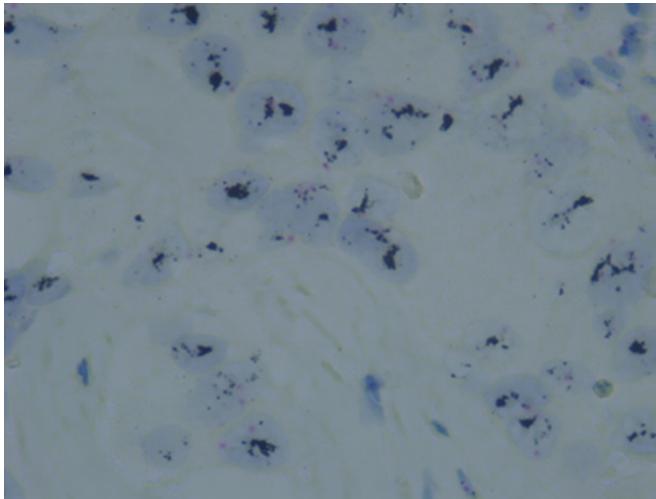


Figura 7. CISH (hibridación in situ con sonda dual cromogénica). Tumor no amplificado (60x)

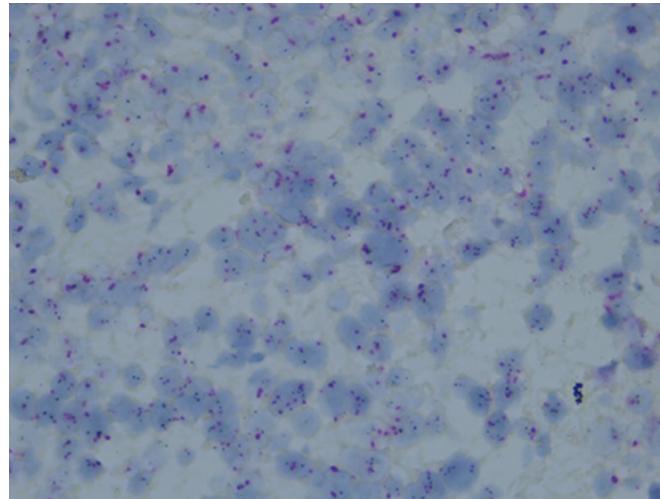


Figura 8. CISH (hibridación in situ con sonda dual cromogénica). Tumor con amplificación del gen Her2 (60x)

El hecho de que un tumor de mama presente el gen Her2 amplificado, le confiere peor pronóstico pero también mayor sensibilidad a tratamientos específicos (actúa como diana terapéutica). Por último, el Ki 67 es un marcador que se emplea para valorar de forma cuantitativa el índice de proliferación celular de la neoplasia.

El avance de las tecnologías de análisis genómico ha permitido clasificar los carcinomas de mama en cinco subtipos que conocemos como clasificación molecular del cáncer de mama. Estos subtipos son: luminal A y B, HER2-positivo, basal-like (triple negativo) y similar a la mama normal. Los principales son los cuatro primeros, que son los que tienen mayor importancia en la práctica clínica diaria. La importancia pronóstica de estos tipos moleculares hace imprescindible la catalogación de los tumores. La correlación entre el fenotipo tumoral y su perfil genético tiene sus limitaciones, aunque según los criterios de St. Gallen podemos establecerla, de manera que podemos asignar un subtipo molecular a los tumores en función de su expresión de marcadores IHQ (ver tabla 1) Los criterios de St Gallen además remarcan la idea de que lo más importante es seleccionar a los pacientes que se beneficiarán o no de una determinada terapia (6, 7, 8).

Luminal A	Luminal B	Triple negativo (basal like)	Her2 positivo
RE positivo	RE positivo	RE negativo	RE negativo
RP >20%	RP 0-20%	RE negativo	RE negativo
Her2 negativo	Her2 negativo/ positivo	Her2 negativo	Her2 positivo
Ki67 bajo (< 15%)	Ki 67 alto (> 15%)		

Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos (RE), estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. El carcinoma de mama Her2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y tienen alta tasa de respuesta a trastuzumab. El subtipo basal se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se puede asociar a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia.

Estudio intraoperatorio del ganglio centinela

El estudio intraoperatorio del ganglio centinela permite obtener un diagnóstico del estatus del ganglio centinela durante el acto quirúrgico para la toma inmediata de decisiones. Conceptualmente, es el primer ganglio linfático al que llegarán las células tumorales una vez que el tumor empieza a extenderse. En este caso, el patólogo estudiará este ganglio mientras la paciente está siendo operada. Si el ganglio presenta células tumorales, se realizará la extirpación del resto de los ganglios de la axila, y si no es así, se respetarán. El estudio puede realizarse mediante técnicas convencionales (citología/corte en congelación) o mediante rtPCR (técnica de OSNA).

El ganglio o ganglios centinela se reciben en el Servicio de Anatomía Patológica en fresco. En el análisis convencional, se miden y cortan longitudinalmente en lonchas de 1,5 a 2 mm, observándolos cuidadosamente para ver pequeñas metástasis. Se realizan improntas citológicas de las diferentes lonchas y al menos un corte por congelación. Se establece de esta forma un diagnóstico intraoperatorio que nunca será definitivo, ya que al no ser posible el estudio del ganglio completo, pueden generarse falsos negativos. Una segunda fase del estudio convencional del ganglio centinela corresponde al estudio en diferido, donde tras la fijación en formol se incluye todo el ganglio en parafina, y se realizan cortes seriados de los diferentes bloques, y un corte para estudio inmunohistoquímico (coctel de queratinas).

Si hubiese metástasis, el informe patológico debe precisar si se trata de células aisladas malignas o grupos, de una macro o de una micrometástasis, así como su localización dentro del ganglio. Las células tumorales aisladas se definen como clusters de células de tamaño inferior a 0,2 mm o que contengan menos de 200 células. La micrometástasis

es aquella que mide entre 0,2 y 2 mm de eje mayor y la macrometástasis, más de 2 mm.

El sistema de detección OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) para la detección de metástasis en ganglios linfáticos es un procedimiento automático que proporciona una medición cuantitativa de la expresión del ARNm de la citoqueratina 19 (CK19). Se realiza mediante un procedimiento isotérmico, específico y sensible, llamado RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification), que no requiere purificación previa del ARN y es mucho más rápido que los métodos de PCR convencionales, por lo que puede emplearse de forma intraoperatoria.

La medición que realiza del ARNm de CK 19 se correlaciona directamente con el tamaño de los focos metastásicos, lo que significa que puede discriminar entre macro, micro y no metástasis. Los resultados se muestran como (++) para macrometástasis, (+) para micrometástasis y (-) para las no metástasis y negativos, en función de la carga tumoral. Además, el método tiene la capacidad de analizar el ganglio linfático completo, mejorando así la sensibilidad. El diagnóstico que se obtiene en el acto intraoperatorio es definitivo.

La variable "carga tumoral" (TTL) expresa la cantidad de tumor como una variable discreta en función del número de copias de ARNm de CK19 del ganglio centinela y se correlaciona con el volumen de la metástasis. De esta forma, < 250 copias de ARNm de CK19 se considera negativo, entre 250 y 5000 copias, micrometástasis y más de 5000 copias, macrometástasis.

Este método permite además la estandarización del estudio del ganglio centinela y la definición de un perfil de alto o bajo riesgo de probabilidad de afectación del resto de ganglios axilares en función de la carga tumoral total. Se considera perfil de baja carga tumoral aquel en el que el sumatorio del número de copias de cada uno de los ganglios centinela estudiados es igual o inferior a 15000 copias de ARNm-CK19. En base a los estudios publicados, una carga tumoral total de 10000-15000 copias corresponde a una probabilidad de axila no afectada de un 85%. (9, 10)

Piezas quirúrgicas

Las piezas quirúrgicas de mama pueden ser tumorectomías, cuadrantectomías, mastectomías simples o totales (aquellas que incluyen vaciamiento ganglionar axilar) y piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia. El informe anatomopatológico debe incluir, además de los parámetros que hemos visto previamente como el diagnóstico, el tipo histológico y el grado del tumor, otra serie de aspectos relevantes para establecer el pronóstico de los pacientes:

1 : Localización y tamaño microscópico del tumor.

2 : Focalidad del tumor (uni/multifocalidad).

3 : Márgenes o bordes quirúrgicos. Puesto que durante la operación el cirujano trata de extraer el tumor con un margen adicional de tejido normal que lo rodea, con el fin de asegurar la extirpación del tumor en su totalidad. Los bordes serán estudiados minuciosamente y el patólogo examinará diferentes cortes, a veces necesitará estudiar al microscopio la totalidad de la muestra extraída, a fin de valorar si el margen está "limpio" (negativo) o si el tumor llega hasta el borde quirúrgico (positivo) lo que puede llevar a la realización de una nueva cirugía para asegurar la limpieza de los márgenes.

4 : Determinación del estado ganglionar, que se determina al estudiar los ganglios linfáticos axilares extirpados (disección ganglionar) durante la cirugía para el cáncer de mama invasivo. Si los ganglios contienen células tumorales, se denominan positivos, y el patólogo debe incluir en el informe el número de ganglios extirpados y cuántos de ellos son positivos y el tamaño de la metástasis mayor. Para ello, se aíslan todos los ganglios remitidos, cortando el tejido adiposo en lonchas finas y palpando cuidadosamente. Se han de incluir todos los ganglios, seccionados en lonchas de 2-3 mm, por su eje longitudinal. En caso de que un ganglio muestre metástasis es suficiente incluir una loncha representativa del mismo. Hemos de señalar el número de ganglios aislados, el número de ganglios metastásicos, el tamaño de la metástasis mayor, y si existe extensión extracapsular. Esto es importante a efectos de estadificación tumoral.

5 : Descripción del resto del tejido mamario así como de la afectación de la piel o el pezón, presencia de invasiones vasculares o de espacios perineurales.

6 : Si no se ha hecho previamente, el informe de la pieza quirúrgica incluirá también el estatus de los receptores hormonales, Ki 67 y Her2.

Con todo ello, se establece el estadío patológico según el sistema TNM para cáncer de mama (libro²).

Piezas post QTNA

La respuesta clínica y patológica completa a la quimioterapia sistémica primaria constituye un importante factor pronóstico y también los diferentes grados de respuesta patológica parcial. Lo más importante para valorar dicha respuesta es que la lesión inicial haya sido marcada, para poder reconocer tras el tratamiento su localización y hacer un muestreo exhaustivo de la zona. Por otro lado, el efecto de la neoadyuvancia sobre la expresión de RE, RP y c-Erb-2 permanece controvertido, aunque hay evidencia de que se producen cambios en la expresión de los mismos. Estos cambios pueden provocar la necesidad de modificación terapéutica. Por ello repetiremos el estudio en la pieza quirúrgica postquimioterapia.

Por otra parte tenemos diferentes propuestas para la evaluación de la respuesta patológica (Sistema de clasificación de la universidad de Carolina del Norte, Sistema clásico del MD Anderson (residual cancer burden o método de Symmans), Sistema del Instituto del cáncer de Milán, Sistema del NSABP y Sistema de Miller y Payne).

Los métodos más frecuentemente empleados son la escala de Miller y Payne y el Residual Cancer Burden (RCB) o método de Symmans. Este último tiene la ventaja de incluir la valoración de la respuesta al tratamiento también en los ganglios linfáticos axilares.

Método de Miller y Payne (11)

La respuesta patológica siguiendo la escala de Miller y Payne es estratificada teniendo en cuenta la proporción entre tumor viable y cambios postquimioterapia evaluando por separado el grado de respuesta a nivel local y ganglionar. El grado de respuesta patológica local se establece de acuerdo a los siguientes parámetros :

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 masa tumoral invasiva, entre el 30 y el 90% de la masa tumoral).

G4 (marcada disminución de la masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos).

G5 (ausencia de células tumorales invasivas: respuesta patológica completa).

La persistencia de neoplasia en forma de carcinoma in situ residual, en ausencia de componente infiltrante, se clasifica con este sistema como RPC.

Los “cambios atribuibles a la quimioterapia” incluyen la fibrosis e hialinización del estroma, la ectasia ductal, el infiltrado inflamatorio histiocitario especialmente cuando hay cambios xantomatosos, la necrosis y las alteraciones citológicas en células tumorales y no tumorales (agrandamiento y pleomorfismo nuclear sin pérdida de la relación núcleoцитoplasmática, vacuolización citoplasmática...).

Método de Symmanns (RCB) (12)

Para establecer el índice de carga tumoral residual después de tratamiento neoadyuvante, deben examinarse los siguientes parámetros:

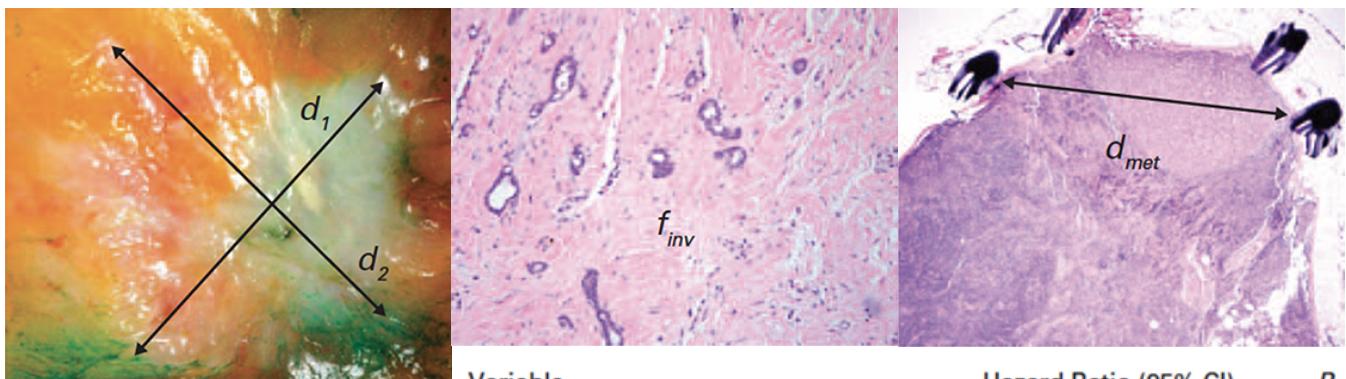
Tamaño del lecho tumoral residual (dos ejes mayores, en milímetros). Tamaño del lecho tumoral de mayor tamaño en caso de enfermedad multicéntrica. Para ello, debe incluirse en parafina una sección completa del lecho tumoral en su eje mayor.

Valoración histológica del porcentaje de celularidad tumoral residual viable en el lecho tumoral. Se establece en función de la media de celularidad viable infiltrante en distintos campos microscópicos.

Estimación histológica del porcentaje del carcinoma que es *in situ*.

Número de ganglios linfáticos metastásicos (positivos) y tamaño en milímetros de la metástasis ganglionar mayor A.

Estos parámetros se deben incluir en el algoritmo especialmente diseñado para ello en la página web del MD Anderson Cancer Center ([web¹](#)) . Se obtendrá así un valor de RCB (residual cancer burden): I, II o III en función de menor o mayor carga tumoral residual. Este parámetro tiene importante valor como predictor de recidiva.



Variable	Hazard Ratio (95% CI)	P
Primary tumor bed dimensions ($\sqrt{d_1 d_2}$)	1.24 (1.04 to 1.48)	.02
Cellularity fraction of invasive cancer (f_{inv})	7.37 (2.16 to 25.1)	.001
Size of largest metastasis (d_{met})	1.17 (0.99 to 1.38)	.06
No. of positive lymph nodes	1.11 (1.04 to 1.19)	.002

Figura 9. Definición de las variables evaluadas en la clasificación de Symmans (RCB) de acuerdo a su definición original. (13)

Bibliografía

Libros

- 1 Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, et al. (2012). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition. Lyon. IARC.
- 2 American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition. June 2018.

Revistas

- 1 Combalia N. Octubre-Diciembre 2014. Diagnóstico citológico en patología mamaria. Revista de senología y patología mamaria. 10.1016/2014.07.002
- 2 Broeders M. Codd M. et al. Revisión de la Guía publicada en 1996. Guía Europea de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico. Tercera edición. (ISBN 92-827-7430-9)
- 3 Elston CW, Ellis O. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410.
- 4 Colomer R. Aranda-López I. et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. Diciembre 2017. *Clin Transl Oncol.* 12094-017-1800-5.
- 5 Elisabeth H, Hammond D. 2010. Immunohistochemical testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clin Oncol.* Issue 16 (June): 2784-2795.
- 6 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. 2000. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 406: 747-752.
- 7 Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100: 8418-8423
- 8 Gnant M, Thomssen C et al. 2015. St. Gallen/Vienna. A Brief Summary of the Consensus Discussion Breast Care. 10:124-130.
- 9 Rubio IT, Espinosa-Bravo M. 2014. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 147(2):371-80
- 10 Espinosa Bravo M, Sansano I. 2013. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol.* 39(7):766-73

- 11** Ogston KN, Miller I, Payne S et al. 2003. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. 12, 320-327.
- 12** Symmans WF. Et al. 2017. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol. 35(10):1049-1060
- 13** Symmans WF. Et al. 2007. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol Oct 1; 25(28):4414-22.

Páginas webs

- 14** Residual Cancer Burden Calculator
<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

2.3 FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

Objetivos



En este capítulo se pretende que el alumno conozca los factores pronósticos clásicos del cáncer de mama precoz.



Se presentarán los principales test genómicos capaces de predecir el riesgo de recurrencia de las pacientes, siendo de gran ayuda en la selección de tratamiento adyuvante, y en ciertos casos predictivos de la respuesta a dicho tratamiento.

Como ya sabemos, el cáncer de mama es una patología heterogénea, en la que se engloban distintas entidades con diferente evolución y distinto pronóstico que requieren un manejo ajustado a las características concretas de cada subtipo.

En el siglo XX, la clasificación del cáncer de mama se basaba en la respuesta del tumor a la terapia endocrina. Posteriormente, se comenzó a evaluar el impacto del estado del receptor de hormonas, describiendo dos diferentes subgrupos (receptores de hormonas positivos o negativos) con distinta evolución y respuesta a la terapia endocrina (1).

La sobreexpresión de HER-2 se describió inicialmente como un predictor de falta de respuesta a la terapia hormonal. Posteriormente se demostró que el estado de HER-2 era un importante marcador terapéutico y de pronóstico independiente, lo que provocó cambios adicionales en el sistema de clasificación de esta patología (2). Estos datos permitieron el diseño y posterior aprobación de nuevas terapias dirigidas.

El avance tecnológico y su aplicación clínica ha permitido comprender mejor la biología intrínseca del cáncer de mama, contando en la actualidad con una clasificación

genómica con capacidad pronóstica y predictiva. En el año 2000 Perou y Sorlie describen diferentes subtipos en cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Her-2 enriquecido, Normal, Basal Like (3). En el año 2011, la Conferencia de Saint Gallen reconoce en interés de esta clasificación en cáncer de mama, pero en la clínica diaria no está establecido su evaluación de forma rutinaria (4).

Actualmente, la clasificación molecular de los tumores de mama asociado a factores pronósticos clásicos (incluido el tamaño del tumor, el grado nuclear y el estado nodal axilar) son fundamentales para determinar la selección de tratamientos específicos en cada situación.

■ Definiciones :

Un factor pronóstico es cualquier característica que se encuentra desde el diagnóstico (previa al inicio de cualquier tratamiento) y se correlaciona con la evolución natural de la enfermedad. Factor predictivo es aquel capaz de predecir la respuesta a un determinado tratamiento.

Factores pronósticos en cáncer de mama

Podemos diferenciar distintos tipos de factores pronósticos según:

Características clínico-patológicas

El estadio inicial de la enfermedad en cáncer de mama ha demostrado ser capaz de predecir el riesgo de recaída.

El tamaño tumoral

El tamaño tumoral inicial es un factor pronóstico importante, siendo necesario realizar una correcta estadificación basal.

El grado tumoral

El grado tumoral es un importante factor pronóstico relacionado con el riesgo de recidiva tumoral.

El estado ganglionar

El estado ganglionar ha demostrado ser capaz de predecir el riesgo de recaída tumoral, y juega un importante papel en la elección del tratamiento de la enfermedad localizada.

Un metaanálisis publicado en 2017 evaluó el riesgo de recaída tumoral en función del tamaño tumoral, estado ganglionar al diagnóstico y grado tumoral, en él fueron incluidos 88 estudios y casi 63.000 pacientes receptor estrogénico (ER) positivo que habían recibido 5 años de hormonoterapia como tratamiento adyuvante. Se observó que el riesgo sufrir recaída a distancia durante los 20 años siguientes al fin de la hormonoterapia era del 13% en tumores T1N0, pasando al 34% en los T1 N4-9. En tumores T2 N0 fue del 19%, siendo del 41% en los T2 N4-9. Según el grado tumoral (independientemente del tamaño y estado ganglionar) presentaron un riesgo de recaída a distancia del 10% los tumores de bajo grado y del 17% los de alto grado (5).

El **perfil hormonal** en el cáncer de mama ha demostrado ser un factor pronóstico y a su vez predictivo de respuesta al tratamiento endocrino. Ya en el siglo XX Dr Beatson describió como aquellas pacientes con cáncer de mama a las que se les realizaba una ooforectomía presentaban mejor evolución (6). Así la expresión de receptores hormonales positivos se considera un factor de riesgo independiente. Ellis et al realizaron un estudio con pacientes con cáncer de mama precoz (estadios II-III) tratadas con hormonoterapia neoadyuvante por 4 ciclos y posterior cirugía. Se observó que tanto el estado hormonal como el tamaño y grado tumoral eran capaces de predecir respuesta, riesgo de recaída y supervivencia (7).

Clásicamente la **expresión de HER2** ha sido considerada un factor de mal pronóstico. En un principio, la presencia de HER2 fue asociada con mayor resistencia a tratamiento endocrino con tamoxifeno, aportando un posible beneficio los inhibidores de aromatasa. El estudio BIG 1-98 sugirió que las pacientes HER2 positivas presentaban peor pronóstico independientemente del tratamiento endocrino. Osborne y Schiff describieron la interacción entre las vías de señalización de los receptores de estrógenos y EGFR como posible causa de resistencia en este grupo de pacientes. Por otra parte, la incidencia de tumores HER2 positivo se asocia con una edad más temprana de diagnóstico, mayor grado tumoral y mayor frecuencia de enfermedad localmente avanzada al diagnóstico, lo que conlleva per sé un aumento en el riesgo de recurrencia y peor supervivencia. Las nuevas terapias dirigidas anti-HER2 han permitido mejorar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de estas pacientes, considerándose en la actualidad el estado de HER2 como un factor predictivo de respuesta a dichos tratamientos. Estudios más recientes han demostrado a su vez, un beneficio del tratamiento hormonal en pacientes HER2 positivo, aunque parece que es el tratamiento antiHer-2 quien juega un papel fundamental en dichas pacientes (8).

El **antígeno Ki-67** es una proteína nuclear asociada con la proliferación celular. Se considera un biomarcador útil como factor pronóstico, siendo capaz a su vez, de predecir la respuesta a quimioterapia o tratamiento endocrino. También se ha descrito una correlación entre el valor de Ki-67 y los subtipos de cáncer de mama, de tal modo que un valor inferior al 14% sugeriría un posible subtipo Luminal A y valores superiores a éste subtipo Luminal B (9, 10).

Los **linfocitos estromales intratumorales** (TILs) han sido propuestos como marcadores de respuesta adaptativa del sistema inmune del huésped, existiendo datos que sugieren

un valor pronóstico de los TILs en el cáncer de mama. Estudios recientes observaron una correlación entre los niveles altos de TILs y la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante (11, 12). Existe una asociación entre un valor elevado de TILs y tumores con mayor actividad proliferativa como HER 2 y Triple Negativo (TN), donde podrían tener a su vez valor predictivo (13, 14, 15).

Otros biomarcadores han sido estudiados como posibles factores pronósticos, como el activador del plasminógeno (uPA) y su inhibidor (PAI-1), o la ciclina E (16).

Características genómicas

El desarrollo de nuevas tecnologías y su aplicación en la investigación del cáncer de mama nos ha permitido un mayor conocimiento de esta patología, así como la posibilidad de contar con perfiles genómicos que nos ayuden a predecir el pronóstico de la enfermedad y la respuesta terapéutica del mismo.

El tratamiento adyuvante en cáncer de mama ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en todos los subtipos. En la era previa a las plataformas genómicas, la indicación de quimioterapia se realizaba a partir de la evaluación de los criterios pronósticos clásicos. Pero sabemos que no todas las pacientes con expresión de receptores de estrógeno y ganglios negativos, se benefician de un tratamiento secuencial de quimioterapia y hormonoterapia adyuvante, y que realizar únicamente tratamiento hormonal sería adecuado. Por ello, y con la intención de realizar una terapia más individualizada en cada paciente, se han desarrollado diferentes plataformas genómicas capaces de seleccionar aquellos casos que realmente se benefician de añadir un tratamiento con quimioterapia adyuvante. El sobre tratamiento de las pacientes conlleva un aumento de efectos adversos, un detrimento en la calidad de vida de las pacientes, así como un incremento en el coste del tratamiento adyuvante.

Hoy contamos con varias plataformas que han demostrado capacidad pronóstica (y alguna de ellas también predictiva) que nos aportan valiosa información a la hora de pautar el tratamiento adyuvante más indicado en cada caso.

El **test ONCOTYPE®** se basa en el estudio de un panel de 21 genes relacionados con el estado hormonal y genes de proliferación mediante la realización de la técnica RT-PCR en el tejido tumoral en parafina. Estos genes fueron seleccionados a partir de tres estudios independientes que evaluaron 447 pacientes y 250 genes candidatos, siendo finalmente seleccionados 16 genes tumorales y 5 de referencia. Los resultados clasifican a las pacientes en 3 grupos: alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo (5, 17). Esta prueba nos aporta información sobre el riesgo de recurrencia y beneficio del tratamiento hormonal adyuvante frente a quimioterapia + hormonoterapia. A partir de análisis retrospectivo de los estudios NSABP-B20 y SWOG 8814 se observó cómo las pacientes clasificadas como alto riesgo presentaban beneficio de añadir quimioterapia en contra de las de bajo riesgo, ninguno de los estudios clarificó qué ocurría en las pacientes clasificadas como riesgo intermedio (18, 19). El estudio PLAN-B observa una excelente evolución de las pacientes clasificadas como RR < 11 tratadas únicamente con hormonoterapia (20). El estudio TransATAC evaluó, a partir de muestras tumorales en parafina de las

pacientes participantes en estudio ATAC (comparación de tratamiento con tamoxifeno vs anastrozol en pacientes postmenopáusicas ER positivo, estado ganglionar negativo), la capacidad pronóstica del test, obteniendo resultados estadísticamente significativos. Las pacientes con bajo riesgo no presentan beneficio de tratamiento con quimioterapia, las pacientes de alto riesgo se benefician de tratamiento con quimioterapia adyuvante y posterior hormonoterapia. El estudio TAILORx evalúa el beneficio de añadir quimioterapia en el grupo de riesgo intermedio, observando que el tratamiento hormonal no es inferior en términos de supervivencia libre de progresión, únicamente en pacientes menores de 50 años podría aportar beneficio añadir quimioterapia (21). Oncotype® fue comercializado en 2005 y se encuentra incorporado en las guías clínicas como factor pronostico y predictivo de respuesta al tratamiento adyuvante. El beneficio de Oncotype® en ganglios axilares positivos (1-3 ganglios) también ha sido evaluada en estudios prospectivos y retrospectivos con datos interesantes (22, 23). Dado que cuenta con resultados de estudios prospectivos, la utilidad del test está validada para los regímenes actuales de tratamiento, con un nivel de evidencia IA en capacidad de predicción de riesgo de recaída a los 5 años (21, 24).

MAMMAPRINT® también ha sido validado para predecir el riesgo de recurrencia y orientar en la decisión del tratamiento adyuvante. Se basa en el análisis por técnica de microarrays de RNA de 70 genes, capaces de clasificar el tumor de mama en alto o bajo riesgo. Su beneficio clínico fue evaluado en el estudio MINDACT, el cual incluyó pacientes con receptores hormonales positivos N0 o N1, quien confirmó que las pacientes de alto riesgo por características clínicas, pero bajo riesgo en el resultado del test, no presentaban beneficio significativo a la adición de quimioterapia adyuvante al tratamiento hormonal. Este test cuenta con un nivel de evidencia IA en capacidad de riesgo de recaída (25, 26).

El **test PROSIGNA®** se basa en la cuantificación de 50 genes (PAM50) con capacidad de determinar riesgo de recaída a distancia a 10 años. Para ello se calcula un índice de riesgo llamado ROR (Risk of Recurrence) el cual se obtiene a partir de 3 tipos de información: biológica, teniendo en cuenta cada uno de los subtipos genómicos del cáncer de mama, evaluación de genes de proliferación y características clínicas. Así esta prueba es capaz de correlacionar los datos genómicos (basados en los subtipos intrínsecos) con datos clínicos de la paciente (tamaño tumoral, estado ganglionar y grado tumoral). Clasifica a las pacientes en alto, intermedio y bajo riesgo, informándolos a su vez del subtipo molecular al que pertenece. La validación de estos resultados se llevó a cabo en varios estudios. Se realizó el test Prosigna a pacientes procedentes del estudio ATAC con o sin afectación ganglionar (N0-1), observándose una correlación entre los resultados de éste y la recurrencia a 10 años. Datos similares se obtuvieron en el estudio ABCSG-8. Este test cuenta con una evidencia IB en predicción de riesgo de recurrencia a 10 años (22, 27, 28).

ENDOPREDICT® es un perfil de expresión génica capaz de predecir el riesgo de metástasis a 10 años en pacientes tratados únicamente con terapia endocrina. Mide los niveles de expresión de 8 genes relacionados con el cáncer y 3 de referencia mediante RT-PCR, calculando un índice llamado EP-1. La puntuación tiene un rango entre 0 y 15,

siendo el valor de 5 el punto de corte entre alto y bajo riesgo. A su vez tiene en cuenta variables clínico-patológicas como el tamaño tumoral y estado ganglionar. La validación clínica de este test se realizó de forma retrospectiva a partir de pacientes incluidas en los estudios ABCSG-6 y 8. Este test cuenta con una evidencia IB en predecir riesgo de recaída a 10 años (29). Otros estudios han validado su aplicación en ganglios positivos (30).

Factores predictivos de respuesta en cáncer de mama precoz

Los factores pronósticos clásicos también pueden ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Martin et al. evaluaron la relación entre el tamaño tumoral y diversas respuestas a la quimioterapia, observando que los tumores tuvieron una mejor respuesta a los taxanos que los tumores de mayor tamaño que parecían responder mejor a los regímenes basados en antraciclinas (31, 32). El ensayo ATAC observó mejores resultados en cuanto al tiempo de recurrencia con inhibidores de la aromatasa que con tamoxifeno en pacientes ER + / PR + en comparación con ER + / PR-. Sin embargo, el ensayo BIG 1-98 mostró un beneficio para letrozol en comparación con el tamoxifeno independientemente del estado de RP (31, 32). Otros ensayos mostraron que el estado de RP no afectó en términos de SLP o SG en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (33). El estado del receptor HER-2 es un importante factor predictivo de respuesta a tratamiento antiHer-2. La terapia con trastuzumab ha mejorado tanto la SLP como la SG tanto en la etapa temprana como en estadios avanzados. Nuevos tratamientos anti-HER2 han sido aprobados en los últimos años con interesantes resultados (34-36).

El gen TOPO2A, asignado al cromosoma 17q21 es un potencial objetivo del tratamiento con antraciclinas. Arriola et al relacionaron su amplificación con una mejor supervivencia de los pacientes tratados con antraciclinas (37). Romero et al evaluó la expresión de TOPO2A en los distintos subtipos moleculares, observando una mayor expresión en los tumores de mayor índice proliferativo, como luminal B, HER2 enrich y basales (32).

También ha sido evaluada la validez predictiva de los perfiles genómicos en cáncer de mama. El estudio NSABP-B14 mostró un beneficio estadísticamente significativo de tratamiento con tamoxifeno en los subgrupos de pacientes de riesgo bajo e intermedio según la clasificación del test Oncotype® frente a placebo mientras que los pacientes de alto riesgo obtuvieron escaso beneficio (17). El estudio NSABP-B20 evaluó el beneficio de agregar un tratamiento de quimioterapia antes de 5 años de tamoxifeno adyuvante, no observándose beneficio en riesgo bajo e intermedio, pero sí en alto riesgo (18). La plataforma Mammaprint® ha sido evaluada como un predictor de respuesta a tratamiento neoadyuvante concluyendo que el subgrupo mayor riesgo presenta mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (38). Prosigna® y Endopredict® también han sido utilizados como marcadores de respuesta al tratamiento (39-41).

Conclusiones



El cáncer de mama es una patología heterogénea en la que hoy en día debemos evaluar tanto datos clínico-patológicos como moleculares, persiguiendo realizar un tratamiento más individualizado en cada paciente, para así obtener el mayor beneficio con una menor toxicidad asociada.



El sistema inmune del huésped parece ser un aspecto importante como factor pronóstico, sobre el que podríamos apoyarnos en un futuro como marcador de respuesta a nuevos tratamientos.



Los nuevos perfiles genómicos nos pueden aportar tanto datos pronósticos como predictivos de respuesta que nos ayuden a tomar una decisión terapéutica adecuada a cada situación.

Bibliografía

Libros

- 1 Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, et al. (2012). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition. Lyon. IARC.
- 2 American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition. June 2018.

Revistas

- 1 Combalia N. Octubre-Diciembre 2014. Diagnóstico citológico en patología mamaria. Revista de senología y patología mamaria. 10.1016/2014.07.002
- 2 Broeders M. Codd M. et al. Revisión de la Guía publicada en 1996. Guía Europea de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico. Tercera edición. (ISBN 92-827-7430-9)
- 3 Elston CW, Ellis O. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410.
- 4 Colomer R. Aranda-López I. et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. Diciembre 2017. *Clin Transl Oncol.* 12094-017-1800-5.
- 5 Elisabeth H, Hammond D. 2010. Immunohistochemical testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clin Oncol.* Issue 16 (June): 2784-2795.
- 6 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. 2000. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 406: 747-752.
- 7 Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100: 8418-8423
- 8 Gnant M, Thomssen C et al. 2015. St. Gallen/Vienna. A Brief Summary of the Consensus Discussion Breast Care. 10:124-130.
- 9 Rubio IT, Espinosa-Bravo M. 2014. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 147(2):371-80
- 10 Espinosa Bravo M, Sansano I. 2013. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol.* 39(7):766-73

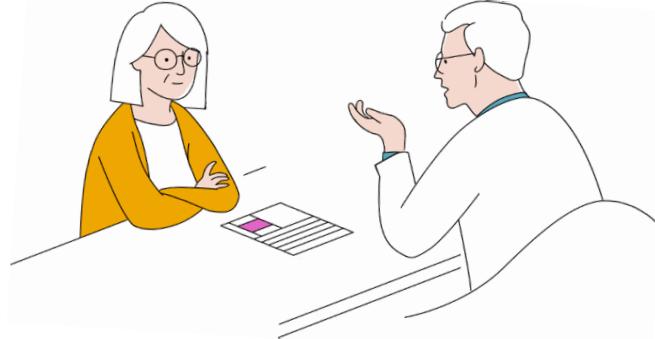
- 11** Ogston KN, Miller I, Payne S et al. 2003. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. 12, 320-327.
- 12** Symmans WF. Et al. 2017. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol. 35(10):1049-1060
- 13** Symmans WF. Et al. 2007. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol Oct 1; 25(28):4414-22.

Páginas webs

- 14** Residual Cancer Burden Calculator
<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

CASO CLÍNICO 3

1



Se atiende en consulta a una paciente de 49 años (premenopáusica), diagnosticada de carcinoma de mama ductal infiltrante (RE 95%, RP 90%, HER-2 negativo, Ki-67: 15% grado 2). Se realiza cirugía conservadora, BSGC. El resultado anatomopatológico describe una lesión de 23mm, 2 ganglios centinelas negativos (estadio pT2 pN0). Nos planteamos que tratamiento adyuvante sería el más adecuado



Nombre	María
Edad	49 años
Tipo de neoplasia	Carcinoma ductal infiltrante gr 2, RE y RP positivos, HER-2 negativo, ki-67 15% (pT2 pN0)
Motivos de consulta	La paciente acude a consulta tras cirugía para valorar tratamiento adyuvante

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Qué tratamiento sería el más adecuado para la paciente?

- a. Quimioterapia, ya que se trata de un tumor estadio II.
- b. Únicamente tratamiento hormonal adyuvante, ya que no se presenta afectación ganglionar.
- c. Tratamiento con quimioterapia y posterior radioterapia local y tratamiento hormonal adyuvante, el tamaño mayor de cm es un dato anatomo-patológico de suficiente entidad para tomar dicha decisión.
- d. La realización de un test genómico nos aportaría mayor información sobre el pronóstico de la paciente y la indicación de tratamiento adyuvante más adecuada.

SOLUCIÓN:

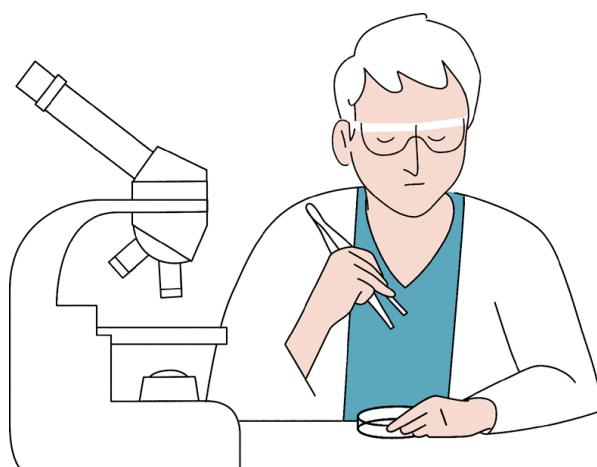


El tratamiento más adecuado sería el **d**.

JUSTIFICACIÓN:

La aplicación de un test genómico en este caso nos permitiría conocer con mayor información sobre el riesgo de recaída, así como del beneficio que aportaría añadir quimioterapia al esquema adyuvante de la paciente.

2



Se realiza un test Prosigna®, obteniéndose como resultado ROR: 30 (riesgo bajo), Luminal A.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, ¿Cuál cree que sería el tratamiento adyuvante más adecuado?

- a. Quimioterapia y posterior hormonoterapia, sigue siendo un tumor de más de 2cm.
- b. Hormonoterapia adyuvante con letrozol 2,5mg diario por 5 años.
- c. Radioterapia local complementaria y tratamiento hormonal adyuvante con letrozol 2,5mg diario por 5 años.
- d. Radioterapia local complementaria y tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno 20mg diario por 5 años.



SOLUCIÓN:

El tratamiento adyuvante más adecuado sería el **d**.

JUSTIFICACIÓN:

El hecho de que la paciente haya sido clasificada como riesgo bajo de recurrencia y Luminal A con el test Prosigna®, hace que, según los ensayos de validación clínica del test, decidimos elegir un tratamiento endocrino adyuvante, ya que el añadir quimioterapia no aporta beneficio en el riesgo de recaída a los 10 años, siendo a su vez el subtipo luminal A más sensible al tratamiento endocrino. Esta paciente podría ser clasificada como de buen pronóstico a 10 años con tratamiento endocrino adyuvante.

2.4 TRATAMIENTO LOCO-REGIONAL

Objetivos

El tratamiento conservador en el cáncer de mama, sus indicaciones y contraindicaciones.

Los tipos de mastectomías que hay y sus indicaciones en el cáncer de mama.

El tipo de cirugía de la mama y sus complicaciones más frecuentes, las indicaciones de cada tipo de cirugía en función del estadio del cáncer y de las características de la paciente.

La técnica del ganglio centinela, sus indicaciones y los casos en los que se debe continuar a linfadenectomía y los casos en los que no.

El significado de la micrometástasis en el ganglio centinela.

Las indicaciones de la linfadenectomía axilar.

Las principales toxicidades del tratamiento con RT.

El tratamiento con RT de la mama, sus indicaciones, los ensayos aleatorizados y metanálisis más importantes.

El significado de la de-escalada de dosis en RT, ejemplos.

El hipofraccionamiento en cáncer de mama.

La definición de los pacientes con perfil de bajo riesgo en cáncer de mama.

La irradiación parcial de la mama, significado, tipos e indicaciones.

La irradiación ganglionar, definición, indicaciones, ensayos clínicos que la avalan.

Las indicaciones de radioterapia postmastectomía.

Cirugía y radioterapia de la enfermedad precoz (indicaciones, tipos de terapia y perfil de efectos adversos)

Cancer de mama estado inicial

Esto incluye a las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama estadio I, IIA y IIB siempre que sean T2N1 según la AJCC, octava edición.

En general, los pacientes con cáncer de mama en estadio inicial se someten a cirugía (lumpectomía o mastectomía) con o sin radioterapia (RT).

Tratamiento conservador de la mama

El tratamiento conservador de la mama consta de cirugía conservadora (CC) más RT para erradicar los focos microscópicos de enfermedad que quedan en la mama.

Los objetivos del tratamiento conservador son tener el mismo resultado en cuanto a supervivencia que la mastectomía y con un porcentaje de recidiva local bajo, conservando la mama. Es fundamental conseguir que la CC obtenga márgenes quirúrgicos negativos (que no haya tumor en la tinta china) y después aplicar RT.

La RT adyuvante no puede sustituir un margen quirúrgico afecto.

La mastectomía y la CC seguida de RT son tratamientos equivalentes como quedó demostrado por Fisher y Veronesi en sus ensayos aleatorizados (2002) (1, 2).

En estudios observacionales más recientes se sugiere que la CC y la RT frente a la mastectomía obtiene una mejor supervivencia para determinados grupos (3, 4).

Los pacientes que tienen enfermedad multicéntrica, tumor muy grande en la mama que comprometa el resultado cosmético de la CC o microcalcificaciones dispersas por la mama sospechosas por mamografía o resonancia magnética (RM), no son candidatas a CC.

Si la paciente tiene historia previa de RT en el tórax, es precisa la administración de RT durante el embarazo o persisten márgenes quirúrgicos afectados a pesar de reexcisión, se debe realizar una mastectomía.

Para las pacientes que desean CC pero no sean candidatas al diagnóstico porque el tamaño tumoral es desproporcionado con la mama, un enfoque alternativo es el uso de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, que puede permitir realizar una CC si se obtiene una buena respuesta al tratamiento sin comprometer los resultados de supervivencia.

Contraindicaciones absolutas para tto. conservador de la mama

La mayoría de las contraindicaciones para tratamiento conservador tiene que ver con la imposibilidad de conseguir márgenes quirúrgicos libres o con la incompatibilidad de tolerar el tratamiento con RT. Las siguientes situaciones clínicas son contraindicación de tratamiento conservador:

- 1 :** Carcinoma inflamatorio de la mama.
- 2 :** Carcinoma multicéntrico de la mama.
- 3 :** Microcalcificaciones sospechosas difusas en la mama.
- 4 :** Embarazo.
- 5 :** Márgenes quirúrgicos afectados por el tumor a pesar de re-excisión (5).

Contraindicaciones relativas

1 : Las enfermedades del tejido conectivo que puedan presentar complicaciones dérmicas al exponer a la paciente a la RT (6). La esclerodermia y el Sd de Sjögren pueden tener fragilidad cutánea y se recomienda evitar la RT. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide pueden aumentar el riesgo de toxicidad dérmica y por tanto deben individualizarse los tratamientos y decidir con la paciente.

2 : Si el tumor es grande en una mama pequeña es una contraindicación relativa para conseguir un resultado cosméticamente aceptable. El tratamiento neoadyuvante con QT puede reducir el tamaño y hacer posible la CC (7).

3 : La obesidad mórbida es una contraindicación relativa porque los equipos de RT tienen limitación de peso.

4 : En pacientes portadoras de mutación BRCA1/BRCA2 hay que tener en cuenta que la mastectomía bilateral es una estrategia de reducción de riesgo. La CC en estas mujeres tiene un incremento de riesgo de segundo tumor de la mama de 2-5% por año. La mastectomía contralateral profiláctica no muestra aumento de la supervivencia (8). La decisión debe ser tomada de forma multidisciplinar con la opinión del oncólogo experto en cáncer heredofamiliar.

Decisión compartida

Significa que el paciente y el equipo multidisciplinar deben llegar a una decisión de tratamiento que tenga en cuenta los beneficios de una técnica y de otra y las particularidades y deseos de la paciente para ofrecer el mejor tratamiento individualizado (9). El equipo multidisciplinar debe estar integrado por todos los especialistas que participan en el diagnóstico y tratamiento de la paciente con cáncer de mama (10).

Cirugía conservadora

La CC consiste en la extirpación del tumor primario y en la evaluación del estado axilar la mayoría de las veces a través de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC).

Un factor muy importante para conseguir una baja tasa de fallo local es obtener márgenes quirúrgicos de resección libres.

Tanto la SSO (Society of Surgical Oncology) como la ASTRO (American Society for Radiation Oncology) recomiendan usar la definición de no tumor en la tinta como estándar en los pacientes con ca de mama estadio I y II que van a recibir RT adyuvante (11).

Dado que el margen quirúrgico positivo se asocia a un incremento del doble del tanto por ciento de recidiva local, es necesario volver a operar para conseguir márgenes libres (12).

Las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes son: el seroma en el lecho quirúrgico, la infección de la herida quirúrgica y la morbilidad del brazo/hombro. La mayoría de los seromas son silentes y los que son clínicamente significativos son aquellos que requieren 1 o más evacuaciones. La presencia de seroma aumenta la probabilidad de una infección concurrente a la vez que retrasa la cicatrización de la herida quirúrgica. El seroma es menos frecuente tras la CC que tras la mastectomía. La celulitis de la mama se ha relacionado con la necrosis grasa de la cavidad quirúrgica (13, 14).

Las técnicas de cirugía oncoplástica permiten extirpar el tumor con margen libre preservando la forma y apariencia de la mama. Las pacientes con un tumor central o con desproporción de tamaño tumoral con respecto a la mama son candidatas a técnicas de cirugía oncoplástica.

Afectación ganglionar del cáncer de mama

El estado de los ganglios axilares es uno de los factores pronósticos más importantes en ca de mama. El examen histológico de los mismos es el método diagnóstico de elección.

Las vías de drenaje linfático de la mama son a los ganglios axilares, supraclaviculares y a la cadena mamaria interna (se extiende desde los 5 primeros espacios intercostales hasta la región retroclavicular). Los ganglios axilares reciben el 85% del drenaje de todos los cuadrantes de la mama y el resto a la cadena mamaria interna, a los ganglios supraclaviculares o infraclaviculares. La probabilidad de afectación ganglionar axilar está en relación al tamaño del tumor, a la localización, al grado histológico y a la presencia de invasión linfática (15). Así el riesgo de afectación ganglionar es del 5% en un T1a y de un 86% en un T4 (16).

Los tumores grado 1 tienen menos riesgo de afectación ganglionar que los tumores grado 2 o 3. Según datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) la

incidencia de afectación ganglionar para un tumor de igual tamaño grado 1 es de 3.4% vs 21% si es grado 3. Los tumores con un único foco de microinvasión, < 5 mm grado 1 sin invasión linfática o los carcinomas mucinosos o tubulares puros < 1 cm, se asocian a < 5% de riesgo de afectación ganglionar.

Los tumores de los cuadrantes externos de la mama drenan con más frecuencia a los ganglios de la axila (17). Los tumores mediales drenan con más frecuencia a los ganglios de la mamaria interna, sobre todo a los situados en los tres primeros espacios intercostales (18). La afectación de la cadena mamaria interna única es infrecuente y aumenta con la afectación axilar (19). El pronóstico es peor si hay afectación de cadena mamaria y de axila a la vez.

Los resultados del metaanálisis de Oxford, demostraron con un seguimiento a 15 años que el control locoregional con radioterapia sobre la zona ganglionar incluyendo la cadena mamaria interna impactaba en la supervivencia (20).

Linfadenectomía axilar (LA)

Está indicada en pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos con PAAF positiva y en algunos casos de biopsia de ganglio centinela positiva. En el caso de tumores T1/T2 con menos de 3 ganglios centinela positivos tratados con CC y que van a recibir RT de toda la mama, incluyendo al menos los niveles ganglionares axilares 1 y 2, no es necesaria la LA (21).

La LA se refiere a la disección de los ganglios axilares del nivel 1 y 2. Estudios retrospectivos sugieren que deben ser 10 para que sea una LA suficiente (22-24).

Complicaciones de la LA

Las complicaciones mayores son infrecuentes e incluyen daño o trombosis de la vena axilar y daño de los nervios motores. El linfedema es la complicación más frecuente y otras son el seroma, la disfunción del hombro o la pérdida de sensibilidad de la zona por la distribución del nervio intercostobraquial así como el edema de la mama (25).

Biopsia selectiva de ganglio centinela

La evidencia sugiere que toda la mama drena a unos pocos ganglios centinela antes de invadir el resto o no de ganglios y no depende del sitio de inyección en la mama. [26]. El estado de los ganglios centinela predice el resto del estado ganglionar.

La técnica de la BSGC comienza con la inyección de 1 o 2 trazadores en la piel de la mama o en el parénquima ya sea en la vecindad del tumor o bajo el plexo areolar. Estos trazadores entran en los canales linfáticos y llegan a los ganglios. Los ganglios centinela son entonces aquellos ganglios que primero reciben el drenaje del tumor y habitualmente se encuentran en la axila baja (nivel 1 axilar) (27).

Es la técnica estándar de estadificación ganglionar en pacientes con ca de mama sin ganglios clínicos sospechosos. Se recomienda el uso de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en pacientes con cáncer de mama (T1 o T2) que no tengan ganglios clínicamente positivos (recomendaciones de ASCO 2014) (28). La BSGC es una técnica para estadificar la axila con menos morbilidad que la LA.

Como contraindicación de la BSGC están los ganglios clínicamente sospechosos y el carcinoma inflamatorio de la mama (T4d). En éstos supuestos se debe hacer LA al igual que en tumores con afectación de la piel o de la pared costal (T4a-c).

La BSGC se realiza de forma estándar y no se recomienda realizar LA tras la misma si se cumplen los criterios llamados "Z-0011", por ser obtenidos del estudio original de Giuliano ACOSOG Z-0011: ganglios clínicamente negativos estadificados también con pruebas de imagen, ca de mama T1/T2 con 3 o menos GC positivos que se realice CC y RT posterior (29). En este estudio no hubo diferencias en SG ni en recurrencia local ni a distancia entre el grupo en el que se realizó LA frente a BSGC.

Una de las críticas del ensayo fueron sus fallos metodológicos, la pérdida de seguimiento de muchos pacientes así como el no cumplimiento de los criterios de exclusión que no permitía la irradiación ganglionar directa del nivel supraclavicular/infraclavicular y aún más tarde se publicó que hasta en un 20% de pacientes se realizó. Aún así la publicación de este estudio cambió la práctica clínica desde el principio teniendo un impacto enorme en las decisiones clínicas de todos los hospitales.

En pacientes con 3 o más GC afectados, se recomienda LA de forma inmediata o diferida porque no afecta al control de la enfermedad ni aumenta la probabilidad de linfedema (30).

La técnica de la BSGC puede identificar ganglios no axilares como son en la cadena mamaria interna o intramamarios hasta en el 43% de los pacientes dependiendo del tipo y volumen del coloide inyectado, de la técnica de inyección y de la localización tumoral (31).

La BSGC de la mamaria interna es de gran dificultad y solo se localiza en el 20% de los casos, por tanto no se realiza de rutina. Solo en manos de cirujanos expertos puede ser exitosa. La probabilidad de estar afectada aumenta en tumores mediales de más de 2 cm y confiere mal pronóstico (32). Las complicaciones de la biopsia del GC pueden ser neumotórax, derrame pleural o sangrado. Los casos de ganglios intramamarios se cifran entre el 1 al 28% y la mayoría se acompañan de afectación ganglionar axilar (33). Si está afectado cuenta igual que un ganglio axilar para la clasificación.

Radioterapia (RT) en cáncer de mama - estadios iniciales

El objetivo de la RT adyuvante es eliminar cualquier depósito tumoral que haya quedado en la mama tras la cirugía, ya sea CC o mastectomía. Esto tiene un impacto en el control de cualquier recidiva y en la supervivencia cáncer específica y global como se demostró en el metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (34).

Se incluyeron más de 10.000 mujeres de 17 ensayos clínicos. A los 10 años se ve casi un 50% de reducción de riesgo de cualquier recidiva en el grupo de CC y RT vs CC sola (19,3% vs 35%, riesgo realtivo [RR] 0.52, 95% IC 0.48-0.56) y reducción de riesgo absoluto del 15,7% (95% IC 13.7–17.7). También hubo reducción de riesgo de muerte por cáncer de mama a los 15 años de aproximadamente 1/6 (21,4% vs 25,2%, con una reducción absoluta del 3.8%; 95% IC 1.6–6.0). Si nos fijamos en el grupo de ca de mama con ganglios negativos tras CC, la reducción del riesgo de cualquier recidiva a los 10 años es del 31 al 15.6% con una reducción del riesgo absoluto del 15.4% (95% IC 13.2–17.6) mientras que la reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer de mama es a los 15 años del 20.5 al 17.2%, con una reducción absoluta del riesgo de 3.3% (95% IC 0.8–5.8).

La dosis y el fraccionamiento estándar de RT es tratar toda la mama a 1.8- 2 Gy/día en 4.5- 5 semanas hasta 45/50 Gy. En muchas pacientes tras la irradiación de la mama completa, se aplica una sobreimpresión o BOOST (10-16 Gy) sobre el lecho quirúrgico tumoral para aumentar la dosis en esa zona lo que reduce el riesgo de recidiva local. Según el ensayo clínico de Bartelink publicado su seguimiento a 20 años, el beneficio es claro en mujeres jóvenes (\leq 50 años) con carcinoma in situ presente (15% versus 31% en el grupo de no boost, HR 0.37, 95% IC 0.22-0.62). En pacientes mayores, tumores de grado 1, márgenes quirúrgicos libres y RH positivos se puede prescindir del BOOST ya que el beneficio es escaso con un aumento de la fibrosis mamaria (5.2 versus 1.8%) (35).

De-escalada de dosis en RT

Según los datos del metanálisis de Oxford antes referido, y si estratificamos a las pacientes en un grupo de bajo riesgo (mayores de 65 años, tumores hasta 2 cm, N0, RH positivos, HER2 negativo tratadas con tamoxifeno) incluso teniendo un descenso absoluto del riesgo de recidiva a los 10 años por debajo del 10%, la reducción absoluta de la mortalidad por cáncer de mama a los 15 años es del 0.1% (95% IC - 7.5 a + 7.7). Este grupo de pacientes con bajo riesgo de recidiva, es en el que hay que sopesar la toxicidad del tratamiento con RT convencional y su impacto en la calidad de vida. Por eso es en este grupo de pacientes en el que se valora la de-escalada de dosis en RT, es decir, estrategias de tratamiento con RT diferentes a la RT de toda la mama, que disminuyan los efectos secundarios y la toxicidad y que impacten en la calidad de vida de este grupo de pacientes llamado de bajo riesgo.

Irradiación parcial acelerada de la mama

Una de estas estrategias es la irradiación parcial acelerada de la mama (IPAM) que consiste en irradiar una parte de la mama y no toda la mama con un margen de seguridad,

aumentando la dosis y disminuyendo el tiempo total de tratamiento con una tolerancia muy buena y menos efectos secundarios a corto/largo plazo (36, 37). Los datos del meta-análisis publicado en 2015 muestran datos de supervivencia global y cancer específica similares a la RT convencional pero más recidiva local si no se seleccionan los pacientes de bajo riesgo a los que hemos hecho antes referencia (38).

Los criterios de selección de pacientes para este tratamiento, consensuados por ASTRO (American Society for Radiation Oncology) (39) son: mujeres mayores de 50 años, postmenopaúsicas, ca mama unifocal, unicéntrico , no carcinoma lobulillar infiltrante, RH positivos, Her 2 negativo, N0, BCRA 1 y 2 negativo, tamaño hasta 2,5 cm, que no hayan recibido QT neoadyuvante.

Hay distintas formas de hacer IPAM y se resumen así: Radioterapia intraoperatoria con electrones, Radioterapia intraoperatoria con fotones, Braquiterapia intraoperatoria, Braquiterapia intersticial de alta o baja tasas de dosis, RTE, Radioterapia de intensidad modulada o protones. Cada técnica tiene sus peculiaridades y se desarrolla de forma diferente, así en cada centro se puede elegir la forma de realizarla en función de la técnica disponible.

La selección de pacientes es crucial para obtener buenos resultados en control local. La toxicidad a corto y largo plazo es, en término generales menor que con la RT convencional (40, 41). En el caso de los procedimientos con Radioterapia intraoperatoria además se añade el beneficio de la realización del tratamiento en 1 día y su impacto en la calidad de vida de las pacientes (42, 43).

Hipofraccionamiento

Se trata de irradiar la mama a mayor dosis al día en un menor tiempo total y se asocia a mejor tolerancia y menor toxicidad aguda y tardía (40-42.5 Gy en 15/16 fracciones). El resultado cosmético es equivalente al tratamiento convencional y es un tratamiento seguro en términos de control local y supervivencia global (44, 45).

Para la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (46) el hipofraccionamiento se debe ofrecer a pacientes con 50 años o más, pT1-2N0, RH positivos en tratamiento con hormonoterapia, de forma sistemática.

El seguimiento a los 10 años de los estudios aleatorizados, START A y B, (45) no muestran diferencias con respecto al tratamiento estándar ni con respecto a edad, tipo de cirugía, grado tumoral, uso de QT, uso de boost o estado ganglionar. A pesar de estos resultados, hay algunas advertencias con respecto a grupos como por ejemplo tumores T3 o con ganglios afectos sobre que es necesario más evidencia sobre eficacia de resultado (47). Los estudios actuales evidencian buena tolerancia (48).

Toxicidad de la RT

Las complicaciones del tratamiento con RT tiene que ver con la dosis que reciben los llamados órgano de riesgo, que son el pulmón, el corazón, la piel y la mama contralateral principalmente. La RT moderna utiliza herramientas que consiguen disminuir la dosis

en órganos de riesgo de manera que la toxicidad tanto aguda como a largo plazo ha disminuido en los últimos años (49, 50).

Toxicidad cardiaca

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad cardíaca inducida por RT, incluida la dosis total, la dosis por fracción, el volumen de corazón irradiado y la administración concomitante de agentes sistémicos cardiotóxicos (por ejemplo, antraciclinas o trastuzumab). Los factores relacionados con el paciente que pueden aumentar el riesgo de cardiotoxicidad inducida por la radiación incluyen edad joven en el momento del tratamiento y la presencia de otros factores de riesgo para la enfermedad coronaria (p. Ej., Hipertensión, tabaquismo). La RT administrada a la mama que incide en el corazón, puede resultar en una variedad de efectos cardiotóxicos que incluyen enfermedad de las arterias coronarias, cardiomiopatía, enfermedad pericárdica, disfunción valvular y anomalías de la conducción. Las técnicas modernas exponen un volumen más pequeño del corazón y se asocian con un riesgo reducido de cardiotoxicidad. No parece haber ninguna dosis mínima de radiación que sea completamente segura, y los efectos en el corazón aumentan al aumentar las dosis de radiación (51). El aumento del riesgo se puede ver dentro de los primeros cinco años y permanece elevado durante al menos 20 años. Otros factores asociados con un riesgo significativamente mayor incluyen otra enfermedad circulatoria, diabetes o un cáncer de mama en el lado izquierdo.

Toxicidad pulmonar

La neumonitis se produce como consecuencia de la dosis recibida en el pulmón ipsilateral al tratamiento con RT de la mama y consiste en tos seca persistente, a veces fiebre y disnea de moderados esfuerzos. Con las técnicas modernas la incidencia de neumonitis es baja (52).

Toxicidad dérmica

Tanto la RT como la cirugía (reconstructiva o no), pueden producir seromas, necrosis grasa y celulitis de repetición. Además la RT induce fibrosis de la piel y del tejido celular subcutáneo en distinto grado y muy raramente necrosis (0.2%).

Toxicidad braquial

La cirugía de la mama puede causar la lesión de un nervio y producir parestesias o dolor en la zona de la mama o de la mastectomía. Además la RT puede producir una plexopatía braquial que se asocia a parestesias y pérdida de fuerza de la mano o del brazo (53). La plexopatía permanente se da en menos del 1% de los pacientes que reciben 50 Gy a 2 Gy/fracc en la zona supraclavicular/vértice axilar.

Segundas neoplasias

El MA del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) que incluyó 40000 mujeres tratadas con RT o no demostró un aumento de la incidencia global de segundas neoplasias de cáncer de mama contralateral, ca de esófago (a los 10 años), angiosarcomas y ca pulmón (en fumadoras aumentaba el riesgo) (54, 55), pero con un riesgo absoluto pequeño (13/1000).

Linfedema

El mayor riesgo lo tienen las pacientes tras mastectomía y LA que además reciben RT. Si el lifiedema aparece tras un tiempo largo hay que descartar recidiva ganglionar, trombosis o infección. El linfedema es menor tras RT axilar exclusiva que frente a LA exclusiva (56).

Mastectomía

Es el tratamiento quirúrgico que consiste en extirpar toda la mama y que se realiza en los casos en los que no está indicado el tratamiento conservador y en los casos en que la paciente no quiere conservar la mama. La mastectomía radical o de Halsted ya no se usa hoy en día por ser de gran morbilidad.

■ Mastectomía radical modificada :

Se extirpa la mama y la fascia del pectoral mayor subyacente así como el nivel axilar I y II y es equivalente a la mastectomía radical en términos de supervivencia pero con mucha menos morbilidad (57).

■ Mastectomía simple :

Es la extirpación de la mama con preservación del músculo pectoral y de la axila.

■ Mastectomía ahorradora de piel :

Extirpación de la mama conservando la mayoría de la piel a través de una incisión circular alrededor del complejo areola-pezón con una extensión lateral si es necesario acceder a la axila. El procedimiento de reconstrucción se suele llevar a cabo en el mismo tiempo. La preservación de la piel de la mama da a la mama reconstruida una forma y contorno más natural. Este procedimiento es oncológicamente seguro y aceptable en ca in situ y ca invasivo de mama estadio I, II, o III (58, 59). Está contraindicada en ca de mama inflamatorio debido a la invasión tumoral de los linfáticos dérmicos presente en este tipo de cáncer de mama.

■ Mastectomía conservadora de complejo areola-pezón :

Preserva la dermis y epidermis del pezón y extirpa los conductos mayores, es una opción buena para mastectomía profiláctica y reconstrucción inmediata (60). El uso de esta técnica con intención terapeútica se limita a tumores pequeños y periféricos sin datos de multicentricidad y está contraindicado en ca de mama inflamatorio, retracción del pezón, afectación clínica del CAP, enf de Paget, telorragia o multicentricidad (61).

■ Evaluación y manejo de la axila :

Para pacientes con afectación ganglionar confirmada por eco-PAAF que se van a someter a una mastectomía, el estándar es realizar una linfadenectomía axilar.

Pacientes con BSGC negativa, no se realiza LA.

En pacientes con GC positivo que se van a someter a RT sobre lecho y cadenas ganglionares, no hace falta completar con LA.

En pacientes con GC positivo que se van a someter a RT sobre lecho y cadenas ganglionares, no hace falta completar con LA.

Para pacientes con GC positivo que no está planeada la RT o que se va a reconstruir de manera inmediata, es recomendable realizar LA en el mismo acto que la mastectomía.

Para pacientes que está planificada una reconstrucción inmediata es útil realizar antes de la mastectomía, la BSGC. Si es negativa se puede realizar reconstrucción inmediata junto con la mastectomía y en el caso de ser positiva se puede decidir si realizar una mastectomía radical modificada con reconstrucción inmediata y después RT o mastectomía simple con RT posterior y reconstrucción diferida.

Irradiación ganglionar

La RT ganglionar en el cáncer de mama se refiere a la irradiación de los ganglios supraclaviculares e infraclaviculares a no ser que no se haya realizado linfadenectomía axilar suficiente en cuyo caso se añadiría el nivel I y II axilar. La irradiación de la cadena mamaria interna se individualiza en función del riesgo de cada paciente.

Las pacientes que presentan ganglios afectos deben ser candidatas a irradiación ganglionar según se deduce de los EC de Poortmans y de Whelan (National Cancer Institute of Cancer Clinical Trials Group (NCIC-CTG) MA.20 and EORTC 22922 trials) (62, 63).

En el MA.20 trial, 1800 mujeres tratadas con CC (90% con ganglios positivos) fueron aleatorizadas a recibir RT ganglionar o no, obteniendo diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años a favor de la RT ganglionar (82 versus 77 %; HR 0.76, 95% IC 0.61-0.94), mejorando la supervivencia libre de metástasis a distancia (82.4 vs 86.3% p=0.03), sin impacto en la SG a 10 años.

En el EC de la EORTC (EORTC 22922/10925), aproximadamente 4004 mujeres (la mitad con ganglios positivos y la otra mitad con ganglios negativos pero tumores centrales o mediales) recibieron RT de toda la mama y se aleatorizaron a recibir RT ganglionar o no incluyendo cadena mamaria interna (63). A los 10,9 años de seguimiento se observó una mejora significativa de la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de irradiación ganglionar (12.5 versus 14.4%; HR 0.82, 95% IC 0.7-0.97), una tendencia a impactar en la SG (82.3 versus 80.7 %; HR 0.87, 95% IC 0.76-1.00) y diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años (72 versus 69%, HR 0.89, 95% IC 0.80-1.00, p = 0.04) y supervivencia libre de metástasis a distancia (75% vs 78% p=0.02).

Tanto el MA 2.0 como el estudio de la EORTC no muestran aumento de efectos secundarios graves, solo leve aumento de toxicidad pulmonar de bajo grado. Ambos estudios demuestran mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, libre de matástasis y disminuyen la mortalidad ca de mama específica.

Los resultados de 15 años de seguimiento de Poortmans sugieren una reducción de la mortalidad por cáncer de mama específica (19.8 versus 16.0 percent; 95% CI 0.70-0.94), sin diferencias en la SG (64).

Thorsen publicó los resultados del DBCG-IMN, cohorte prospectiva en el que los pacientes tras mastectomía se trataban con RT incluyendo la CMI si el tumor de mama era derecho y sin RT de la CMI si el tumor era izquierdo por el potencial aumento de la toxicidad cardiaca. 3089 pacientes con med seguimiento 8.9 años, la SG era mayor en el grupo de RT con CMI 72.2 vs 75.9%, p < 0.05) (65).

En los casos en los que hay afectación ganglionar axilar y no se ha realizado una linfadenectomía completa, se recomienda añadir la irradiación de los niveles ganglionares axilares bajos (nivel I y II). Esto se demostró en el estudio de la EORTC, AMAROS que comparó la LA con la irradiación axilar en casos de BGC positiva aleatorizando las pacientes a RT axilar o cirugía axilar sin encontrar diferencias y con menos toxicidad relacionada con linfedema en el grupo de RT AXILAR (66).

Micrometástasis en GC sin LA

Tras la publicación del estudio de Giuliano (ACOSOG) Z0011 en el que se aleatorizaron 900 mujeres tratadas de ca de mama con CC y hasta 2 ganglios centinela positivos a LA si o no, la práctica clínica cambió. Se exigía en el estudio que todas las pacientes recibieran RT adyuvante de la mama pero se prohibía que las pacientes recibieran RT ganglionar con campos específicos para ello. La supervivencia libre de recurrencia locoregional fue igual en los dos grupos de tratamiento. Los análisis sobre la irradiación recibida en la parte baja de la axila (nivel I y II) al irradiar la mama, son parte de la explicación de los resultados. Además se publicó a posteriori que hasta un 20% de pacientes recibieron RT ganglionar supraclavicular/infraclavicular con campos específicos a pesar de ser un criterio de exclusión del estudio de Giuliano (67-69).

En los pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela sin linfadenectomía axilar, se debe individualizar la inclusión de la zona ganglionar a la luz de los datos arriba expuestos. La irradiación de la mama cubre el área I y II axilar así que el resto de niveles se deben incluir en algunos casos con factores de riesgo de recidiva local.

RT Postmastectomía (RPMT)

La RTPM disminuye el riesgo de recurrencia locoregional y aumenta la supervivencia global y cáncer-específica en ciertos pacientes (70-72).

El campo de tratamiento debe incluir el lecho de la mastectomía y la zona supra/infraclavicular así como la región axilar I y II si no se ha realizado una linfadenectomía axilar suficiente. La inclusión de la cadena mamaria interna se debe individualizar.

Las guías publicadas por las distintas sociedades científicas recomiendan la RTPM en los pacientes con ganglios afectos y hacen mención especial a las pacientes N1 (1-3 ganglios) por tener un riesgo menor de recidiva locoregional basalmente, para que la decisión de tratamiento se tome de manera individualizada teniendo en cuenta otros factores de riesgo así como las comorbilidades de la paciente y sus deseos (73).

Los datos del metaanálisis de Oxford que incluyó 8500 pacientes tratadas con mastectomía y LA con afectación ganglionar, aleatorizadas a RT o no (74) son los siguientes. La RTPM impactaba en la SPV cáncer de mama específica (54.7 versus 60.1 %) y reducía la recurrencia local a los 15 años (7.8 versus 29% sin RT).

Los datos del metaanálisis del EBCTCG publicados en 2014 (75) mostraban que en los 1300 pacientes con 1-3 ganglios que recibían RTPM se reducía la recurrencia locoregional (3.8 versus 20.3%), recurrencia global (34 versus 45.7 % [RR] 0.68, 95% CI 0.57-0.82), y la mortalidad cáncer específica (42 versus 50 %, RR 0.80, 95% IC 0.67-0.95).

Los pacientes que tras la mastectomía presentan márgenes quirúrgicos afectos, deben recibir RTPM sobre la pared costal. De igual forma los pacientes con un tumor T4 o T3 (76).

Mención especial a los tumores T2 con factores de riesgo añadidos como invasión linfovascular, alto grado, fenotipo agresivo como triple negativo y/o paciente joven. Se puede ofrecer RTPM basándose en el alto riesgo de recurrencia locoregional.

Indicaciones de RTPM tras QT neoadyuvante

Se deben tratar con RTPM a las pacientes diagnosticadas en estadio III independientemente de la respuesta a la QT. En el estadio II se evalúan los factores de riesgo iniciales y la respuesta a la QT neoadyuvante. Datos retrospectivos nos indican que algunos pacientes que consiguen una respuesta patológica completa tiene poco riesgo de recidiva locoregional tras la mastectomía (77, 78).

Estudio retrospectivo de 3000 mujeres tratadas con mastectomía con/sin RTPM la reducción de la recurrencia locoregional a 10 años era del 2,3% (10.3 versus 12.6 %), con factores de riesgo de recurrencia como afectación ganglionar previa a la QT neoadyuvante, tumor residual en la mama o en la axila, y tumores de 5 cm o más. Estos pacientes tienen un alto riesgo de recurrencia locoregional y deben recibir RTPM. Hay dos estudios prospectivos en marcha para evaluar el beneficio de la RT en estas pacientes que reciben QT neoadyuvante que son el NSABP B-51 y el de la RTOG 1304 andA011202).

RT sobre la cadena mamaria interna (CMI)

El riesgo de afectación de la cadena mamaria interna es mayor en tumores localizados en cuadrantes internos de la mama. En tumores en los cuadrantes internos o en la parte central de la mama con afectación axilar, el riesgo de afectación de la CMI es casi del 40%.

Thorsen publicó los resultados del DBCG-IMN, cohorte prospectiva en el que los pacientes tras mastectomía se trataban con RT incluyendo la CMI si el tumor de mama era derecho y sin RT de la CMI si el tumor era izquierdo por el potencial aumento de la toxicidad cardiaca. 3089 pacientes con med seguimiento 8.9 años, la SG era mayor en el grupo de RT con CMI 72.2 vs 75.9%, p < 0.05) (65).

Adicionalmente el MA.20 y el estudio de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22922 discuten el tema de la inclusión de la CMI en el tratamiento de RT.

El impacto en el control locoregional tras la RT se debe en parte a la inclusión de la CMI, en pacientes con ganglios positivos.

Bibliografía

- 1 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227.
- 2 Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233.
- 3 van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1158.
- 4 Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014; 149:267.
- 5 Coopey S, Smith BL, Hanson S, et al. The safety of multiple re-excisions after lumpectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:3797.
- 6 Wo J, Taghian A. Radiotherapy in setting of collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1347.
- 7 Newman LA. Decision Making in the Surgical Management of Invasive Breast Cancer-Part 2: Expanded Applications for Breast-Conserving Surgery. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31:415.
- 8 Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121:389.
- 9 Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5526.
- 10 Morrow M, Jaggi R, Alderman AK, et al. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer. *JAMA* 2009; 302:1551.
- 11 Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, 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. *J Clin Oncol* 2014; 32:1507.
- 12 Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:717.
- 13 Van Bemmel AJ, van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:829.
- 14 Boostrom SY, Throckmorton AD, Boughey JC, et al. Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery. *J Am Coll Surg* 2009; 208:148.
- 15 Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25:767.
- 16 Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191:1.

- 17** Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, et al. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:1390.
- 18** Chen RC, Lin NU, Golshan M, et al. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26:4981.
- 19** Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? *Ann Surg Oncol* 2000; 7:188.
- 20** Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087.
- 21** Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011; 305:606.
- 22** Salama JK, Heimann R, Lin F, et al. Does the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma have prognostic significance? *Cancer* 2005; 103:664.
- 23** Mersin H, Yildirim E, Bulut H, Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:132.
- 24** Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD004561.
- 25** Kwan W, Jackson J, Weir LM, et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20:4242.
- 26** Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139:614.
- 27** Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881.
- 28** Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32:1365.
- 29** Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569.
- 30** Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA* 2013; 310:1385.
- 31** Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237:390.
- 32** Chen RC, Lin NU, Golshan M, et al. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26:4981.
- 33** Pugliese MS, Stempel MM, Cody HS 3rd, et al. Surgical management of the axilla: do

- intramammary nodes matter? Am J Surg 2009; 198:532.
- 34** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378:1707.
- 35** Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, 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; 16:47.
- 36** Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18:259.
- 37** Schäfer R, Strnad V, Polgár C, et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19:834.
- 38** Marta G, Macedo CR, Carvalho H et al. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. Radiother Oncol. 2015 Jan;114(1):42-9. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.014. Epub 2014 Dec 2.
- 39** Candace Correa (2016). Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. Practical Radiation Oncology 2016, Volume 7, Issue 2, Pages 73–79.
- 40** Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. J Clin Oncol 2013; 31:4038.
- 41** Sperk E1, Welzel G, Keller A et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. Breast Cancer Res Treat. 2012 Aug;135(1):253-60. doi: 10.1007/s10549-012-2168-4. Epub 2012 Jul 29.
- 42** Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 2014; 383:603.
- 43** Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol 2013; 14:1269.
- 44** James ML, Lehman M, Hider PN, et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD003860.
- 45** Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, 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; 14:1086.
- 46** Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol 2018; 8:145.

- 47** James ML, Lehman M, Hider PN, et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD003860.
- 48** Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2015; 1:931.
- 49** Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. J Clin Oncol 2017; JCO2016720722.
- 50** Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. Ann Surg Oncol 2002; 9:543.
- 51** Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013; 368:987.
- 52** Blom Goldman U, Wennberg B, Svane G, et al. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. Radiat Oncol 2010; 5:99.
- 53** Pierce SM, Recht A, Lingos TI, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:915.
- 54** Taylor C, Correa C, Anderson S, et al. Late side-effects of breast cancer radiotherapy: Second cancer incidence and non-breast-cancer mortality among 40,000 women in 75 trials. SABCS 2015; S5-08.
- 55** Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. Br J Cancer 2010; 102:220.
- 56** Donker M, 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;15:1303-10.
- 57** Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. 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; 347:567.
- 58** Warren Peled A, Foster RD, Stover AC, et al. Outcomes after total skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction in 657 breasts. Ann Surg Oncol 2012; 19:3402. 59. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. Ann Surg 2010; 251:632.
- 59** Tokin C, Weiss A, Wang-Rodriguez J, Blair SL. Oncologic safety of skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: a discussion and review of the literature. Int J Surg Oncol 2012;2012:921821.
- 60** Munhoz AM, Montag E, Filassi JR, Gemperli R. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. World J Clin Oncol 2014; 5:478.
- 61** Munhoz AM, Montag E, Filassi JR, Gemperli R. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. World J Clin Oncol 2014; 5:478.
- 62** Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular

- Irradiation in Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 373:317.
- 63** Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 373:307.
- 64** Poortmans P, Collette S, Struikmans H, et al. Fifteen-year results of the randomised EORTC trial 22922/10925 investigating internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node irradiation in stage I-III breast cancer. J Clin Oncol 2018; 36S: ASCO #504.
- 65** Thorsen W et al. DBCG-IMN a population based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2016;34:314-20.
- 66** Donker M, 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;15:1303-10.
- 67** Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 2010; 252:426.
- 68** Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305:569.
- 69** Jaggi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. J Clin Oncol 2014; 32:3600.
- 70** Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366:2087.
- 71** Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol 2006; 24:2268.
- 72** Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97:116.
- 73** Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. Pract Radiat Oncol 2016; 6:e219.
- 74** Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366:2087.
- 75** EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, 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; 383:2127.
- 76** Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy

in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; 24:2268.

- 77** Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:351.
- 78** Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, 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; 30:3960.

2.5.1 TRATAMIENTO SISTÉMICO. Principios del modelo NA en cáncer de mama. Principios del tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Objetivos



Fundamentos del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama: Indicaciones y objetivos de la terapia neoadyuvante.



Puntos clave y métodos utilizados en la evaluación pre, durante y post-terapia neoadyuvante en cáncer de mama.



Modelo (neo)adyuvante en investigación clínica diferencias, similitudes, pros y contras.



Evolución y retos actuales del tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Tratamiento neoadyuvante (NA) del cáncer de mama (CM)

Definición

La terapia neoadyuvante (NA) es aquel tratamiento sistémico que se administra antes del tratamiento quirúrgico definitivo, es una terapia preoperatoria. Se trata de una modalidad de tratamiento que nació en los años 1970s con la intención de facilitar el control local de la enfermedad en CM inflamatorio y localmente avanzado, que ha evolucionado históricamente desde entonces ampliando sus indicaciones progresivamente (1). Todas las modalidades de tratamiento sistémico, quimioterapia, terapia dirigida y hormonoterapia pueden emplearse en NA.

Objetivos

Los objetivos del tratamiento sistémico primario son fundamentalmente:

Permitir mastectomías en pacientes con tumores inicialmente inoperables en estadios localmente avanzados y en carcinoma inflamatorio de mama.

Permitir cirugías conservadoras en tumores operables en los que de entrada ha de plantearse una mastectomía, evitando algunos de los riesgos asociados a la reconstrucción, mejorando el resultado cosmético.

Aportar información sobre la eficacia del tratamiento (test in vivo de la sensibilidad al mismo) y el pronóstico a través del análisis de la enfermedad residual tras el tratamiento.

Aportar valiosa información sobre la biología de la enfermedad (marcadores de sensibilidad o resistencia al tratamiento empleado) y ser una plataforma para el desarrollo de fármacos en el contexto de la investigación clínica.

Por lo tanto, desde un punto de vista clínico el objetivo es mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la global (SG) como en el caso de la terapia adyuvante, permitiendo una cirugía más limitada, que puede ser planificada adecuadamente incluso con más datos disponibles como los resultados de pruebas genéticas que pueden influir en decisiones sobre la reconstrucción posterior. Mientras, desde el punto de vista de la investigación, la terapia NA puede ayudarnos a individualizar el manejo en virtud de la respuesta obtenida al tratamiento sistémico primario y es un modelo interesante para evaluar nuevos tratamientos y biomarcadores considerando la posibilidad de obtención de muestras de tumor y sangre, o imágenes seriadas durante el tratamiento primario sistémico.

En general una paciente candidata a recibir quimioterapia sistémica adyuvante puede ser planteada para realizar un abordaje NA, las preferencias de la paciente deben ser consideradas en este sentido (1, 2).

No se ha logrado por el momento demostrar que el tratamiento sistémico precoz en pacientes con alto riesgo de recaída a distancia mediante un abordaje NA mejore la supervivencia frente a una estrategia de tratamiento post-operatoria o adyuvante (3).

Indicaciones

De acuerdo con las recomendaciones internacionales más recientes y paneles de expertos (2, 4, 5), entre los que destacan de la NCCN y o el consenso de St Gallen, el tratamiento NA sistémico con quimioterapia (con terapia dirigida anti-HER2 si aplica según subtipo) debería considerarse en los siguientes casos:

Pacientes con tumores localmente avanzados o inoperables (incluye tumores T3-4 cualquier N, N2-3 cualquier T y carcinomas inflamatorios).

Pacientes con tumores operables que sean claros candidatos a tratamiento con quimioterapia adyuvante, si la paciente desea tratamiento conservador, pero este no es posible por la relación entre el tamaño del tumor y la mama, siendo previsible que con el tratamiento sistémico previo se pueda proceder a un abordaje conservador con márgenes libres.

Pacientes con tumores operables con un subtipo de CM asociado a alta probabilidad de respuesta al tratamiento con quimioterapia NA. Así, se recomienda la terapia NA en CM triple negativo y HER2 positivo en estadios II-III. Los tumores altamente proliferativos o de alto grado también obtienen una mejor respuesta a la quimioterapia NA (6).

Pacientes con contraindicaciones temporales para la cirugía en el momento del diagnóstico que puedan resolverse posteriormente y permitan el abordaje local, p.e. el CM diagnosticado durante el embarazo.

Hay que tener especial prudencia en la consideración de pacientes con tumores con extenso componente in situ, cuando la extensión del componente invasivo no está bien definida, el tumor está mal definido en su contorno, o se trata de un CM multicéntrico/multifocal. Todas estas situaciones deben ser evaluadas por un comité multidisciplinar que considere todos los datos disponibles clínico-radiológicos, para indicar la idoneidad de la terapia sistémica primaria en cada caso.

La terapia hormonal neoadyuvante solo debe valorarse en casos de tumores con alta

expresión de receptores hormonales de una manera individualizada. Clásicamente se han considerado en este escenario las pacientes ancianas que no eran candidatas a cirugía o quimioterapia sistémica pero el panorama está cambiando progresivamente considerando la hormonoterapia NA como una opción más en pacientes seleccionadas no necesariamente no candidatas a un abordaje estándar. La selección de pacientes, la elección de las terapias endocrinas más adecuadas, la duración del tratamiento o la evaluación de la respuesta post-NA son cuestiones abiertas actualmente objeto de profunda investigación, el papel como herramienta para estudiar mecanismos de resistencia hormonal y como modelo para el desarrollo de nuevas terapias está en desarrollo (7, 8).

Evaluación previa al tratamiento NA

Las pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante deben estar meticulosamente seleccionadas y precisan un estudio previo completo que cubra una serie de aspectos básicos, así como una evaluación conjunta en comité multidisciplinar que establezca un plan de acción.

Es recomendable la señalización con clips radiopacos del tumor primario para permitir tanto la identificación del foco inicial durante la monitorización radiológica intermedia, como de cara a la intervención quirúrgica posterior dirigida. El marcaje también es útil como guía para el análisis anatomo-patológico de la muestra quirúrgica permitiendo ubicar el lecho tumoral (especialmente útil en los casos de respuesta patológica significativa).

Dentro de los estudios de imagen diagnósticos iniciales de una paciente candidata a tratamiento NA hay que considerar la realización de RMN mama dado que puede ayudar a definir con mayor precisión la extensión de la enfermedad, la multicentricidad y multifocalidad, la afectación de los planos profundos o pared torácica e incluso la afectación ganglionar de la cadena mamaria interna. Estas potenciales ventajas deben considerarse asumiendo el riesgo de falsos positivos de esta técnica altamente sensible, que puede dar lugar a un aumento de las tasas de mastectomía vs abordajes conservadores.

La evaluación de la axila previa al tratamiento NA es un aspecto clave. Se recomienda evaluación ecográfica y confirmación histológica mediante PAAF/BAG de las adenopatías clínica o radiológicamente sospechosas. En caso de que se confirme la afectación axilar se recomienda colocación de un marcador radiopaco para poder localizar dicha adenopatía en el momento de la cirugía definitiva, lo cual permite disminuir la tasa de falsos negativos con respecto a la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) post-NA sin previa señalización. La resección de más de 2 ganglios centinela y el uso de un mapeado con doble trazador pueden ayudar a minimizar la tasa de falsos negativos de la BSGC post-NA (9, 11).

Hay centros en que se realiza BSGC pre-NA como parte del proceso de estadificación inicial en aquellas pacientes con axila clínica y radiológicamente negativa, tiene como ventaja una mejor tasa de identificación del ganglio, pero precisa 2 intervenciones quirúrgicas y puede retrasar el inicio del tratamiento. Dentro de las ventajas de realizar el procedimiento tras el tratamiento sistémico primario está el conservar el valor de la información pronóstica (10, 12, 13), no solo con la respuesta en mama sino también a nivel ganglionar, si bien la tasa de falsos negativos de la BSGC post-NA es mayor de acuerdo a los datos de los estudios SENTINA y ACOSOG Z1071, precisando una curva de aprendizaje mayor (14, 15).

Monitorización clínico-radiológica durante el tratamiento NA

Se recomienda evaluar la respuesta tumoral durante el tratamiento neoadyuvante desde un punto de vista clínico para detectar aquellas pacientes que experimenten progresión durante esta etapa. No hay un estudio de imagen que deba ser recomendado formalmente de manera rutinaria, si es recomendable la exploración física previa a cada ciclo de tratamiento (mama y axila). En caso de sospecharse progresión de la enfermedad debe recurrirse a un estudio de imagen para su confirmación, habitualmente RMN mama o ecografía. La mamografía es más sensible que el examen físico para detectar la presencia de enfermedad residual, pero suele infraestimar la respuesta al tratamiento. Habitualmente la ecografía aproxima mejor el tamaño tumoral durante la terapia NA y sobre todo la respuesta a nivel axilar. La técnica diagnóstica más precisa para evaluar si hay respuesta al tratamiento en términos de reducción del volumen tumoral y cambios en la captación de contraste, así como en la evaluación de la enfermedad residual post tratamiento NA, es la RMN mamaria (13, 16-18). Probablemente la capacidad de la RMN para predecir la respuesta patológica varía en función del subtipo tumoral, resultando especialmente adecuada la correlación en caso de tumores HER2+ y triple negativos (19).

Evaluación radiológica tras el tratamiento NA

Una vez finalizado el tratamiento NA se debe plantear la intervención quirúrgica de manera óptima en el plazo de 3-6 semanas una vez esté recuperada de la toxicidad del tratamiento NA. La realización de estudios complementarios de imagen tras la cirugía se recomienda en aquellos casos en que sus resultados puedan guiar la planificación quirúrgica, puede realizarse mediante ecografía o RMN según los hallazgos iniciales

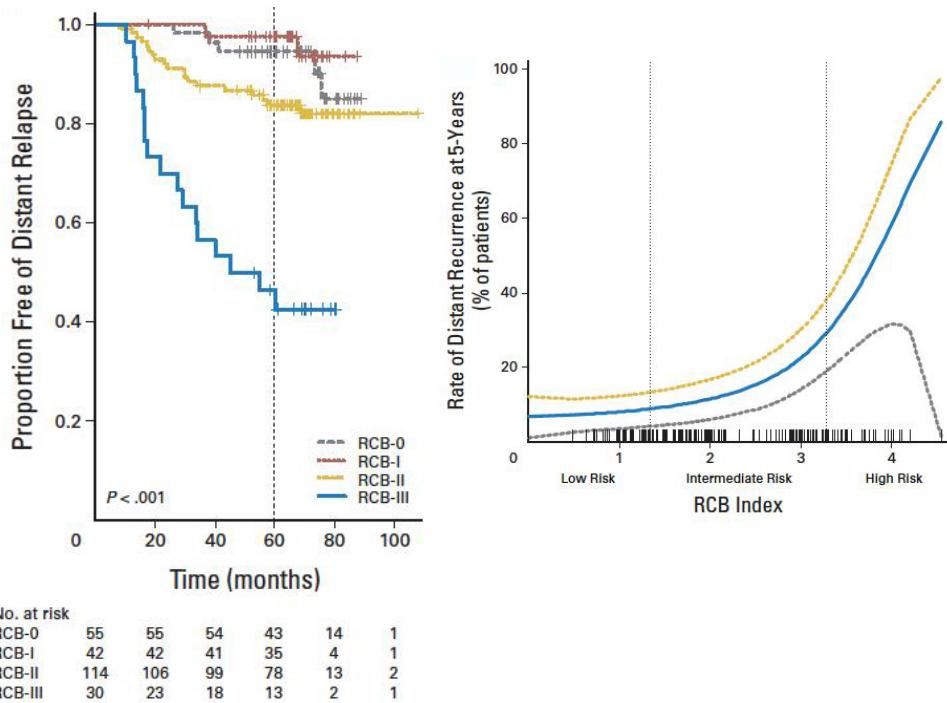
(20). Aquellas pacientes candidatas a cirugía conservadora pueden beneficiarse de la repetición de una RMN mamaria. El uso de la PET TC en este escenario no está estandarizado, aunque es objeto de investigación en ensayos clínico actualmente (21).

Valoración de la respuesta patológica al tratamiento NA

Una vez tenemos disponible el especimen quirúrgico un paso clave es la evaluación de la respuesta patológica al tratamiento NA (1). La respuesta patológica completa (pCR) se ha correlacionado con la supervivencia a largo plazo y se ha adoptado como objetivo primario de los ensayos clínicos en neoadyuvancia. Es preciso evaluar de modo sistemático y estandarizado la muestra tumoral tras la terapia NA (ver capítulo sobre diagnóstico AP en M2U2). Hay múltiples clasificaciones que se han empleado para analizar la respuesta tras el tratamiento sistémico primario que se centran en medir diferentes aspectos de la respuesta sobre la celularidad residual incluyendo o no la afectación ganglionar y datos de respuesta a los tratamientos empleados. La clasificación de Miller y Payne (22), la de Honkoop (23), Chevallier (24) y Sataloff (25) han sido mejoradas por la actualmente establecida clasificación de Symmans (26,27). Los esfuerzos por estandarizar la evaluación de la respuesta tumoral post-NA son crecientes y recientemente han cristalizado en recomendaciones de expertos que son útiles de cara a unificar la terminología y poder comparar los resultados tanto de estudios clínicos, como de la práctica diaria (28, 29).

La clasificación del **MDACC** combina datos sobre la dimensión del lecho tumoral, la celularidad residual y la proporción de carcinoma in situ, con datos sobre la carga tumoral axilar a través del número de ganglios afectados y el tamaño de las metástasis, en un algoritmo que da como resultado una variable numérica continua (RCB o residual cancer burden) que puede categorizarse en 4 clases (RCB0 o pCR, RCB-I, RCB-II y RCB-III). De este modo, las pacientes que logran pCR tras la terapia NA (ypT0/is ypTN0 según la AJCC), definida como ausencia de tumor infiltrante en mama y axila pudiendo existir CDIS en la pieza, tienen un pronóstico más favorable con respecto al resto de categorías. Entre las pacientes con enfermedad residual tras el tratamiento, el espectro abarca desde la casi-pCR (RCB-I) hasta la resistencia franca (RCB-III) y este clasificador ha demostrado ser pronóstico de supervivencia aplicable a los diferentes subtipos de CM (fig. 1, 2) (27).

Figura 1. Curva de supervivencia (en términos de supervivencia libre de recaída) de acuerdo a la definición de categorías RCB del MDACC en la figura izquierda, y probabilidad de recaída a distancia a 5 años como función continua del RCB en la serie completa en la figura derecha (26).



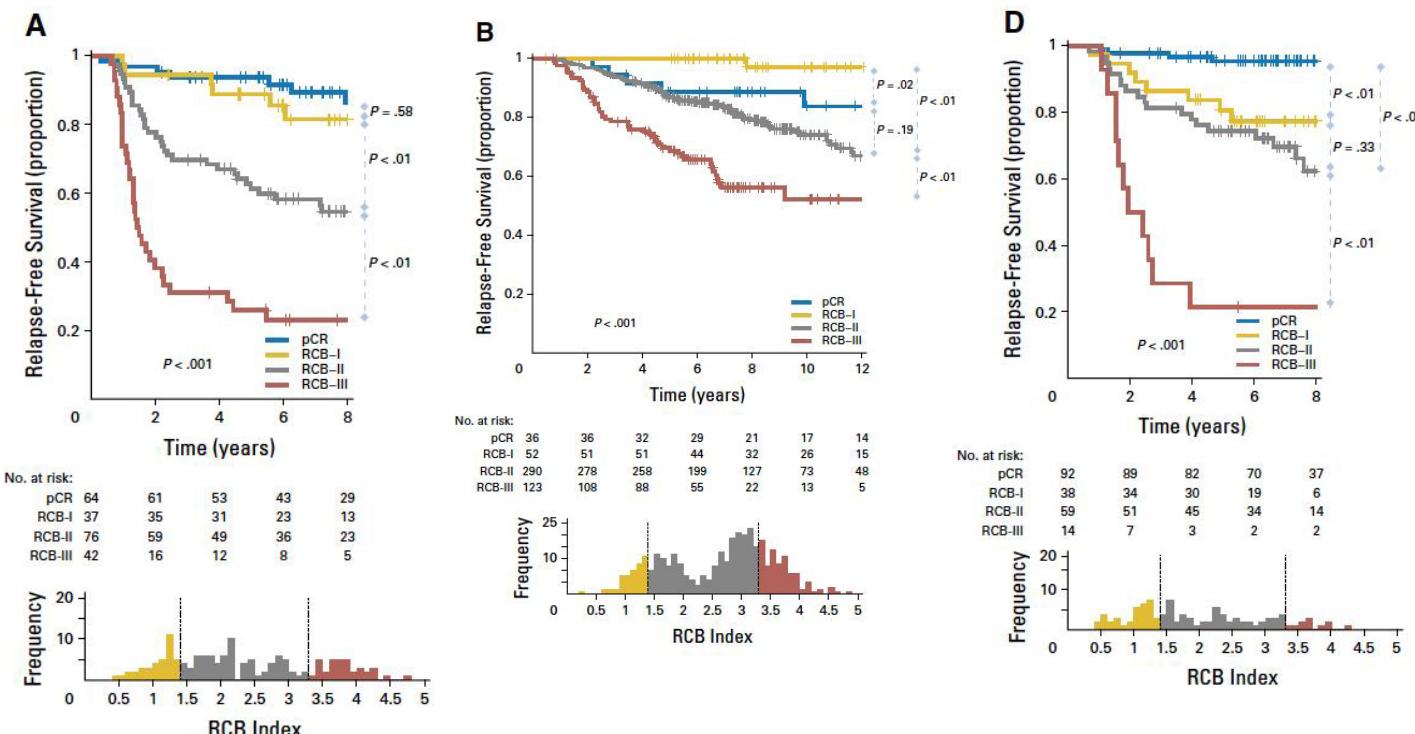


Figura 2. Curvas de supervivencia (en términos de supervivencia libre de recaída) de acuerdo a las categorías RCB en función del subtipo tumoral de CM: triple-negativo (A), RH-positivo/HER2-negativo (B) y HER2-positivo (D) según la revisión de 5 cohortes tratadas con terapia NA (incluyendo terapia dirigida anti-HER2) y con largo seguimiento en el MDACC (27).

En cuanto a la evaluación de marcadores predictivos tras la terapia NA, receptores hormonales, HER2 o índice proliferativo no hay recomendaciones formales. Sin embargo, la caracterización profunda de la enfermedad residual post-NA así como del microambiente tumoral acompañante (p.e. TILs...) puede ser clave en la identificación de biomarcadores que orienten la toma de decisiones sobre potenciales terapias posteriores (30).

Tratamiento adyuvante post-NA

Las recomendaciones en cuanto al tratamiento adyuvante post-NA dependen del subtipo tumoral considerado y se profundizará en ellas posteriormente en este módulo. En líneas generales, las pacientes con tumores RH-positivos son candidatas para recibir terapia endocrina adyuvante y las pacientes con tumores HER2-positivos deben completar el año de terapia dirigida anti-HER2. La posibilidad de plantear una quimioterapia adyuvante tras la quimioterapia neoadyuvante es una aproximación atractiva en pacientes de alto riesgo que no han obtenido una buena respuesta al tratamiento estándar NA. Son pocos los estudios que se han comunicado en este sentido con éxito, pero la publicación del estudio CREATE-X (31) ha abierto la puerta a continuar esta línea de investigación (32). En el estudio se incluyeron pacientes HER2-negativas que tenían enfermedad residual tras terapia NA con antraciclinas, taxanos o ambos y eran aleatorizadas a tratamiento con capecitabina vs control, observándose beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, particularmente notable en el grupo de pacientes

con CM triple negativo. Actualmente hay estudios en marcha en otros subtipos, p.e. con T-DM1 en CM HER2-positivo (KATHERINE, NCT01772472) y con palbociclib en CM RH-positivo HER2-negativo (PENELOPEB, NCT01864746).

Modelo NA como plataforma en la investigación clínica en CM

La respuesta patológica obtenida tras neoadyuvancia medida como combinación de la respuesta en mama y axila es pronóstica en CM. Los primeros datos del análisis de las más de 900 pacientes tratadas en NA en el MDACC demostraron que las pacientes que obtenían respuesta axilar tras el tratamiento tenían una mejor evolución a largo plazo en términos de supervivencia libre de recaída y supervivencia global (33). La importancia del estado axilar post-NA como factor con valor pronóstico también se puso de manifiesto en series como la del Instituto Curie (34). El análisis posterior de 7 estudios de quimioterapia NA de los grupos alemanes GBG y AGO-B, con más de 6000 pacientes, demuestran que cuanto más restrictiva es la definición de pCR mejor es como discriminador, y marcador subrogado, entre los pacientes de pronóstico favorable y desfavorable (35). El valor pronóstico de la pCR además puede variar según los subtipos de CM (36), siendo especialmente válido en subtipos como el CM triple negativo (37) y HER2-positivo tratado con terapia anti-HER2 (38). El meta-análisis de la FDA CTNeoBC (39), con más de 13000 pacientes procedentes de 12 estudios NA en CM, demostró que las pacientes individuales que alcanzan la pCR tienen un pronóstico más favorable, confirmando que son las pacientes con tumores HER2-positivo o triple negativo las que consiguen tasas más altas de pCR. Sin embargo, no se pudo definir la relación entre la magnitud de la mejora en pCR con un determinado régimen terapéutico y el impacto en supervivencia a nivel de estudios clínicos (fig. 3). Esta segunda conclusión posiblemente se ve afectada entre otros factores por la interacción entre variables pronósticas o de la biología tumoral (heterogeneidad tumoral) y la pCR, o las terapias post-quirúrgicas empleadas que tienen un impacto en supervivencia difícil de estimar (40, 41). Basándose en estos datos, la FDA considera la pCR como un objetivo válido para apoyar la aprobación acelerada de fármacos en CM precoz (42), precisando una confirmación de beneficio clínico en términos de supervivencia posterior para su aprobación regular definitiva (fig. 4). La EMA ha apoyado también este planteamiento en sus últimas recomendaciones.

Así, la aprobación de un fármaco en NA (según la EMA) puede ser aceptable basada en la pCR en pacientes con CM de alto riesgo en estadio precoz, siempre que el mecanismo de acción esté bien caracterizado, que los resultados demuestren incremento en la pCR y la toxicidad sea menor, apoyándose en datos de seguridad obtenidos en enfermedad avanzada y quedando pendientes de datos confirmatorios de SLE/SG.

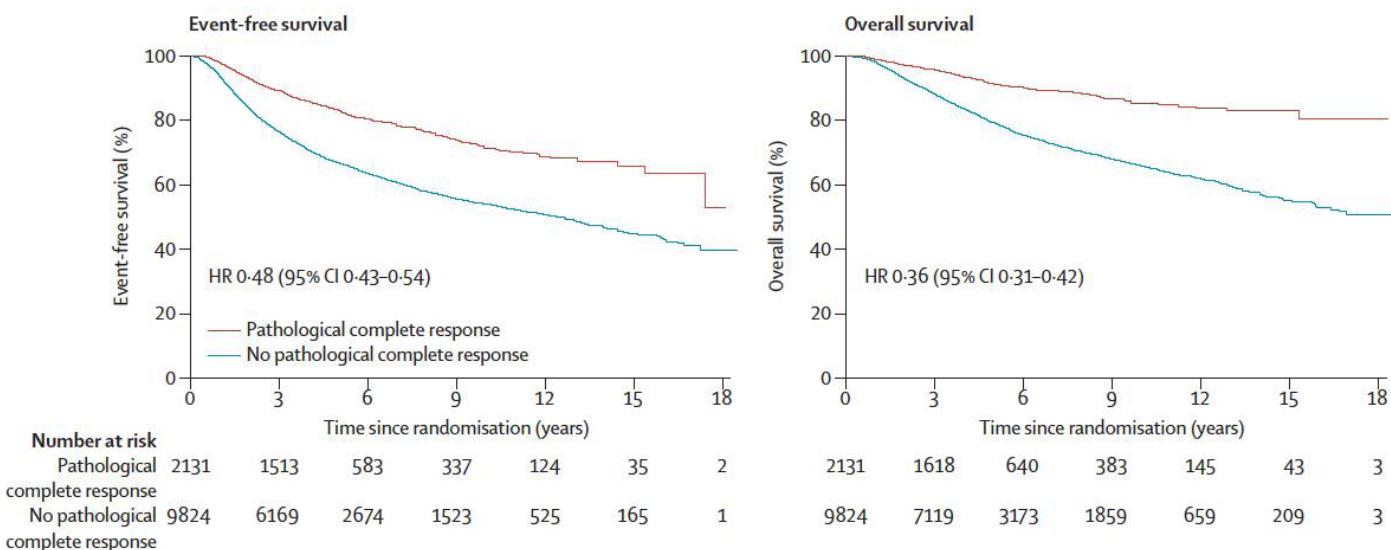


Figura 3. Asociación entre la pCR (*ypT0/is ypN0*) y la supervivencia libre de evento y la supervivencia global de acuerdo a los datos del meta-análisis CTNeoBC publicados por (39).

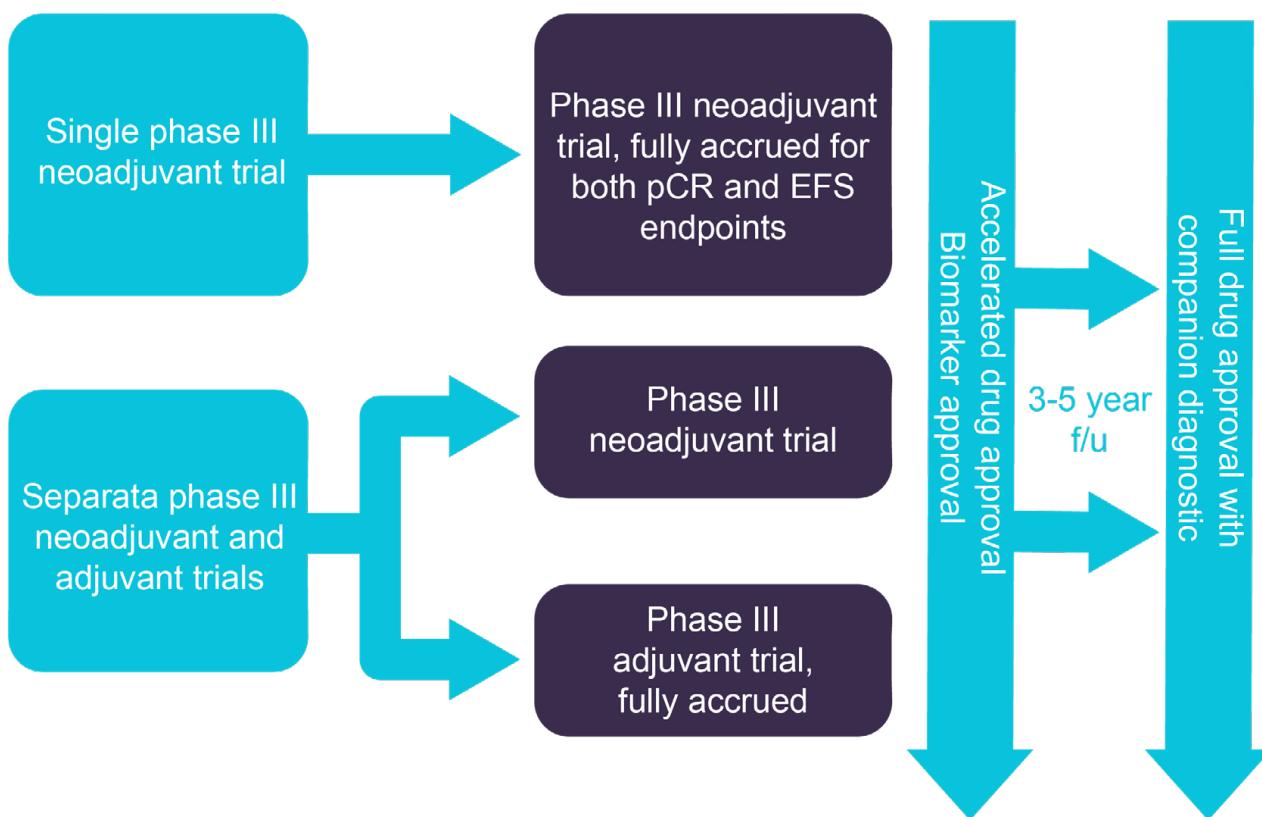


Figura 4. Representación esquemática de los dos posibles modelos para lograr la aprobación acelerada de fármacos según la FDA: 1) único ensayo clínico con un tamaño muestral adecuado para demostrar tanto un endpoint precoz como la pCR, como otro más tardío como la SLE cuya consecución daría logar a la aprobación regular del fármaco tras una aprobación acelerada inicial, o 2) ensayo en NA con evaluación de la pCR como endpoint, simultáneo con ensayo en adyuvancia confirmatorio que demostrará el beneficio en térmicos de SLE, publicado por (43).

Los ensayos clínicos en el escenario NA se están empleando cada vez más en el desarrollo de nuevas terapias como plataforma que permite una valoración rápida de la eficacia del fármaco, en una enfermedad no pre-tratada, facilitando el análisis de biomarcadores predictivos y de mecanismos de resistencia (44, 46). El hecho de que las agencias reguladoras apoyen la aprobación acelerada de fármacos en base a la mejora de pCR en estudios de NA, como ha sucedido en fármacos como pertuzumab, ha favorecido el desarrollo de estudios en NA como modelo para acelerar el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas en CM (47, 48).

Ejemplo del uso del modelo NA en el desarrollo farmacológico, son las nuevas plataformas de estudios adaptativos, p.e. I-SPY2, que permiten evaluar múltiples fármacos en función del subtipo de CM más adecuado y acelerar así el proceso optimizando recursos sirviéndose de los avances estadísticos en el diseño de estudios clínicos (49). La oportunidad de diseño de estudios adyuvantes para el grupo de pacientes que obtienen pobre respuesta a la terapia NA, o la posibilidad de diseñar estudios "window of opportunity" guiados por la biología y los cambios que suceden en el tumor (monitorizables a lo largo de la terapia NA) son otras de las aplicaciones del modelo NA a la investigación en CM (45, 50).

Neoadyuvancia vs Adyuvancia en CM precoz

Varios estudios han comparado la eficacia de la terapia NA frente a la adyuvancia. El meta-análisis de Mauri et al (51), evaluó 9 estudios aleatorizados con más de 3500 pacientes que comparaban la terapia NA vs la adyuvante, y no detectó diferencias estadística o clínicamente significativas entre ambos abordajes en términos de muerte, progresión de la enfermedad o recurrencia a distancia de la misma, si bien la terapia NA se asociada a un aumento en el riesgo de recaídas loco-regionales especialmente en aquellas pacientes tratadas con NA que recibieron radioterapia sin cirugía como terapia local. La evidencia procedente de los estudios NSABP-B18 y B-27 también apoya estos resultados de equivalencia de ambos abordajes en términos de supervivencia libre de enfermedad y global (52). Más recientemente se han comunicado los datos del meta-análisis del EBCTCG sobre más de 4500 pacientes incluidas en 10 ensayos clínicos (1983-2002) (53), el seguimiento a largo plazo de estas pacientes confirma que no hay diferencias significativas en cuanto a recaídas a distancia, mortalidad por CM o por cualquier causa entre ambas modalidades de tratamiento (adyuvancia y NA) (fig. 5). El tratamiento NA obtiene una mayor tasa de cirugías conservadoras, aunque a expensas de un aumento de riesgo de recaída local en estas pacientes (21.4% vs 15.9% a 15 años). Estos últimos datos han generado controversia dada la expansión del uso de la terapia NA en la práctica clínica en la última década, pero hay que interpretar con cautela los datos procedentes de estudios antiguos considerando los avances que se han producido en diagnóstico, estadificación, tratamiento local mediante radioterapia y técnicas quirúrgicas del CM en los últimos años (54, 55).

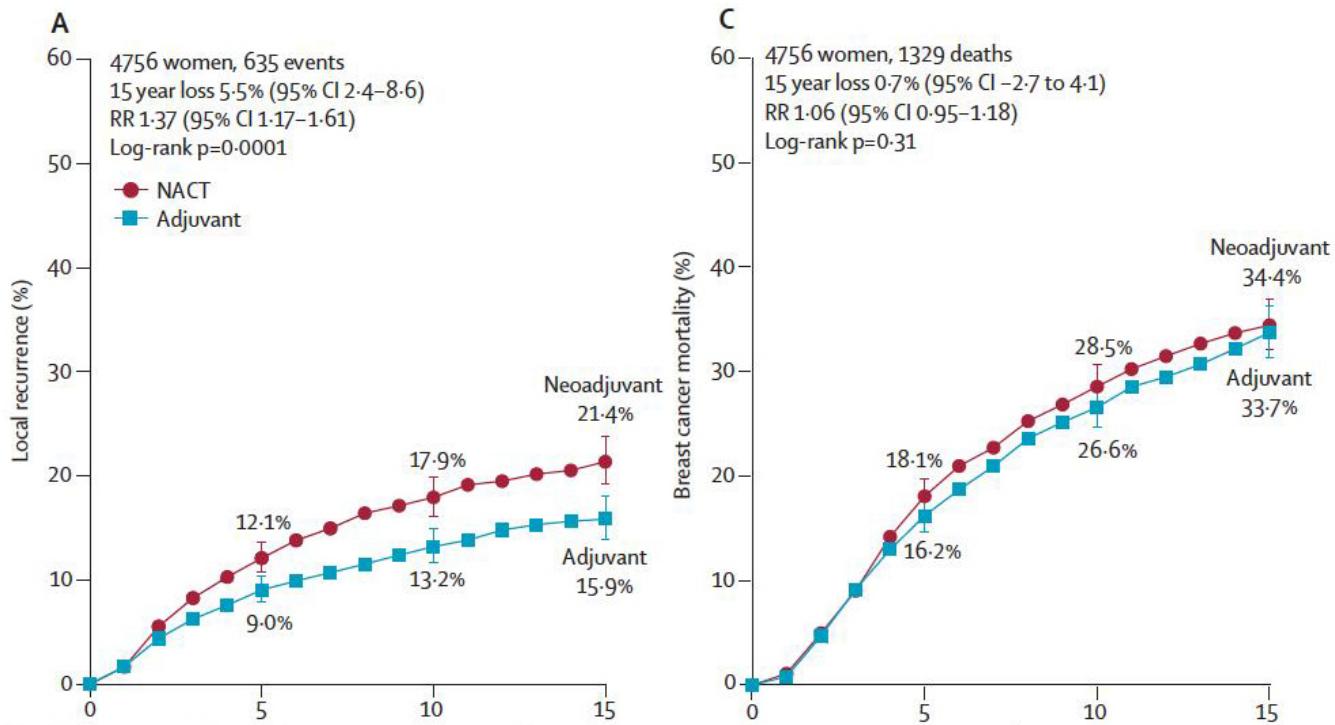


Figura 5. Efecto del tratamiento neoadyuvante vs adyuvante en términos de recurrencia local (A) y mortalidad por CM (C) según el meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) publicado por (53).

Principios del tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Definición

La terapia adyuvante sistémica consiste en la administración de un tratamiento complementario (quimioterapia, y/o terapia endocrina y/o terapia de diana anti-HER2) tras el tratamiento local primario de la enfermedad para disminuir el riesgo de recaída de la enfermedad (local o a distancia). Se basa en el tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica indetectable que es la responsable de las recaídas de la enfermedad inicial a lo largo del tiempo, que está presente en el momento del tratamiento local.

Objetivos

Mejorar la supervivencia libre de enfermedad se considera un objetivo subrogado en el contexto adyuvante, si bien el impacto en supervivencia global es el objetivo último de la terapia adyuvante en CM (56). El uso de la terapia adyuvante en CM ha contribuido a reducir la mortalidad por CM (57, 58).

Indicaciones

Las decisiones sobre la idoneidad del tratamiento adyuvante se basan en estimaciones del riesgo de recaída de la enfermedad. En general, las pacientes cuyo riesgo estimado de recaída está por encima del 10% en 10 años se consideran candidatas a valorar la posibilidad de tratamiento (neo)adyuvante (59). Clásicamente se han considerado factores como el tamaño tumoral, estado de afectación ganglionar, el grado tumoral, la expresión de receptores hormonales o de HER2, y más recientemente el conocimiento de la biología tumoral ha permitido clasificar taxonómicamente el CM en subtipos

intrínsecos aproximando con mayor exactitud el pronóstico y guiando de un modo más preciso la toma de decisiones en cuanto a la recomendación de terapia adyuvante. Hoy en día nos apoyamos por lo tanto análisis genómicos y calculadores de riesgo beneficio para definir las mejores candidatas para recibir terapia adyuvante, en el contexto de las características de cada paciente concreta (comorbilidad, edad, deseos personales y percepción del riesgo). En el M2U3 de este curso se han descrito los factores pronósticos y predictivos en CM precoz que nos ayudan en la práctica clínica en la toma de decisiones en los diferentes subtipos de CM.

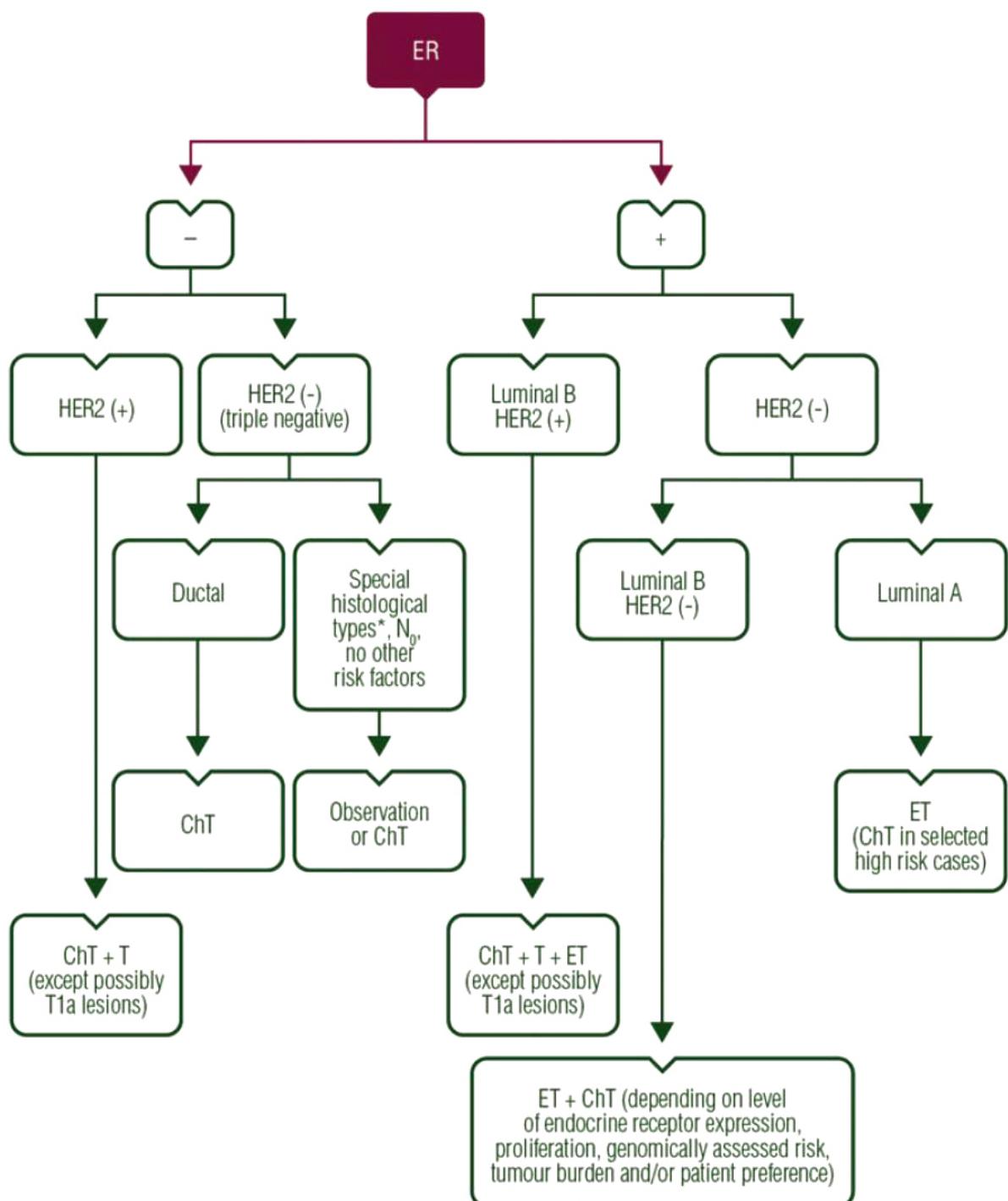


Figura 6. Recomendaciones generales de ESMO para el planteamiento general del tratamiento sistémico (neo) adyuvante del CM de acuerdo a la expresión de biomarcadores del tumor primario (13).

Evolución de la terapia adyuvante en CM

El tratamiento loco-regional del CM ha evolucionado desde las mastectomías más radicales, a los procedimientos quirúrgicos más conservadores completados con RT local. Sin embargo, el tratamiento sistémico ha ido incrementando las indicaciones y se ha pasado de las monoterapias a las poliquimioterapias en una estrategia de ir añadiendo elementos al régimen terapéutico seleccionado para mejorar los resultados. Globalmente considerado el tratamiento con quimioterapia adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia de las pacientes con CM (57, 58), si bien en términos absolutos la ganancia para las pacientes individuales depende de su riesgo individual. Los primeros ensayos clínicos en que se evaluaron el valor de la terapia adyuvante se iniciaron a finales de los años 1950s (NSABP-B01) basados en el alquilante (thiotepa), de ellos se pasó a los regímenes combinados tipo CMF en los que se añadieron los antimetabolitos al fármaco alquilante de forma combinada, y demostraron reducir el riesgo de recaída en pacientes de alto riesgo con afectación ganglionar inicialmente y posteriormente también en pacientes con axila negativa, mejorando su supervivencia. Con todos estos datos en 2001 el NIH recomendó el tratamiento adyuvante para las pacientes con CM independientemente del estado menopásico, ganglionar y de la expresión de receptores hormonales (60). Los regímenes de primera generación (CMFx6, ACx4 o FEC50x6) demostraron una reducción de la mortalidad por CM comparada con no realizar terapia adyuvante de hasta el 35%, los de segunda generación (FEC100x6, CAF/FACx6, ACx4-Tx4 o TCx4, ECx4-CMFx4) redujeron hasta el 20% la mortalidad comparados con los de primera incorporando las antraciclinas y taxanos como fármacos clave en el tratamiento adyuvante del CM, y otro 20% añadieron los de 3 generación con respecto a la segunda (FECx4-Dx3, FECx4-wPx8, ddACx4-Tx4, ACx4-wP, ACx4-docetaxel) (61, 63). Además de la quimioterapia adyuvante, las pacientes con tumores que expresan receptores hormonales mejoran su supervivencia y reducen el riesgo de recaída con terapias complementarias basadas en tamoxifeno durante al menos 5 años (64-66), estos datos los mejoran los inhibidores de aromatasa en pacientes post-menopáusicas y con adecuada supresión ovárica también en pacientes pre-menopáusicas. La duración extendida del tratamiento hormonal más allá de 5 años también ha demostrado beneficio en algunas pacientes. En cuanto a la terapia dirigida anti-HER2, el tratamiento con trastuzumab adyuvante añadido a quimioterapia ha cambiado la historia natural del CM HER2 positivo convirtiéndose en un estándar, sobre el que se han añadido dobles bloqueos concurrentes (pertuzumab y trastuzumab) o secuenciales (neratinib) para mejorar los resultados en esta población de pacientes con CM (61, 67). Todos estos datos serán ampliados en capítulos específicos por subtipos más adelante.

Retos actuales en el tratamiento adyuvante del CM

Históricamente las mejoras en supervivencia obtenidas en pacientes con CM precoz se han logrado siguiendo una estrategia de escalado las dosis o prolongando la duración de los regímenes terapéuticos, el objetivo ha sido tradicionalmente mejorar las combinaciones añadiendo drogas más activas o terapias de diana, pero este planteamiento también ha incrementado la toxicidad secundaria y los costes asociados. Los nuevos tests genómicos han abierto el camino a intentar adaptar la estrategia terapéutica al riesgo individualizado para cada paciente con CM en el contexto de la

enfermedad RH-positiva/HER2-negativa, de modo que muchas pacientes hoy en día pueden evitar de manera segura la quimioterapia recibiendo solo terapia endocrina. Actualmente, el objetivo está centrado en definir cual es el tratamiento que realmente precisan las pacientes, evitando el sobre-tratamiento y los inconvenientes del mismo a corto y medio plazo, de modo que se escale el tratamiento en aquellas pacientes con tumores de peor pronóstico y se desescalé en aquellas en que el balance riesgo/beneficio no sea favorable (68). Un ejemplo de ello son las últimas recomendaciones del consenso de St Gallen que pretenden optimizar las herramientas disponibles para adaptar las distintas estrategias a las pacientes concretas (4).

Modelo adyuvante en la investigación clínica en CM

Los avances en el campo del tratamiento adyuvante han sido recientes en los últimos 40 años, pero recientemente el objetivo se ha centrado más en afinar cual es el mejor tratamiento para subpoblaciones concretas que en ampliar progresivamente los regímenes terapéuticos. La complejidad que adquiere el planteamiento de la terapia adyuvante de una paciente es enorme y los nuevos fármacos cada vez tienen más difícil impactar en el pronóstico de las pacientes de manera radical. La investigación en el escenario adyuvante precisa una gran inversión de recursos, se trata de estudios que precisan largos seguimientos para demostrar beneficio en términos de supervivencia con la participación de grandes poblaciones en ellos. La definición de subpoblaciones de pacientes seleccionadas por biomarcadores válidos, la aplicación de nuevos diseños innovadores de ensayos clínicos y el apoyo en los resultados de estudios biológicamente dirigidos en NA pueden ser pasos para continuar rebajando la mortalidad por CM en los próximos años, tratando a las pacientes que verdaderamente se benefician de una terapia adyuvante con las drogas más adecuadas a la biología de su enfermedad (68, 69).

Bibliografía

- 1 Fumagalli D, Bedard PL, Nahleh Z, Michiels S, Sotiriou C, Loi S, et al. A common language in neoadjuvant breast cancer clinical trials: proposals for standard definitions and endpoints. *The Lancet Oncology.* junio de 2012;13(6):e240-8.
- 2 Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer.* 2018;212.
- 3 Hayes DF, Schott AF. Neoadjuvant Chemotherapy: What Are the Benefits for the Patient and for the Investigator? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1 de mayo de 2015;2015(51):36-9.
- 4 Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology [Internet].* 3 de mayo de 2018 [citado 4 de octubre de 2018].
- 5 Simmons CE, Hogeveen S, Leonard R, Rajmohan Y, Han D, Wong A, et al. A Canadian national expert consensus on neoadjuvant therapy for breast cancer: linking practice to evidence and beyond. *Current Oncology.* 18 de diciembre de 2014;22(0):43.
- 6 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. *Annals of Surgical Oncology.* mayo de 2012;19(5):1508-16.
- 7 Guerrero-Zotano AL, Arteaga CL. Neoadjuvant Trials in ER+ Breast Cancer: A Tool for Acceleration of Drug Development and Discovery. *Cancer Discov.* 1 de junio de 2017;7(6):561-74.
- 8 Reinert T, Gonçalves R, Ellis MJ. Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options in Oncol.* 16 de abril de 2018;19(5):23.
- 9 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.* 1 de abril de 2016;34(10):1072-8.
- 10 Charalampoudis P, Markopoulos C, Kovacs T. Controversies and recommendations regarding sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: A comprehensive review of current data. *European Journal of Surgical Oncology.* enero de 2018;44(1):5-14.
- 11 Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncology.* 1 de abril de 2017;3(4):549.
- 12 Amoroso V, Generali D, Buchholz T, Cristofanilli M, Pedersini R, Curigliano G, et al. International Expert Consensus on Primary Systemic Therapy in the Management of Early Breast Cancer: Highlights of the Fifth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2013). *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1 de mayo de 2015;2015(51):90-6.
- 13 Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2015;26(suppl_5):v8-30.
- 14 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. 9 de octubre de 2013;310(14):1455-61.
- 15 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. junio de 2013;14(7):609-18.
- 16 Gu Y-L, Pan S-M, Ren J, Yang Z-X, Jiang G-Q. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemo therapy: A Meta-analysis. Clinical Breast Cancer. 1 de julio de 2017;17(4):245-55.
- 17 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. 6 de marzo de 2013;105(5):321-33.
- 18 Yuan Y, Chen X-S, Liu S-Y, Shen K-W. Accuracy of MRI in Prediction of Pathologic Complete Re mission in Breast Cancer After Preoperative Therapy: A Meta-Analysis. American Journal of Roentgenology. 1 de julio de 2010;195(1):260-8.
- 19 Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters M-JTFD, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemo therapy: relevance of breast cancer subtype. J Clin Oncol. 20 de febrero de 2011;29(6):660-6.
- 20 Woolf DK, Padhani AR, Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? Ann Oncol. 1 de junio de 2015;26(6):1048-57.
- 21 Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. Eur Radiol. noviembre de 2017;27(11):4786-96.
- 22 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. octubre de 2003;12(5):320-7.
- 23 Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, et al. Effects of chemo therapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. Am J Clin Pathol. febrero de 1997;107(2):211-8.
- 24 Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol. junio de 1993;16(3):223-8.
- 25 Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg. marzo de 1995;180(3):297-306.
- 26 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. JCO. 1 de octubre de 2007;25(28):4414-22.
- 27 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. JCO. 30 de enero de 2017;35(10):1049-60.
- 28 Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recomenda tions for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical

- trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 1 de julio de 2015;26(7):1280-91.
- 29** Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Modern Pathology.* septiembre de 2015;28(9):1185-201.
- 30** Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology [Internet].* 9 de febrero de 2016 [citado 29 de marzo de 2016].
- 31** Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine.* 1 de junio de 2017;376(22):2147-59.
- 32** Patel SA, DeMichele A. Adding Adjuvant Systemic Treatment after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer: Review of the Data. *Curr Oncol Rep.* 22 de julio de 2017;19(8):56.
- 33** Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2005;23(36):9304-11.
- 34** Rouzier R, Extra J-M, Klijjanienko J, Falcou M-C, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.* 1 de marzo de 2002;20(5):1304-10.
- 35** von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, 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.* 20 de mayo de 2012;30(15):1796-804.
- 36** Houssami N, Macaskill P, Minckwitz G von, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer.* 1 de diciembre de 2012;48(18):3342-54.
- 37** Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 10 de marzo de 2008;26(8):1275-81.
- 38** Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2011; 29(25):3351-7.
- 39** 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.* 12 de julio de 2014;384(9938):164-72.
- 40** Berry DA. Right-Sizing Adjuvant and Neoadjuvant Clinical Trials in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 de enero de 2016;22(1):3-5.
- 41** Hatzis C, Symmans WF, Zhang Y, Gould RE, Moulder SL, Hunt KK, et al. Relationship between Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 de enero de 2016;22(1):26-33.

- 42** Prowell TM, Pazdur R. Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 28 de junio de 2012;366(26):2438-41.
- 43** Esserman LJ, DeMichele A. Accelerated Approval for Pertuzumab in the Neoadjuvant Setting: Winds of Change? *Clin Cancer Res*. 15 de julio de 2014;20(14):3632-6.
- 44** Bardia A, Baselga J. Neoadjuvant Therapy as a Platform for Drug Development and Approval in Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 de diciembre de 2013;19(23):6360-70.
- 45** Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Zamora E, Bellet M. Neoadjuvant Model as a Platform for Research in Breast Cancer and Novel Targets under Development in this Field. *BCR*. 2018;13(4):251-62.
- 46** Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Neoadjuvant Model for Testing Emerging Targeted Therapies in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1 de mayo de 2015;2015(51):51-5.
- 47** DeMichele A, Berry DA, Zujewski J, Hunsberger S, Rubinstein L, Tomaszewski JE, et al. Developing safety criteria for introducing new agents into neoadjuvant trials. *Clin Cancer Res*. 1 de junio de 2013;19(11):2817-23.
- 48** DeMichele A, Yee D, Berry DA, Albain KS, Benz CC, Boughey J, et al. The Neoadjuvant Model Is Still the Future for Drug Development in Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 de julio de 2015;21(13):2911-5.
- 49** Berry DA. Emerging innovations in clinical trial design. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016;99(1):82-91.
- 50** Denduluri N, Miller K, O'Regan RM. Using a Neoadjuvant Approach for Evaluating Novel Therapies for Patients With Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 23 de mayo de 2018;(38):47-55.
- 51** Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2 de febrero de 2005;97(3):188-94.
- 52** 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*. 10 de febrero de 2008;26(5):778-85.
- 53** Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*. 1 de enero de 2018;19(1):27-39.
- 54** Derkx MGM, Velde CJH van de. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing. *The Lancet Oncology*. 1 de enero de 2018;19(1):2-3.
- 55** Reyal F, Hamy AS, Piccart MJ. Neoadjuvant treatment: the future of patients with breast cancer. *ESMO Open*. 1 de mayo de 2018;3(4):e000371.
- 56** Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours – Perspectives from clinical trials and clinical practice. *European Journal of Cancer*. 1 de septiembre de 2014;50(13):2298-302.
- 57** Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 27 de

- octubre de 2005;353(17):1784-92.
- 58** Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst.* noviembre de 2014;106(11).
- 59** Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet.* marzo de 2017;389(10074):1134-50.
- 60** Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consens Statement. 1 de noviembre de 2000;17(4):1-35.
- 61** Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Medicine.* 17 de agosto de 2015;13(1):195.
- 62** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 4 de febrero de 2012;379(9814):432-44.
- 63** Verrill M. Chemotherapy for early-stage breast cancer: a brief history. *Br J Cancer.* septiembre de 2009;101(Suppl 1):S2-5.
- 64** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med.* 29 de 1988;319(26):1681-92.
- 65** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 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.* 27 de 2011;378(9793):771-84.
- 66** Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 16 de mayo de 1998;351(9114):1451-67.
- 67** Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO.* 22 de mayo de 2018;36(23):2433-43.
- 68** Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology [Internet].* 11 de septiembre de 2018 [citado 19 de octubre de 2018].
- 69** Sonnenblick A, Piccart M. Adjuvant systemic therapy in breast cancer: quo vadis? *Ann Oncol.* 1 de agosto de 2015;26(8):1629-34.

2.5.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO. Estrategias de tratamiento (neo)adyuvante de la enfermedad luminal

Introducción

El cáncer de mama (CM) representa un problema de Salud Pública de primera magnitud, tanto por su incidencia, como por su mortalidad. Es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial. Según las estimaciones más recientes, en España se diagnostican 32.000 casos de CM anualmente (1). Afortunadamente, en los países desarrollados la mayoría de los casos de CM se diagnostican en estadios localizados y en esta fase, la enfermedad es potencialmente curable. En nuestro país la supervivencia a los 5 años del diagnóstico es de aproximadamente el 83%. Sin embargo, a pesar de los avances en las terapias locales y en la incorporación de nuevos fármacos al tratamiento sistémico, hasta un 30-40% de las pacientes con enfermedad localizada sufrirá una recaída. Desafortunadamente, el CM sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres a nivel mundial.

Factores pronósticos y predictivos

El CM es una enfermedad heterogénea con distintos subtipos, por lo que los factores pronósticos y predictivos son esenciales para predecir el riesgo de recidiva y estimar la probabilidad de respuesta a los tratamientos. Los factores pronósticos son aquellos que se relacionan con la historia natural de la enfermedad en ausencia de tratamiento. Es decir, que reflejan la agresividad inherente del cáncer. Entre ellos se encuentran el tamaño tumoral, el estado nodal, o los subtipos histológicos. Estos factores pueden indicar la necesidad de tratamiento, pero no discriminan los beneficios relativos de este. Por su parte, los factores predictivos se relacionan con la probabilidad de respuesta a un tratamiento. Coincide, que algunos de estos factores, como el estado del RE o la sobreexpresión de HER2, son a la vez pronósticos y predictivos.

Estos factores tradicionales han permitido desarrollar modelos de estimación del riesgo de recaída. Algunos de estos modelos son: los criterios de St Gallen, el Indicador Pronóstico de Nottingham, el Consenso de Instituto Americano de la salud o la plataforma Adjuvant! Online.

Sin embargo, alguno de estos modelos sobreestima la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG en mujeres jóvenes.

Sabemos que solo una minoría de pacientes con tumores RRHH (+) HER2 (-) se benefician de quimioterapia. Los factores pronósticos y predictivos clásicos han servido para seleccionar las pacientes de mayor riesgo y por lo tanto a las que se les recomienda quimioterapia adyuvante. Sin embargo, sabemos que estos factores son muy inexactos

y llevan, a menudo, a recomendaciones terapéuticas que no siempre son acertadas. Nos pueden inducir a recomendar quimioterapia a pacientes que podrían curarse solo con tratamiento hormonal o a obviar la quimioterapia en pacientes que necesitan este tratamiento para curarse.

Las plataformas genómicas clasifican de manera más exacta a los tumores que los criterios clásicos y permiten estimar el riesgo de recidiva y, en algunos casos el beneficio de la quimioterapia. Por lo tanto, estas herramientas permiten obviar este tratamiento, de manera segura, en pacientes con muy bajo riesgo.

Disponemos de distintas firmas genómicas en el mercado (Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict®, Prosigna® y Breast Cancer Index®) que han demostrado su utilidad en pacientes sin y con afectación ganglionar (2). En este escenario algunas de estas firmas ya han demostrado en estudios prospectivos, con el máximo nivel de evidencia, su papel pronóstico e incluso predictivo. Esta metodología de precisión diagnóstica se ha incorporado a la práctica asistencial para la decisión individual del tratamiento adyuvante en pacientes con CM hormonosensible. Todas estas firmas pueden identificar pacientes de muy bajo riesgo genómico, en las que se puede obviar la quimioterapia de manera segura. Sin embargo, ninguna de estas firmas es infalible y a pesar de obtener un resultado de bajo riesgo, un porcentaje de pacientes pequeño, pero real, puede presentar una recurrencia local y/o sistémica de su enfermedad. Si bien cada una de estas firmas ofrece un valor específico añadido, no hay evidencia suficiente para recomendar realizar más de una a una misma paciente (3).

Tratamiento endocrino adyuvante

La terapia endocrina adyuvante mejora el pronóstico del CM disminuyendo el riesgo de recurrencia y aumentando la SG, independiente del status hormonal, del tamaño y de la afectación axilar. En esta sección entraremos en profundidad exclusivamente en el papel de la terapia endocrina en los tumores hormonosensibles. La quimioterapia adyuvante puede añadir un beneficio adicional, particularmente en aquellos tumores de alto riesgo genómico y/o con afectación axilar. Por eso son útiles las herramientas genómicas que acabamos de describir. En cualquier caso, no es motivo de esta revisión revisar el papel de la quimioterapia adyuvante en este subtipo hormonosensible.

Mujeres premenopáusicas

Tamoxifeno fue el primer tratamiento de diana molecular. Su eficacia como terapia adyuvante en mujeres pre y postmenopáusicas con tumores hormonosensibles es incuestionable; tamoxifeno disminuye el riesgo de recaída en un 39% y el riesgo de muerte en un 31%, independientemente de la administración de quimioterapia, la edad, el status menopáusico, o el status ganglionar (4).

Hay suficiente evidencia para recomendar que la duración del tratamiento hormonal adyuvante sea 5 años. No obstante, como comentaremos más adelante, existen

recaídas a partir de los 5 años del diagnóstico, por lo que se ha investigado el valor de un tratamiento más prolongado. Los primeros estudios arrojaron resultados controvertidos. Sin embargo, no fue hasta la publicación de los estudios ATLAS/aTTom cuando se puso de manifiesto el beneficio de un mayor tiempo de tratamiento. ATLAS demostró que continuar con tamoxifeno hasta 10 años disminuyó el riesgo de recaída y muerte particularmente en la segunda década. Esta ganancia fue a costa de una toxicidad conocida: un aumento del riesgo de cáncer de endometrio (RR 1.74) y de embolismo pulmonar (RR 1.87). El riesgo acumulado de cáncer de endometrio en los años 5 a 15 fue 3.1%, lo que se asoció a una mortalidad de 0.4% que fue superior a la del brazo control (riesgo acumulado : 1.6%; mortalidad: 0.2%). El estudio aTTom avaló estos resultados confirmando la disminución del riesgo de recaída y muerte con esta estrategia (5,6).

Otra maniobra hormonal aceptada en mujeres premenopáusicas es la supresión ovárica (SO). Los estudios TEXT y SOFT han sido claves para evaluar esta estrategia. El estudio TEXT comparó exemestano más SO con tamoxifeno más SO por un período de 5 años. La combinación de exemestano y SO mejoró de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de recaída (SLR), pero no la SG. Este estudio adolece de una rama control con tamoxifeno solo y cuando queremos resolver una cuestión de relevancia clínica, un estudio prospectivo randomizado que incluya la práctica estándar como rama control, es lo más recomendable. Por ello, nos centramos en el estudio SOFT que sí comparó estas tres opciones terapéuticas: tamoxifeno solo, tamoxifeno más SO y exemestano más SO durante 5 años. SOFT demostró que añadir SO a tamoxifeno mejoraba de manera significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG cuando se comparó con tamoxifeno solo. Por el contrario, exemestano más SO no mejoró la SG frente a tamoxifeno solo (7).

¿..Y todo esto a costa de qué? La SO incrementa la toxicidad, fundamentalmente osteoporosis y síntomas musculoesqueléticos, en especial cuando se administra con exemestano. El porcentaje de eventos tóxicos G3/4 fue del 33% con exemestano y SO, del 31% con tamoxifeno y SO y del 25% con tamoxifeno solo. En otras palabras, añadir análogos de la LHRH a tamoxifeno o a IA en mujeres premenopáusicas incrementa la eficacia, pero a costa de efectos adversos.

Las guías ASCO recomiendan la adición de SO a la terapia hormonal (tamoxifeno o IA) en mujeres premenopáusicas con tumores de alto riesgo (estadios II y III que reciben quimioterapia), mientras que se desaconsejaba en tumores de bajo riesgo. Hay datos recientes que sugieren que tamoxifeno debe ser el compañero endocrino cuando utilizamos análogos de LHRH, debido a que la SO pueden ser incompleta con la administración de estos fármacos (8, 9).

En cualquier caso, la SO es una cuestión que permanece abierta. Los datos del estudio ABCSG-12 contrastan con los previamente comentado. Este estudio comparó anastrozol y SO con tamoxifeno y SO en tumores hormonosensibles. La SG global fue peor en la rama de anastrozol y SO. Una explicación de estos hallazgos pudiera ser la aparición de mutaciones en ESR1 como mecanismo de resistencia a los IA.

Mujeres postmenopáusicas

Se define menopausia como la ausencia de menstruación. Sin embargo, se deben cumplir los siguientes criterios para considerarla:

Ooforectomía bilateral.

Edad ≥ 60 años.

Edad < 60 años y amenorrea durante, al menos 12 meses, en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica, con niveles de FSH y estradiol en rango de postmenopausia.

Si la paciente toma tamoxifeno o toremifeno y tiene menos de 60 años, entonces los niveles de FSH y estradiol deben estar en rango de postmenopausia (10).

En aquellas pacientes premenopáusicas que reciben quimioterapia, la amenorrea no es un indicador fiable de menopausia. En estas pacientes será necesario monitorizar los niveles de FSH y estradiol si se considera el uso de IA.

Como ya hemos comentado previamente, el beneficio de la hormonoterapia adyuvante está claramente demostrado, siendo los IA más eficaces que tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas. Los IA disminuyen en un tercio el riesgo relativo de recaída, cuando se comparan con tamoxifeno, y en un 15% el riesgo relativo de muerte por CM en la primera década (10).

A pesar de la eficacia de la hormonoterapia adyuvante, existe riesgo de recaída tardía. De hecho, en los tumores hormonosensibles este riesgo de recaída a partir de los cinco años es mayor que en los primeros cinco años. Esto invitaba a pensar que un tratamiento más prolongado pudiera evitar estas recurrencias tardías. El debate actual se centra en determinar la duración óptima del tratamiento. Mientras que los factores pronósticos clásicos estiman el riesgo de recaída, pero no el momento de la misma, algunas firmas genómicas sí aportan información pronóstica al respecto. Sin embargo, identificar un grupo de pacientes con alto riesgo de recaída tardía no implica que se beneficien de una terapia extendida. Por lo tanto, queda por establecer el papel definitivo de las plataformas genómicas para predecir el beneficio de prolongar la hormonoterapia más allá de 5 años.

Ninguno de los estudios de terapia extendida estatificó en base al grado o al riesgo genómico. Sin embargo, el valor pronóstico de estos factores (grado, estadio y firma genómica) para establecer el riesgo de recaída precoz y tardía en estudios retrospectivos es lo suficientemente robusto, como para considerarlos a la hora de decidir si prolongar el tratamiento con IA.

Varios estudios han tratado de demostrar el beneficio de prolongar la terapia hormonal

más allá de 5 años. La terapia extendida, bien con 10 años de tamoxifeno o bien con un IA tras 5 años de tamoxifeno, reduce el riesgo de recaída cuando se compara con 5 años de tamoxifeno. Queda por dilucidar si las pacientes que reciben 5 años de IA también se benefician de continuar con el mismo, pero...¿prolongar este tratamiento realmente reduce el riesgo de recaída? Los estudios NSABP B-42,7 MA.17R, y DATA trataron de responder esta pregunta. En todos ellos se observó una reducción del riesgo relativo de recaída del 15-20% (HR 0.79-0.85), lo que se tradujo en un incremento del 2-4% en la SLE. Por tanto, hay diferencias reales pero modestas.

La recomendación actual es que las mujeres postmenopausicas reciban IA en algún momento de la terapia adyuvante, salvo intolerancia, en cuyo caso se debe valorar tamoxifeno. Sin embargo, debemos tener en cuenta que una parte del beneficio obtenido es a expensas de la prevención de tumores contralaterales. En otras palabras, esta estrategia se asemeja más a una quimioprevención que a una verdadera adyuvancia por lo que, en mujeres con mastectomía bilateral, el beneficio de prolongar la terapia con IA puede ser menor.

Hasta la fecha, no se ha demostrado que continuar con IA más de 5 años mejore la supervivencia. Conviene recordar que en los estudios que evaluaron la terapia extendida con tamoxifeno (ATLAS y aTTOM), esta ganancia sólo se evidenció con el mayor seguimiento. Por lo tanto, un mayor seguimiento permitirá ponderar el riesgo/beneficio de prolongar la terapia con IA (11).

Por otra parte, debemos tener en cuenta que la terapia con IA ocasiona efectos secundarios conocidos y manejables que repercuten negativamente en la calidad de vida de las pacientes y conllevan abandonos del tratamiento. Entre estos efectos adversos se encuentran los sofocos, artralgias, mialgias y disfunción sexual. La salud ósea es uno de los factores más preocupantes cuando se contempla prolongar el tratamiento con IA, dado el incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas. Sin duda, los efectos adversos de estas terapias condicionan la adherencia y, por lo tanto, debemos priorizar su manejo para minimizar el impacto negativo en la calidad de vida. No obstante, no parece que desvíos menores en la adherencia a la terapia extendida conlleven importantes consecuencias clínicas. Los beneficios de la terapia extendida aparecen de manera lenta y progresiva. De hecho, algunos estudios sugieren que estos beneficios solo se observan tras 4 años de terapia hormonal extendida. Por lo tanto, es poco probable que las pacientes con comorbilidad y esperanza de vida corta sean las mejores candidatas.

Las guías ASCO indican que:

En pacientes con afectación axilar se valore la terapia extendida hasta 10 año incluyendo un IA.

En pacientes sin afectación ganglionar se valore la terapia hormonal extendida con IA según su riesgo de recaída. Cuando este riesgo sea bajo, el beneficio de esta maniobra puede ser pequeño. Por lo tanto, no debemos recomendarla de manera rutinaria.

En caso de recomendar esta maniobra, la duración del tratamiento no debe ser superior a 10 años.

Hasta la fecha, ninguno de los estudios han demostrado que prolongar la terapia con IA incremente la SG, por lo que esta recomendación se haría en base a la disminución de la recaída a distancia y prevención de segundos tumores de mama primarios.

En conclusión, la decisión de continuar con el tratamiento hormonal más allá de 5 años debe tomarse balanceando el potencial beneficio y riesgo. Cuando esta reducción de riesgo es proporcional en todos los subgrupos, el beneficio absoluto del tratamiento dependerá del riesgo absoluto de recaída tardía. Por tanto, la decisión final, recae en el médico y en la propia paciente y debe basarse en el riesgo individual y en la tolerancia a la exposición previa, teniendo en cuenta la ausencia de beneficio en términos de SG.

Las secuencias más recomendadas incluyen un IA durante un máximo de 10 años, la secuencia 2-3 años de tamoxifeno seguido de IA durante 7-8 años más o la secuencia de 5 años de tamoxifeno seguido de 5 años más de IA. Otra posibilidad es una terapia con tamoxifeno durante 10 años (12).

Papel de los agentes modificadores del hueso como parte de la terapia adyuvante

Tanto los bifosfonatos como denosumab disminuyen las complicaciones esqueléticas de las metástasis óseas. Recientemente se ha estudiado su papel como tratamiento adyuvante concluyendo que los bifosfonatos disminuyen el riesgo recaída ósea y mejoran la SG. Se recomienda administrar este tratamiento como terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas (o premenopáusicas que reciben SO) con CM de alto riesgo de recaída (definido como el grupo subsidiario de quimioterapia). Los bifosfonatos recomendados son ácido zoledrónico (4 mg iv/6 meses) o clodronato (1600 mg/día vo) durante 3-5 años. Se recomienda suplementar con calcio y vit D así como una evaluación dental antes del inicio del tratamiento por el riesgo, pequeño pero real, de osteonecrosis mandibular.

Los datos disponibles son insuficientes para recomendar denosumab como herramienta para disminuir el riesgo de recaída o muerte (13).

Estrategias del tratamiento neoadyuvante en la enfermedad hormonosensible

La estrategia neoadyuvante en CM se desarrolló inicialmente para tratar los tumores localmente inoperables. Sin embargo, en la actualidad se considera la aproximación más adecuada para los tumores biológicamente más agresivos (tumores triple negativos y HER2). La razón fundamental es que la probabilidad de obtener una respuesta completa patológica (pCR) es alta en estos subtipos y conocer el grado de respuesta histológica es una información de gran valor pronóstico. Las pacientes que, de manera individual, obtienen pCR tienen un menor riesgo de recaída y muerte a largo plazo, especialmente en estos subtipos (14). El problema es que la tasa de pCR es baja con quimioterapia (6-7%) en los tumores hormonosensibles y aunque otras alternativas pudieran ser igualmente eficaces en estos subtipos, la quimioterapia sigue siendo el tratamiento más empleado. El escenario neoadyuvante es ideal para seleccionar tumores con una sensibilidad extraordinaria a la terapia hormonal y en los que, por tanto, se podría obviar la quimioterapia. Sin embargo, no hay datos robustos que apoyen esta estrategia. La terapia hormonal neoadyuvante ofrece tasas de respuesta y tasas de cirugía conservadora similares a la quimioterapia con menor toxicidad (15). La eficacia de anastrozol y exemestano no difiere de tamoxifeno en lo que se refiere a la tasa de respuesta mientras que letrozol es superior. En cualquier caso, los tres IA son superiores a tamoxifeno en tasas de cirugías conservadoras (16).

Un estudio fase II en pacientes posmenopáusicas con tumores hormonosensibles demostró que la quimioterapia fue equivalente a anastrozol o exemestano, tanto en tiempo hasta la respuesta clínica, como en tasa de pCR, sin diferencias en el riesgo de recaída local. Hay que tener en cuenta que en este estudio no se realizó la determinación de HER2.

Otro estudio del grupo GEICAM en pacientes con tumores de mama con RH (+) HER2 (-) comparó la quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos con exemestano durante 6 meses. No hubo diferencias significativas en la respuesta clínica entre las dos ramas. Sin embargo, las pacientes premenopáusicas respondieron más a la quimioterapia, lo cual no se observó en el grupo de las postmenopáusicas.

En cualquier caso, esta equivalencia no ha sido refrendada en estudios de fase III y no parece que el inmunofenotipo sea suficiente para seleccionar a las pacientes que no precisan quimioterapia neoadyuvante (18).

En un intento de desarrollar una herramienta útil para predecir la eficacia del tratamiento hormonal, más allá de la expresión de receptores hormonales, se llevó a cabo un estudio que comparó letrozol y tamoxifeno neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas con CM RE (+) en estadios II y III. Se analizó el status de los receptores, el índice de proliferación Ki-67, el grado histológico, la respuesta tumoral y el estatus axilar postratamiento. En función de estos factores pronósticos se desarrolló un índice denominado PEPI (Preoperative Endocrine Prognostic Index). Aquellas pacientes con tumores en estadios II y III en las que se consiguió una subestadificación (estadio I o 0) con el tratamiento

hormonal la SLR fue del 100 %. Adicionalmente, PEPI se asoció de forma independiente con la SLR y la SG. Aquellos tumores que lograron un PEPI 0 tuvieron un riesgo tan bajo de recaída, que probablemente no se beneficien de recibir quimioterapia adyuvante. Por lo tanto, PEPI podría seleccionar a las pacientes con mayor riesgo y por tanto que precisan quimioterapia adyuvante.

Por su parte, el grupo ACOSOG comparó la eficacia de los tres IA en pacientes posmenopáusicas con tumores hormonosensibles en estadio II y III. Aunque letrozol y anastrozol consiguieron mayor tasa de respuesta, no hubo diferencias en la tasa de cirugías conservadoras entre los tres brazos. Los más interesante de este estudio, es que se realizó la plataforma genómica PAM50 que, además de estimar el riesgo de recaída, identifica los subtipos intrínsecos de CM. PAM50 identificó un grupo de tumores no luminales (HER2 enriched or basal like) resistentes a la terapia hormonal. Los tumores luminales A obtuvieron las tasas más altas de PEPI 0 (19).

Por lo tanto, el tratamiento hormonal neoadyuvante con IA es una opción válida en mujeres posmenopáusicas con tumores que sobreexpresan receptores hormonales, especialmente en mujeres ancianas con tumores irresecables o que no son candidatas a cirugía conservadora de entrada o que tienen contraindicaciones para recibir quimioterapia. Queda por determinar qué pacientes se benefician más de esta estrategia para intentar evitar la quimioterapia en este subgrupo. Tampoco está establecida la duración optima del tratamiento hormonal neoadyuvante. Si bien, se recomienda que no sea inferior a 4 meses por ser improbable una respuesta antes de los 3 meses de terapia (20).

Bibliografía

- 1 SEOM. Las cifras del cáncer en España
<https://seom.org/dmcancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
- 2 Ian Krop, Nofisat Ismaila, Fabrice Andre et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(24):2838-2847.
- 3 Burstein HJ et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol.* 2016;34 (14):1689-701.
- 4 Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- 5 Davies C, Pan H, Godwin J, 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; 381:805-816.
- 6 Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al: Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 (2):122-137.
- 7 Pan K, Bosselman LD, Chlebowski RT. Ovarian Suppression in Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019: JCO1801360.
- 8 Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al: Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. *J Clin Oncol* 34:1689-1701, 2016.
- 9 National Comprehensive Cancer Network
https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- 10 The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341-52.
- 11 Mamounas EP, Lemmersky B, Jeong JH, et al: NSABP B-42: A clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2006;7(5):416-21.
- 12 Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019;37(5):423-438.
- 13 Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2062-2081.

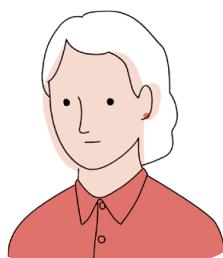
- 14** Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
- 15** Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2:1477.
- 16** Viola G1, Sergi D, Conti F, Lopez M Neoadjuvant endocrine therapy for locally advanced breast cancer. *Clin Ter*. 2007;158(5):441-52.
- 17** Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as research tool. *Br J Cancer* 2010; 103: 759–764
- 18** Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEI CAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012; 23:3069.
- 19** Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342-9.

CASO CLÍNICO 4

1



Paciente de 48 años premenopausica, con reciente diagnóstico de cáncer de mama, ductal invasor, Grado 2, estadio pT1c pN0sn M0, tras tumerectomia y biopsia selectiva del ganglio centinela. El estudio inmunohistoquímico mostró: RE 8/8, RP 0/8, HER2 negativo (1+), Ki67 15%.



Nombre	María Luisa
Edad	48 años
Antecedentes	Premenopáusica. No antecedentes personales.
Motivos de consulta	En mamografía de programa de screening se detecta un nódulo sospechoso en mama izquierda, BIRADS5. El estudio histológico mostró un carcinoma ductal invasor, G2, con receptor estrogénico positivo, receptor progestágeno negativo y HER2 negativo. La exploración física fue anodina.
	Se realizó tumerectomia y biopsia selectiva del ganglio centinela con resultado de carcinoma de mama, ductal invasor, Grado 2 de 12 mm, ausencia de invasión linfovascular, bordes libres, estadio pT1c pN0sn M0. El estudio inmunohistoquímico mostró: RE 8/8, RP 0/8, HER2 negativo, Ki67 15%.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Indique cuál de las siguientes opciones sería la más recomendable:

- a.** Radioterapia y Tamoxifeno 5 años.
- b.** Quimioterapia adyuvante, radioterapia y tamoxifeno durante 5 años.
- c.** Plataforma genómica. Precisará al menos radioterapia y hormonoterapia adyuvante.
- d.** Radioterapia e Inhibidor de aromatasa durante 5 años.



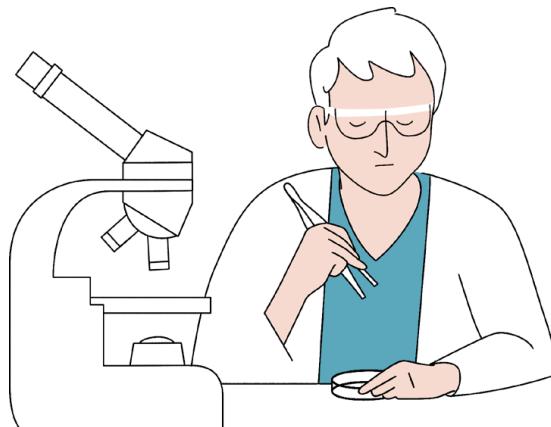
SOLUCIÓN:

La opción recomendable sería la **C**.

JUSTIFICACIÓN:

Las plataformas genómicas clasifican de manera más exacta a los tumores de mama. En base al resultado de la firma podremos estimar el riesgo de recaída y, en algunos casos el beneficio de la quimioterapia. En general en tumores de alto riesgo genómico se recomienda añadir quimioterapia a la terapia hormonal adyuvante y en tumores de bajo riesgo genómico solo hormonoterapia.

2



A esta paciente se le realizó la firma genómica Oncotype® obteniendo un recurrence score (RS) de 40, es decir, alto riesgo.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Indique cuál de las siguientes opciones sería la más recomendable:

- a. Radioterapia y Tamoxifeno.
- b. Radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia.
- c. Radioterapia e inhibidor de la aromatasa.
- d. Radioterapia, análogos de LHRH e inhibidor de aromatasa.

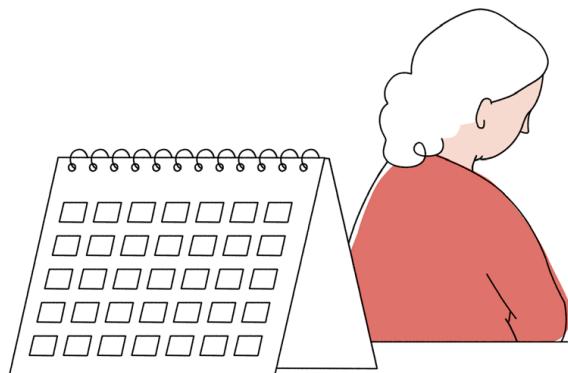
SOLUCIÓN:



La opción más recomendable sería la **b.**

JUSTIFICACIÓN:

Al tratarse de una paciente menor de 50 años, el riesgo de recaída a 10 años sería superior al 30% y el beneficio de la quimioterapia sería superior al 15%.



PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Tras la quimioterapia adyuvante la paciente presenta amenorrea ¿Cuál de las siguientes opciones no sería recomendable?

- a. Tamoxifeno durante 10 años.
- b. Inhibidor de aromatasa durante 5 años.
- c. Tamoxifeno durante 5 años.
- d. Tamoxifeno de inicio durante 2-5 años y si procede, cambiaría a inhibidor de aromatasa 5 años más.

SOLUCIÓN:



La opción que no sería recomendable es la b.

JUSTIFICACIÓN:

En aquellas pacientes premenopáusicas que reciben quimioterapia, la amenorrea no es un indicador fiable de menopausia. Por lo tanto, en esta paciente no deberíamos recomendar inhibidor de aromatasa de entrada. Si en los siguientes años continuara en amenorrea y con niveles de FSH y estradiol en rango de menopausia, se podría plantear el cambio a inhibidor de aromatasa. En tal caso se deberían monitorizar dichos niveles.

2.5.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO. Estrategias de tratamiento (neo)adyuvante de la enfermedad HER2+

Objetivos



Conocer el papel del tratamiento con Trastuzumab en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.



Conocer las indicaciones del tratamiento con Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en etapas iniciales.



Conocer la duración óptima del tratamiento con Trastuzumab en etapas iniciales.



Conocer el papel del tratamiento con Pertuzumab en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.



Conocer las indicaciones del tratamiento con Pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en etapas iniciales.



Conocer los resultados de otros tratamientos dirigidos en cáncer de mama precoz HER2 positivo: lapatinib, neratinib y T-DM1.

Introducción

Entre el 15-20% de los cánceres de mama son HER2 positivos (HER2+) y se caracterizan por un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico. Se define la positividad de HER2 como la sobreexpresión (3+) por inmunohistoquímica (IHC) o amplificación por técnicas de hibridación (ISH).

Durante los últimos 20 años se ha experimentado un cambio en la historia natural del cáncer de mama HER2+. La administración de anticuerpos monoclonales, como Trastuzumab y Pertuzumab, y de inhibidores de tirosina kinasa, como neratinib, se han asociado a una reducción significativa en el riesgo de recidiva y, en algunos casos, a un incremento en la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo.

Trastuzumab en cáncer de mama precoz HER2 positivo

Estudios con Trastuzumab en adyuvancia

En el año 2005 se presentaron los datos procedentes de 5 ensayos clínicos mostrando que el tratamiento adyuvante con Trastuzumab ofrecía un beneficio significativo en supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo. Actualizaciones posteriores de estos estudios, confirmaron que el beneficio se mantenía con el tiempo resultando en un incremento en la supervivencia global. En todos los estudios pivotales se compararon regímenes de quimioterapia con o sin Trastuzumab. No obstante, existen diferencias relevantes en el diseño que merece la pena comentar (tabla 1).

En el estudio HERA, las pacientes recibieron Trastuzumab tras haber completado la quimioterapia adyuvante. Los resultados actualizados con una mediana de seguimiento de 10 años, mostraron una HR de 0.76 para supervivencia libre de enfermedad y Supervivencia global asociada al tratamiento con Trastuzumab frente a quimioterapia sola ($p <0.0001$) (1).

En el estudio NSABP B-31, pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y afectación ganglionar, fueron randomizadas a recibir 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de paclitaxel trisemanal con o sin Trastuzumab (siendo éste administrado al inicio del tratamiento con paclitaxel). En el estudio NCCTG N9831, pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con o sin afectación ganglionar, fueron randomizadas a tres brazos de tratamiento distinto (AC durante 4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal durante 12 semanas, y por otro lado, el mismo régimen con Trastuzumab durante un año, bien administrado concomitante con paclitaxel o bien secuencial tras su finalización).

Estos dos estudios (B-31 y N9831) se han analizado conjuntamente incluyendo los brazos de administración concomitante de Trastuzumab. Se incluyeron 4045 pacientes y con una mediana de seguimiento de 3.9 meses, se observó una reducción del 48% en el riesgo de recaída (HR 0.52, $p < 0.001$) y una reducción del 39% del riesgo de muerte (HR 0.61, $p=0.001$) (2).

El estudio BCIRG 006 aleatorizó a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con afectación axilar y a pacientes con axila negativa de alto riesgo, a tres ramas de tratamiento: AC durante 4 ciclos seguido de docetaxel durante 4 ciclos (AC-T), AC durante 4 ciclos seguido de docetaxel durante 4 ciclos y Trastuzumab durante 1 año (AC-TH) y una tercera rama con carboplatino, docetaxel y traztuzumab durante 6 ciclos y posteriormente Trastuzumab hasta completar un año (TCH). Los dos brazos de tratamiento que incluyeron Trastuzumab ofrecieron una mejoría en supervivencia libre de enfermedad (HR 0.64 y 0.75 respectivamente). Igualmente, se alcanzó un beneficio en supervivencia global en los dos brazos de tratamiento con Trastuzumab (AC-TH vs AC-T; HR 0.63, $p=0.001$, TCH vs AC-T; HR 0.77, $p=0.04$). La toxicidad cardiaca fue menor en el brazo de tratamiento con TCH (9.4% pacientes con descenso relativo $> 10\%$ de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) comparado con AC-TH (18.6%, $p < 0.0001$) (3)

En el estudio (FinHer), 1010 pacientes con cáncer de mama fueron randomizadas a recibir 3 ciclos de docetaxel o vinorelbina seguido en ambos grupos, por 3 ciclos de FEC. Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo ($n=232$) fueron adicionalmente asignadas a recibir o no Trastuzumab durante 9 semanas coincidiendo con el tratamiento con docetaxel o vinorelbina. Las pacientes tratadas con docetaxel tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad a distancia que las tratadas con vinorelbina, y aquellas tratadas con Trastuzumab presentaron una tendencia a mejor supervivencia libre de enfermedad a distancia que las tratadas con quimioterapia sola (HR 0.65; 95% CI, 0.38-1.12; $p=0.12$) (5).

Estos estudios condujeron a la aprobación de Trastuzumab en adyuvancia de cáncer de mama precoz.

	Diseño	SLE comparado con brazo experimental	SG comparado con brazo experimental
BCIRG006 (3)	AC -> T vs AC -> TH vs TCH	HR 0.64 (p < 0.001), HR 0.75 (p=0.04) 75% vs 84% vs 81%	HR 0.63 (p < 0.001) HR 0.77 (p=0.04) 87% vs 92% vs 91%
N9831 NSABP- B31 (2)	AC -> Pac vs AC -> Pac+Trastuzmab	HR 0.60 (p < 0.01) 62% vs 74%	HR 0.63 (p < 0.001) 75% vs 84%
HERA (4)	Observación vs Trastuzumab 1 año vs Trastuzumab 2 años	HR 0.99 (p=0.86) 82% vs 81% (2 vs 1 año) HR 0.76 (p < 0.001) 71% vs 65% (observación vs 1 año)	HR 1.05 (p=0.63) 86% vs 88% (2 vs 1 año) HR 0.76 (p < 0.001) 83% vs 77% (observación vs 1 año)
FinHer (5)	Docetaxel -> FEC vs Vinorelbina -> FEC vs Docetaxel + Trastuzumab -> FEC vs Vinorelbina + Trastuzumab -> FEC	HR 0.65 (p=0.12) 73% vs 83%	HR 0.55 (p=0.09) 82% vs 91%

Tabla 1. AC -> T: Adriamicina + Ciclofosfamida seguido de docetaxel; AC -> TH: Adriamicina + Ciclofosfamida seguido de docetaxel + Trastuzumab; TCH: Carboplatino +Docetaxel + Trastuzumab; AC -> Pac: Adriamicina + Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel; FEC: Fluorouracilo+Epirubicina+Ciclofosfamida; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SG: Supervivencia global.

A pesar de que estos estudios randomizados no incluyeron tumores pequeños (< 1cm) y sin afectación ganglionar, estudios retrospectivos muestran un incremento significativo de riesgo comparado en esta población de pacientes respecto a aquella con tumores HER2 negativos por lo que, se recomienda la administración de Trastuzumab y quimioterapia en tumores estadio T1b (>5 mm) y en aquellos tumores ≤ 5 mm con micrometástasis (pT1a N1mic).

Especialmente relevantes son también los resultados del estudio APT, en el cual pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo sin afectación ganglionar de hasta 3 cm, recibieron tratamiento con paclitaxel semanal durante 12 semanas y Trastuzumab durante 1 año (6). La supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 3 años fue de 98.7% observándose además un perfil de efectos secundarios favorable comparado con regímenes de quimioterapia de mayor duración. Estos resultados han llevado a

considerar su administración en pacientes con cáncer de mama precoz de bajo riesgo ($T < 2\text{cm}$ sin afectación ganglionar).

Estudios con Trastuzumab en neoadyuvancia

Las pacientes que alcanzan respuesta completa patológica tras tratamiento neoadyuvante presentan mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que aquellas con enfermedad residual. Esta asociación es especialmente significativa en tumores más agresivos (cáncer de mama triple negativo y cáncer de mama HER2 positivo), lo que ha llevado a considerar la respuesta completa patológica como un objetivo relevante en el diseño de ensayos clínicos para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo (7).

Se dispone de datos de dos ensayos clínicos randomizados que valoran la adición de tratamiento con Trastuzumab al tratamiento con quimioterapia (tabla 2).

El primero de ellos mostró una mejoría significativa en el porcentaje de respuestas completas patológicas asociada al tratamiento con Trastuzumab (65.2% vs 26.3%) (8).

El segundo, estudio (NOAH), mostró no sólo un incremento en el porcentaje de respuestas completas patológicas de 19 a 38%, sino también una mejoría significativa en la supervivencia libre de eventos (9).

Estos resultados, unidos a los observados en el entorno adyuvante con Trastuzumab llevaron a la aprobación de Trastuzumab en neoadyuvancia en cáncer de mama precoz HER2 positivo.

	Número pacientes	Tratamientos	pCR ypT0ypNo sin Trastuzumab	pCR ypT0ypNo con Trastuzumab
Buzdar et al (8)	42	Paclitaxel -> FEC vs Paclitaxel + Trastuzumab -> FEC + Trastuzumab	26.3%	65.2%
NOAH (9)	295	Quimioterapia vs Quimioterapia + Trastuzumab	19%	38%

Tabla 2. Estudios randomizados con Trastuzumab en neoadyuvancia.

Duración del tratamiento con Trastuzumab

Uno de los objetivos del estudio HERA fue comparar la supervivencia libre de enfermedad de 1 frente a 2 años de tratamiento con Trastuzumab. No se observó un beneficio con la administración de 2 años de tratamiento y, sin embargo, se asoció a un aumento de la toxicidad cardiaca concluyéndose por tanto, que el tratamiento durante 1 año debe ser considerado la duración recomendada.

Debido a la toxicidad cardiaca de Trastuzumab y al impacto económico del tratamiento se han estudiado esquemas más cortos de tratamiento con el objetivo de demostrar la no inferioridad respecto al año de tratamiento (tabla 3).

Los estudios SHORTER y SOLD compararon la administración de 9 semanas con 1 año de tratamiento. En ninguno de los dos casos se pudo demostrar la no inferioridad de los regímenes de duración más corta (10, 11).

Disponemos de resultados de 3 estudios que comparan 6 meses frente a un año de tratamiento. En los dos primeros (estudios PHARE y HORG) a pesar de que el tratamiento durante un año se asoció a un aumento de los eventos cardíacos, no se ha podido concluir que 6 meses de tratamiento fueran no inferiores a 12 meses de tratamiento con Trastuzumab (12, 13).

Sin embargo, en el recientemente presentado estudio PERSEPHONE, el tratamiento con Trastuzumab durante 6 meses si cumplió los requisitos pre establecidos de no inferioridad (14). No obstante, este estudio incluyó población que no representa la práctica habitual (uso mayoritario de regímenes basados en antraciclinas, tratamiento secuencial, mayoría de pacientes tratadas en adyuvancia) por lo que, a pesar de estos resultados, la administración de 6 meses de tratamiento con Trastuzumab no es considerada estándar.

Estudio (número)	Randomización	HR preespecificada de no inferioridad	Resultados
PHARE n=3380	6 vs 12 meses	1.15	Eventos a 2 años 8.9% vs 6.2% HR 1.28 (1.05-1.56)
HORG n= 481	6 vs 12 meses	1.53	Eventos a 3 años 6.7 vs 4.3% HR 1.57 (0.86-2.10)
PERSEPHONE n=4089	6 vs 12 meses	1.29	Eventos a 4 años 11.6% vs 11.2% HR 1.07 (0.93-1.24)
SHORTER n=2500	9 semanas vs 12 meses	1.29	Eventos a 5 años 14.6% vs 12.5% HR 1.15 (0.91-1.46)
SOLD n=2168	9 semanas vs 12 meses	1.38	Eventos 5 años 12% vs 9.5% HR 1.39 (1.12-1.72)

Tabla 3. Estudios que evalúan regímenes de Trastuzumab de menor duración.

Pertuzumab en cáncer de mama precoz HER2 positivo

Estudios con Pertuzumab en neoadyuvancia

El principal estudio realizado en este ámbito ha sido el estudio NeoSphere, en el que se evaluó el papel de Pertuzumab en neoadyuvancia mediante la comparación de 4 posibles regímenes: a) un brazo control con docetaxel y Trastuzumab, b) el mismo régimen añadiendo Pertuzumab, c) Pertuzumab y Trastuzumab sin quimioterapia, d) docetaxel y Pertuzumab.

Las pacientes tratadas con Pertuzumab, Trastuzumab y docetaxel obtuvieron un porcentaje mayor de respuestas completas patológicas que las tratadas con Trastuzumab y docetaxel (45.8% vs 29%, p=0.014) (15). Además, independientemente del régimen, las pacientes con tumores receptores hormonales negativos alcanzaron mayor porcentaje de respuestas completas patológicas que aquellas con receptores hormonales positivos.

Este es el único estudio randomizado en el que se comparan regímenes con y sin Pertuzumab.

Posteriormente se han realizado otros estudios con Pertuzumab en los que se evalúan diferentes esquemas de quimioterapia en combinación con Pertuzumab y Trastuzumab (estudios TRYPHAENA y BERENICE) confirmando la actividad y la seguridad de Pertuzumab y Trastuzumab con diferentes regímenes de quimioterapia con y sin antraciclinas (16, 17).

Estudios con Pertuzumab en adyuvancia

APHINITY es un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 4.804 pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir Pertuzumab o placebo, en combinación con Trastuzumab y quimioterapia adyuvante (con o sin antraciclinas).

El objetivo principal del estudio fue mostrar un beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva de cáncer de mama invasivo, local o regional, ipsilateral, recidiva a distancia, recidiva de cáncer de mama invasivo contralateral o de fallecimiento por cualquier causa. La SLEI fue de 93.2% y de 94.1% para el grupo de pacientes tratadas con placebo y Pertuzumab respectivamente. De este modo, el tratamiento con Pertuzumab produjo un 19% (HR=0.81; IC del 95% 0.66-100, p=0.0446) de reducción del riesgo de recaída o muerte comparado con placebo. Este beneficio fue más evidente en las pacientes con afectación ganglionar y en cáncer de mama receptor hormonal negativo, lo que ha conducido a la aprobación de Pertuzumab en esta población de pacientes (18).

Lapatinib en cáncer de mama precoz HER2 positivo

Lapatinib es un inhibidor de tirosina kinasa de EGFR y HER2. Debido a la actividad de lapatinib en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo tras progresión a Trastuzumab, su eficacia ha sido evaluado en etapas iniciales sólo o en combinación con Trastuzumab.

En el entorno adyuvante, el estudio ALLTO comparó la administración de Trastuzumab adyuvante con tres regímenes experimentales: lapatinib, lapatinib más Trastuzumab y tratamiento secuencial de Trastuzumab y lapatinib. El estudio no consiguió su objetivo principal al no mostrar un beneficio significativo de ninguno de los diferentes abordajes sobre un año de tratamiento con Trastuzumab (19).

En neoadyuvancia, en el estudio NeoALTTO se administraron 6 semanas de tratamiento antiHER2 (Trastuzumab, lapatinib o Trastuzumab más lapatinib) seguidos de 12 semanas de la misma terapia frente a HER2 combinada con paclitaxel. El brazo que incluyó tratamiento combinado con Trastuzumab y lapatinib se asoció a mayor porcentaje de respuestas completas patológicas que los otros dos tratamientos (20).

Sin embargo, otros estudios posteriores (NSABP B-41, CALGB 40601) no han podido confirmar el beneficio de esta combinación, lo que unido a los resultados negativos del

estudio ALTTO, hacen que lapatinib no esté indicado en el tratamiento del cáncer de mama precoz HER2 positivo (21, 22).

Neratinib en cáncer de mama precoz HER2 positivo

Neratinib es un inhibidor irreversible de HER1, HER2 y HER4 con actividad en cáncer de mama metastásico HER2+ previamente tratado con Trastuzumab.

El estudio ExteNET tenía como objetivo evaluar si la adición de 1 año de neratinib adyuvante tras haber completado un año de tratamiento con Trastuzumab reducía el riesgo de recidiva frente a placebo en pacientes con cáncer de mama estadio II y III.

El tratamiento con neratinib se asoció a una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años (90.2% vs 87.7%, HR 0.73, p=0.0083). En el análisis por subgrupos se objetivó que este beneficio fue especialmente relevante en tumores con RH positivos. No obstante, el tratamiento con neratinib se asoció a un incremento en la incidencia de efectos adversos, destacando especialmente diarrea (grado 3-4 en el 40% de las pacientes) (23).

Trastuzumab emtansina (T-DM1)

Debido a la actividad de T-DM1 en la enfermedad avanzada y a su favorable perfil de toxicidad frente a la quimioterapia convencional, se diseñó el estudio KRISTINE en el que pacientes con cáncer de mama precoz fueron randomizadas a recibir Pertuzumab + Trastuzumab + carboplatino + docetaxel vs T-DM1 + Pertuzumab.

El tratamiento con T-DM1 y Pertuzumab se asoció con menor incidencia de efectos adversos. Sin embargo, el porcentaje de respuestas completas patológicas fue inferior al obtenido por Trastuzumab y Pertuzumab en combinación con quimioterapia convencional por lo que no se recomienda su administración fuera de ensayo clínico (24).

Recientemente se ha publicado los resultados del estudio KATHERINE que incluyó pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y enfermedad residual invasiva en mama o axila tras haber recibido un tratamiento neoadyuvante que incluía taxanos (con o sin antraciclinas) y trastuzumab (25). Las pacientes fueron randomizadas a recibir 14 ciclos de trastuzumab o T-DM1 adyuvante. La supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años fue significativamente mejor en las pacientes tratadas con T-DM1 que en aquellas que recibieron trastuzumab (88.3% vs 77.0%; HR 0.5, p < 0.001). Los efectos adversos fueron acordes al perfil de seguridad previamente conocido de T-DM1 con mayor número de eventos que en el brazo de trastuzumab (25).

Mensajes a recordar

La administración de Trastuzumab aumenta la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo.

La duración óptima del tratamiento con Trastuzumab en cáncer de mama precoz es de un año.

Se recomienda la administración de tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz HER2 positivo de ≥ 2 cm y/o con afectación ganglionar axilar.

Las pacientes que alcanzan respuesta completa patológica tienen mejor pronóstico que las pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia.

El tratamiento con Trastuzumab en neoadyuvancia aumenta el porcentaje de respuestas completas patológicas y la supervivencia libre de recidiva frente a quimioterapia sola.

El tratamiento neoadyuvante con Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y quimioterapia aumenta el porcentaje de respuestas completas patológicas frente a Trastuzumab y quimioterapia.

El tratamiento adyuvante con Pertuzumab durante 1 año en combinación con Trastuzumab y quimioterapia aumenta la supervivencia libre de enfermedad invasiva frente a Trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo de alto riesgo.

La administración de 1 año de tratamiento con neratinib tras finalizar el tratamiento con Trastuzumab aumenta la supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo de alto riesgo.

Bibliografía

- 1 Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;25;389(10075):1195–205.
- 2 Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3744–52.
- 3 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 Oct 6;365(14):1273–83.
- 4 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659–72.
- 5 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5685–92.
- 6 Tolane 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 Jan 8;372(2):134–41.
- 7 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 Lond Engl.* 2014 Jul 12;384(9938):164–72.
- 8 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3676–85.
- 9 Gianni L, Eiermann W, Semiglavov 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 Lond Engl.* 2010 Jan 30;375(9712):377–84.
- 10 Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer. The Synergism Or Long Duration (SOLD) trial. Presented at: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, TX. Abstract GS3-04. In.

- 11** Conte PF, Bisagni G, Frassoldati A, et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. *J Clin Oncol.* 2017;35 (suppl; abstr 501). In.
- 12** Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga J-Y, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):741–8.
- 13** Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015 Jul;26(7):1333–40.
- 14** Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol.* 2017;36 (suppl; abstr 506). In.
- 15** Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, 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 Jan;13(1):25–32.
- 16** 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). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013 Sep;24(9):2278–84.
- 17** Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero J-M, 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. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):646–53.
- 18** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–31.
- 19** Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1034–42.
- 20** Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2012 Feb 18;379(9816):633–40.
- 21** Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a

component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1183–92.

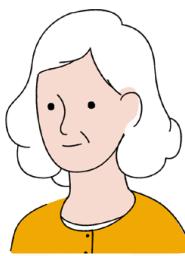
- 22** Carey LA, Berry DA, Cirrincione CT, Barry WT, Pitcher BN, Harris LN, et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):542–9.
- 23** Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1688–700.
- 24** Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Pathologic complete response (pCR) rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1 [K]) + pertuzumab (P) vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + P (TCHP) treatment in patients with HER2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 500).
- 25** Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-Positive breast cáncer. N Engl J Med 2019;380:617-28

CASO CLÍNICO 5

1



Mujer de 50 años con buen estado general acude a consulta de oncología.



Nombre	Andrea
Edad	50 años
Antecedentes	Antecedentes de 2 cesáreas previas, periodista en activo y madre de 2 hijos sanos.
Motivos de consulta	Autopalpación de masa en la mama izquierda desde hace 2 semanas con crecimiento progresivo. Exploración: masa de consistencia firme en mama izquierda sin afectación de piel ni fijación a pared torácica.
	Mamografía y ecografía: Masa sólida de 3 x 2 cm y adenopatías axilares con cortical engrosada sospechosas.
	Biopsia de mama izquierda: Carcinoma infiltrante grado 3 RE positivo RP negativo HER2 2+, ISH ratio de 3.6 y número de copias de 4.5.
	Biopsia de adenopatía: metástasis de carcinoma compatible con origen mamario.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cómo interpretaría los resultados del test para HER2?

- a. HER2 es indeterminado por IHC pero positivo por ISH. Debería ser tratada con terapia frente a HER2.
- b. HER2 es indeterminado por IHC y por ISH. Debería repetirse el test de HER2 en el ganglio linfático.
- c. HER2 es indeterminado por IHC y negativo por ISH. No debería administrarse terapia frente a HER2.
- d. HER2 es positivo por IHC pero indeterminado por ISH. Debería ser tratada con terapia frente a HER2.



SOLUCIÓN:

La opción correcta es la **a**.

JUSTIFICACIÓN:

Acorde a las guías de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y del Colegio Americano de Patólogos (CAP) se considera positivo HER2 cuando el resultado por IHC es 3+ o cuando por una técnica de hibridación (ISH) la ratio HER2/CEP17 es ≥ 2 o el número de copias de HER2 por célula es ≥ 6 . En este caso, los resultados son indeterminados por IHC (2+) pero positivos por ISH al tener una ratio de 3.6 (≥ 2).

2



Tras realizar un estudio de extensión que confirma la ausencia de afectación a distancia se presenta el caso el comité de tumores y se propone tratamiento neoadyuvante.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cuál de los siguientes regímenes de quimioterapia neoadyuvante no recomendaría a la paciente?

- a. Pertuzumab + Trastuzumab + Carboplatino + Docetaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos seguido de cirugía.
- b. Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de cirugía y 3 ciclos de FEC cada 3 semanas postoperatorios.
- c. FEC cada 3 semanas durante 3 ciclos seguido de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel durante 3 ciclos seguido de cirugía.
- d. Todas las opciones son válidas.

SOLUCIÓN:

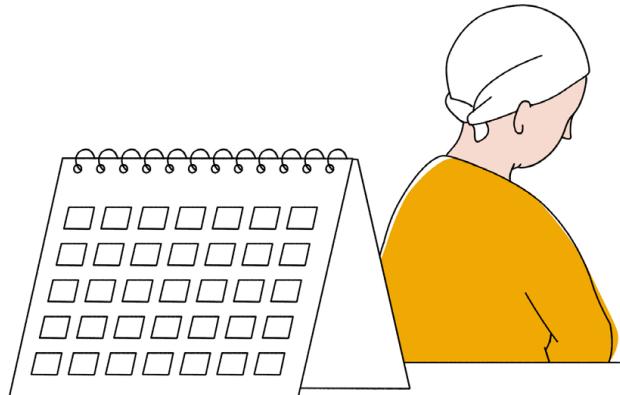


Todas las opciones son válidas.

JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia aumenta el porcentaje de respuestas completas patológicas. Existen diversas estrategias aceptadas para su administración: durante 3-4 ciclos en combinación con taxanos y posteriormente antraciclinas, durante 6 ciclos en combinación con carboplatino y taxanos, etc...

3



La paciente recibe 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con régimen pertuzumab + trastuzumab + carboplatino + docetaxel. Posteriormente fue intervenida realizándose tumorectomía y linfadenectomía. El estudio patológico mostró una respuesta completa patológica en mama y axila.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cuál de las siguientes opciones es falsa respecto al tratamiento complementario de esta paciente?

- a. Se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia.
- b. Se recomienda administrar tratamiento hormonal dada la positividad del RE en la biopsia inicial.
- c. No se recomienda continuar con tratamiento adyuvante frente a HER2 dado que ha alcanzado una respuesta completa patológica.
- d. Las pacientes con respuesta completa patológica tienen mejor pronóstico que aquellas con enfermedad residual postneoadyuvancia.

SOLUCIÓN:

La opción falsa sería la **c.**



JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento con trastuzumab debe mantenerse durante 1 año independientemente de la respuesta patológica obtenida. No existe evidencia para poder modificar la duración del tratamiento frente a HER2 en función de la respuesta alcanzada.

2.5.4 TRATAMIENTO SISTÉMICO. Estrategias de tratamiento (neo)adyuvante de la enfermedad TN

Objetivos



Conocer las características clínicas del cáncer de mama triple negativo.



Recordar el valor pronóstico de la respuesta a la QT neoadyuvante en CMTN.



Conocer las estrategias de tratamiento de esta enfermedad.

Definición y epidemiología

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa en torno al 15% de los cánceres de mama diagnosticados. Se define por la ausencia de expresión de receptor de estrógenos, receptor de progesterona (RE y RP < 1%) y ausencia de amplificación del HER2.

Características clínicas

El CMTN tiene unas características clínicas diferenciales con respecto al resto de CM, tanto en su epidemiología como en su curso clínico. Suele diagnosticarse a edades más tempranas que el resto de CM, tiene una mayor incidencia en la premenopausia, es más frecuente en mujeres afroamericanas y en portadoras de mutación en BRCA1/2.

El CMTN se caracteriza por un fenotipo agresivo, la mayoría son de alto grado, y de tipo ductal infiltrante. Dado que son generalmente tumores de rápido crecimiento, están sobrerepresentados entre los tumores de intervalo (tumores diagnosticados entre controles rutinarios de los programas de cribado).

Alrededor del 80% de los CMTN se diagnostican en estadios localizados (estadio I y II), en torno al 16% en estadio III y sólo el 5% con enfermedad metastásica de novo.

De forma global, el CMTN se asocia con un curso clínico agresivo y un peor pronóstico a largo plazo que el resto de CM. Tiene un patrón de recidivas característico, con un mayor porcentaje de recidivas, y, sobre todo, más precoces. El pico de recaídas se sitúa a los 2-3 años, y es mínimo a partir de los 5 años tras el diagnóstico. Tienen una mayor tendencia a desarrollar metástasis viscerales, especialmente a pulmón, sistema nervioso central y en menor medida a hígado y hueso. La mayoría de las muertes ocurren en los 5 primeros años tras el diagnóstico, y la supervivencia global a 5 años se sitúa alrededor del 77%, frente al 93% para el resto de subtipos.

El CMTN se asocia con un curso clínico agresivo y un peor pronóstico, con un patrón de recidivas precoces y una mayor tendencia a desarrollar metástasis a distancia.

Se asocia con mayor frecuencia a mutaciones en BRCA1/2: en torno al 15-20% de los tumores TN se presentan en mujeres con dicha mutación, y se estima que de las pacientes portadoras de mutación que desarrollan un CM, hasta el 60-80% y 20-25% serán TN en el caso de mutación en BRCA1 y BRCA2 respectivamente. No hay diferencias pronósticas entre las portadoras y no portadoras de mutación. Se recomienda la realización de test genético en toda paciente diagnosticada de un CMTN a edad ≤ 60 años (a partir de los 60 años sólo < 5% de pacientes con CMTN será portadora de mutación en BRCA1/2).

El CMTN es sin embargo un diagnóstico de exclusión, y no es una enfermedad homogénea, sino que engloba distintas entidades con cursos clínicos dispares. Se han

desarrollado varias clasificaciones del CMTN basadas en expresión génica, entre las que destacan los subtipos intrínsecos por PAM50 (basal-like, que representa en torno al 80% de los CMTN, HER2-enriched, luminal A y luminal B) y el TNBCtype de Lehmann (Basal-like 1, basal-like 2, mesenquimal y luminal androgen receptor o LAR). Diversos estudios sugieren respuestas diferenciales a la QT según el subtipo, con los tumores basales alcanzando los mayores índices de respuesta. No obstante, el valor predictivo y pronóstico de estas clasificaciones genómicas no está aún completamente dilucidado y por tanto no están todavía implementadas en la práctica clínica habitual.

Debería ofrecerse la realización de test genético a toda paciente diagnosticada de un CMTN a una edad \leq 60 años.

Indicaciones del tratamiento

La administración de QT adyuvante en cáncer de mama ha demostrado reducir la mortalidad en alrededor de un 36% en comparación con las pacientes que no recibieron QT complementaria. Este beneficio se ha mostrado superior en CMTN con respecto a los tumores receptores hormonales positivo.

En el caso del CMTN, se plantea la QT complementaria en todos aquellos tumores estadio I-III, con tamaño $> 0,5$ cm o con afectación ganglionar. Sólo algunas histologías de buen pronóstico podrían evitar el tratamiento, como el carcinoma apocrino, adenoide quístico o secretor juvenil.

Dado que la práctica totalidad de los CMTN van a precisar un tratamiento con QT complementaria, en este subtipo de tumor su administración prequirúrgica o neoadyuvante está ganando terreno. Además de aumentar el número de cirugías conservadoras, y de tratar las posibles micrometástasis, el principal valor de la neoadyuvancia radica en su papel pronóstico, ya que existe una relación clara entre respuesta a la QTNA y pronóstico a largo plazo. La administración prequirúrgica del tratamiento permite objetivar el grado de respuesta del tumor y adecuar asimismo el tratamiento postquirúrgico en caso de enfermedad residual.

De forma global, el CMTN tiene peor pronóstico que el resto de CM. Se calcula que hasta el 20-40% de las pacientes con CMTN localizados acabaran desarrollando metástasis a distancia a pesar del tratamiento radical. La supervivencia en caso de recaída metastásica es mucho menor que en los otros tipos de CM, en torno a 12-18 meses, frente a los 5 años del CM luminal y HER2-positivo. Esto pone de manifiesto la importancia de optimizar los tratamientos de la enfermedad localizada, para reducir al máximo las recaídas y en consecuencia lograr aumentar la supervivencia.

Existe indicación de QT complementaria en todos los CMTN con un tamaño $> 0,5$ cm o afectación ganglionar (salvo excepciones por histologías de buen pronóstico).

Importancia de la respuesta a QTNA

En el CMTN el grado de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) tiene un impacto pronóstico mayor que en otros subtipos de CM. El mal pronóstico que caracteriza al CMTN se centra fundamentalmente en las pacientes que no alcanzan la pCR tras neoadyuvancia, y es que el pronóstico de pacientes con enfermedad residual es significativamente peor entre las pacientes TN en comparación con las no-TN, mientras que no existen diferencias entre las pacientes con pCR independientemente de si son TN o no-TN. Se estima que el riesgo de recidiva puede multiplicarse de 6 a 9 veces entre las pacientes con enfermedad residual post-neoadyuvancia.

Existen distintas definiciones de respuesta patológica completa (pCR), siendo las más aceptadas la ausencia de tumor en mama y axila (ypT0 ypN0) y la ausencia de tumor invasivo en mama y axila (ypT0/is ypN0), siendo ambas prácticamente equivalentes en términos pronósticos.

Sin embargo, la clasificación dicotómica entre pCR/no-pCR es insuficiente y no refleja de forma adecuada la heterogeneidad de la respuesta entre aquellas pacientes que no alcanzan la pCR. Existen múltiples escalas para la medida de la enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante (TNM postneoadyuvancia, escala de Miller-Payne...).

Entre ellas, destaca el Residual Cancer Burden de Symmans et al, que a partir de un algoritmo basado en tamaño del lecho tumoral, celularidad residual y afectación ganglionar postneoadyuvancia (número de ganglios y diámetro máximo de la afectación ganglionar), clasifica la respuesta a la QT en:

RCB-0

o respuesta patológica completa: sin evidencia de celularidad tumoral residual.

RCB-I

enfermedad mínima residual.

RCB-II

enfermedad residual moderada.

RCB-III

enfermedad residual extensa.

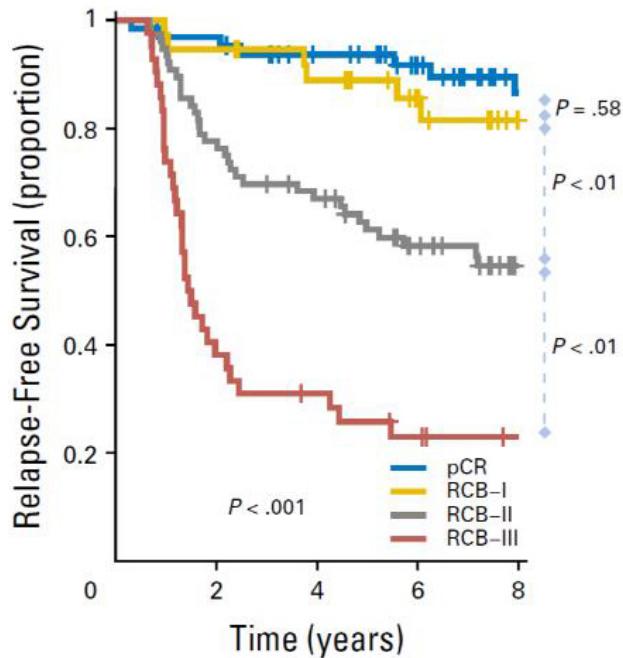


Figura 1. Symmans et al. JCO 2017.

Se objetivan importantes diferencias en cuanto a supervivencia libre de recidiva en el CMTN, siendo a 10 años del 86% y 81% para las pacientes con pCR y RCB-I, frente a 55% y 23% para las pacientes con RCB-II y RCB-III respectivamente.

Dentro de la enfermedad residual, el no tener afectación ganglionar tras neoadyuvancia se acompaña de un mejor pronóstico de forma significativa que en el caso de N+ post QT.

Estas diferencias pronósticas permiten plantear en pacientes con enfermedad residual un tratamiento adyuvante complementario.

A pesar del indudable valor pronóstico de alcanzar una pCR, no siempre se logra trasladar los beneficios en pCR hallados en los ensayos a un incremento de la supervivencia. Esto puede explicarse en primer lugar por el pequeño tamaño muestral que exigen los estudios de neoadyuvancia en comparación con los estudios de adyuvancia, y, por tanto, falta de potencia estadística. Además, los datos de supervivencia pueden verse artefactados por diversos motivos, como por los tratamientos adyuvantes administrados y el riesgo de la población incluida en el estudio. Parece además que las pacientes con RCB-I tienen un pronóstico similar al de las pacientes con pCR, y que hasta un 5-6% de las pacientes con pCR presentarán una recaída sistémica, lo que dificulta aún más la traducción de los datos.

La respuesta a QTNA tiene un gran valor pronóstico en CMTN, con un excelente pronóstico entre las pacientes con pCR y un alto riesgo de recaída en aquellas con enfermedad residual extensa.

Adyuvancia en CMTN

La quimioterapia es la base del tratamiento complementario del CMTN, ya que hasta la fecha no disponemos de terapias diana para el CMTN precoz, y es la única opción de tratamiento en este escenario.

La administración de QT adyuvante o post-quirúrgica ha sido hasta hace poco el abordaje estándar del CMTN precoz, basado en los grandes estudios de adyuvancia. Estos estudios, en los que se objetivó una reducción significativa de la mortalidad por el CM con la QT adyuvante basada en antraciclinas y taxanos, englobaban sin embargo poblaciones heterogéneas de CM y no eran específicos de CMTN.

No existe un esquema de tratamiento estándar para el CMTN precoz, aunque en general las guías recomiendan las combinaciones de antraciclinas y taxanos, al mostrar su superioridad frente a esquemas clásicos como el CMF y al demostrarse un beneficio en términos de SLE y SG con la incorporación de los taxanos en el tratamiento del CM precoz.

Entre los esquemas más utilizados y recomendados por las guías, destacan:

Adriamicina 60 mg/m², Ciclofosfamida 600 mg/ m²x 4 ciclos -> Docetaxel 75-100 mg/ m² x 4 ciclos.

Adriamicina 60 mg/ m², Ciclofosfamida 600 mg/ m²x 4 ciclos -> Paclitaxel 80 mg/ m²semanal x 12

Epirubicina 75 - 90 mg/ m², Ciclofosfamida 600 mg/ m² x 4 ciclos -> Paclitaxel 80 mg/ m² semanal x 12.

Docetaxel 75 mg/ m² y Ciclofosfamida 600 mg/ m² x 6 ciclos.

Se ha evaluado la utilización de esquemas sin antraciclinas en la adyuvancia, como la combinación de docetaxel y ciclofosfamida (TC), con resultados controvertidos. En una combinación de 3 estudios de adyuvancia, se comparó TC x 6 ciclos frente a esquemas de combinación de taxanos, antraciclinas y ciclofosfamida (TaxAC). TC no pudo demostrar la no inferioridad frente a Tax-AC, y el beneficio con este último fue mayor en aquellas pacientes con mayor carga ganglionar y en pacientes con tumores RH-negativos. Sin embargo, en el estudio DBCG 07-READ, al seleccionar pacientes con TOP2A normal, no se objetivó un beneficio de epirubicina y ciclofosfamida seguida de docetaxel (EC-D) frente a TC x 6 adyuvante en SLE ni SG (SLE a 5 años del 87,9% frente a 88,3% y SG a 5 años 94,8% y 93,9% para EC-D y TC respectivamente), tanto en la población global como entre las pacientes TN.

Aunque la combinación de antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos se considera el

estándar de tratamiento en el CM precoz, existen multitud de combinaciones posibles disponibles, que pueden valorarse en función de las características y necesidades de cada paciente (FEC -> Paclitaxel, FAC -> Paclitaxel, CMF, AC...). El esquema CMF (ciclofosfamida, metrotrexate y 5-fluorouracilo), por ejemplo, puede ser una opción para pacientes en quienes se deseé optimizar el perfil de toxicidad o que rechacen la alopecia.

Existen además diversas pautas de tratamiento, con pautas trisemanales convencionales o esquemas de dosis densas (dd), administradas cada 2 semanas con soporte con factores estimulantes de colonias (G-CSF). En muchos centros se ha incorporado el uso de QT a dosis densas al objetivarse un incremento en la SLE y SG con esta pauta, especialmente en tumores RH-negativos, aunque acompañadas de un incremento de la toxicidad.

La mayoría de las guías recomiendan la QT adyuvante con esquemas basados en la combinación de antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos.

Neoadyuvancia en CMTN

El tratamiento neoadyuvante se considera el estándar en el caso de tumores localmente avanzados o carcinomas inflamatorios, y está ganando terreno en el tratamiento de CMTN precoz, debido a su valor pronóstico.

A pesar del mal pronóstico inherente al CMTN, éste se asocia con mayores tasas de respuesta a la QT en comparación con el CM no-TN, lo que se ha denominado la paradoja del triple negativo: mayores respuestas pero peor pronóstico. Esto se justifica porque el mal pronóstico se centra en aquellas pacientes con mala respuesta a QTNA.

Neoadyuvancia con esquemas clásicos

Los mismos esquemas utilizados en la adyuvancia se utilizan en la neoadyuvancia. En neoadyuvancia, estos esquemas clásicos basados en antraciclinas y taxanos obtienen tasas de pCR de alrededor del 25-40%. Se ha observado un incremento en las respuestas y en la supervivencia global con el uso de esquemas en dosis densas frente a pautas convencionales en CMTN.

Dentro de estos esquemas, se ha estudiado el potencial beneficio de sustituir paclitaxel por nab-paclitaxel. Nab-paclitaxel es una nueva formulación de paclitaxel unido a albúmina, que permite incrementar su índice terapéutico y su administración sin premedicación al no requerir solvente.

El estudio Geparsepto evaluó el tratamiento neoadyuvante con nab-paclitaxel frente a paclitaxel, seguido por epirrubicina y ciclofosfamida. Este estudio demostró un

incremento significativo en las pCR con nab-paclitaxel, 38,4% frente a 29% ($p < 0,001$). Entre las 276 pacientes con CMTN, este beneficio fue más notable, con pCR de 48% frente a 26% con nab-paclitaxel y paclitaxel respectivamente ($p=0,00027$).

Por el contrario, el estudio ETNA, que también comparó nab-paclitaxel frente a paclitaxel, encontró un incremento no significativo en las pCR tanto en la población global como entre las pacientes TN (41,3% vs 37,7%, OR=0,85, IC 95% 0,49-1,45).

Combinaciones con sales de platino

Cada vez está generando más interés la incorporación de las sales de platino al tratamiento del CMTN. Las sales de platino actúan mediante la inducción de roturas de doble cadena al ADN. Estas roturas deberían, en principio, ser reparadas por mecanismos de recombinación homóloga, en los que participan BRCA1/2. El racional para el uso de platinos en CMTN se basa en que un 10-20% de los CMTN se asocian con mutación germinal en BRCA1/2, y que en un porcentaje adicional de CMTN (hasta un 50-60%), estos mecanismos pueden estar dañados por metilación del promotor, mutación germinal o somática de otros genes, entre otras alteraciones (fenotipo BRCAnezz).

El interés por el tratamiento neoadyuvante del CMTN con sales de platino comenzó al objetivar tasas de pCR del 21% con cisplatino en monoterapia en CMTN no seleccionado, y de hasta el 60% en las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2. Desde entonces, multitud de ensayos en los últimos años han evaluado la adición de sales de platino al tratamiento neoadyuvante del CMTN, con resultados consistentes entre ellos (tabla 1).

Entre los ensayos más recientes, en el CALGB 40603, las pacientes con CMTN recibían antraciclinas y ciclofosfamida a dosis densas (ddAC) seguido de paclitaxel asociado a carboplatino, bevacizumab o la combinación de ambos. Se objetivó un incremento en la tasa de pCR entre las pacientes con carboplatino (54% vs 41%, $p=0,0029$). Se ha observado una tendencia a un incremento en la SLE a 3 años, 76,5% vs 71,5%, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,36$).

En el ensayo Geparsixto, se incluyeron 315 pacientes con CMTN, que recibieron paclitaxel y doxorrubicina liposomal pegilada semanalmente durante 18 semanas, seguido de bevacizumab con o sin carboplatino. En el subgrupo de pacientes triple negativas, se objetivó un incremento significativo en la tasa de pCR al asociar el carboplatino, con pCR (ypT0 ypN0) de 36,9 y 53,2% para los grupos control y carboplatino ($p=0,005$). A diferencia del estudio CALGB 40603, en el ensayo Geparsixto sí se ha objetivado un incremento significativo en la SLE a 3 años, 85,8% frente a 76,1% en las ramas de carboplatino y control, respectivamente ($HR= 0,56$, IC 95% 0,33-0,96).

Por el contrario, en el ensayo fase 2 GEICAM/2006-03 no demostró un aumento de las pCR al incorporar el carboplatino a paclitaxel, tras epirrubicina y ciclofosfamida, en pacientes con tumores con fenotipo basal (triple negativas y expresión de citoqueratinas basales 5/6 o EGFR).

Aunque de forma muy consistente se objetiva un incremento en las pCR al asociar el carboplatino, todos los estudios coinciden en un aumento asimismo de la toxicidad, sobre todo hematológica y de las neutropenias febris.

Ensayo	Tratamiento	N	Definición	pCR
Byrski et al. 2014	Cisplatino (BRCA mut)	107	ypT0/is ypN0	61%
CALGB40603	Paclitaxel -> ddAC	107	ypT0 ypN0	39%
		105		43%
	Paclitaxel + Bevacizumab -> ddAC	111		49%
		110		60%
GEPARSIXTO	Paclitaxel + Cb -> ddAC			
	Paclitaxel + Cb + Bev -> ddAC			
	AT -> Beva	157	ypT0/is ypN0	36,9%
	AT -> Beva + Cb	158		53,2%
BrigTNess	Paclitaxel + Cb + Veliparib -> AC	316	ypT0/is ypN0	53%
		160		58%
	Paclitaxel + Cb -> AC	158		31%
	Paclitaxel -> AC			
GEICAM/2006-03	EC -> Docetaxel	46	ypT0	35%
	EC -> Docetaxel + Carboplatino	48		30%

Tabla 1. Ensayos clínicos sales platino

La incorporación de las sales de platino al tratamiento neoadyuvante del CMTN aumentan la tasa de pCR, aunque a expensas de un incremento en la toxicidad.

Se está estudiando asimismo el valor del carboplatino en el escenario adyuvante, ya sea en caso de enfermedad residual tras neoadyuvancia como en adyuvancia pura. El estudio ECOG-ACRIN E1131 (NCT02445391) aleatorizará a pacientes con CMTN y enfermedad residual tras QTNA con antraciclinas y taxanos, a recibir carboplatino o cisplatino frente a capecitabina. El estudio NRG-BR003 (NCT02488967) aleatorizará a las pacientes sin tratamiento neoadyuvante previo a recibir carboplatino, asociado a adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel. Estos estudios aportarán sin duda datos interesantes sobre el valor y el impacto en la SLE y SG de las sales de platino en el CMTN precoz.

Esquemas sin antraciclinas

Dado que la incorporación de las sales de platino a los esquemas clásicos de antraciclinas y taxanos se asocia a un incremento significativo de la toxicidad, se han

evaluado esquemas de QT sin antraciclinas, basados únicamente en sales de platino y taxanos.

En el estudio fase II WSG-ADAPT-TN, se aleatorizó a 336 pacientes con CMTN a recibir 4 ciclos de carboplatino y nab-paclitaxel frente a nab-paclitaxel y gemcitabina. La rama de carboplatino y nab-paclitaxel alcanzó mayores tasas de pCR (ypT0/is ypN0), 45,9% frente a 28,7% ($p=0,002$).

De la misma manera, la combinación de carboplatino y docetaxel ha demostrado tasas de pCR cercanas al 50% en varias series prospectivas de pacientes con CMTN.

De momento no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que comparen los esquemas clásicos basados en antraciclinas y taxanos frente a las combinaciones de sales de platino y taxanos sin antraciclinas. Se está llevando a cabo un ensayo clínico que compara esquemas con o sin antraciclinas en el tratamiento neoadyuvante del CMTN, comparando carboplatino + paclitaxel seguido de adriamicina y ciclofosfamida, frente a carboplatino y docetaxel (NCT02413320), que sin duda aportará información útil para la práctica clínica habitual.

El uso de esquemas libres de antraciclinas, con carboplatino, permitiría reservar las antraciclinas para los pacientes que no alcancen la pCR tras neoadyuvanica.

Terapia diana en el tratamiento del CMTN localizado o localmente avanzado: La necesidad de optimizar el tratamiento de CMTN precoz

Inhibidores de PARP

Se está evaluando asimismo el potencial valor de los inhibidores de PARP en el CMTN localizado. Las enzimas PARP mantienen la estabilidad genómica al reconocer el daño al ADN y orquestar su reparación en caso de rotura. En estudios preclínicos, se vio que la inhibición de PARP en pacientes con deficiencias de BRCA1/2 conducía a la letalidad sintética.

En el ensayo BrighTNess, 634 pacientes con CMTN fueron aleatorizadas a recibir paclitaxel, carboplatino y veliparib, paclitaxel y carboplatino, o paclitaxel en monoterapia, seguido en las 3 ramas de 4 ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida. La pCR fue mayor en el grupo que recibió el carboplatino y veliparib frente a aquellos con paclitaxel en monoterapia (53% vs 31%, $p < 0,0001$), pero no se objetivó un beneficio comparado con aquellas pacientes con paclitaxel y carboplatino (pCR 53% vs 58%, $p=0,36$). Parece por tanto que el beneficio en pCR se debe fundamentalmente al carboplatino. No se dispone todavía de seguimiento a largo plazo.

El estudio I-SPY 2 también evaluó la incorporación de carboplatino y veliparib a la terapia estándar (paclitaxel, adriamicina y ciclofosfamida), estimando la probabilidad de alcanzar la pCR en el 51% en la rama experimental frente al 26% en la rama control.

Entre los ensayos en marcha, el estudio OlympiA está evaluando el papel de olaparib adyuvante en pacientes con CMTN o CM RH+ de alto riesgo y mutación en BRCA1/2. Por otro lado, el estudio PARTNER está estudiando la asociación de olaparib a carboplatino y paclitaxel neoadyuvante.

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), expresado en las células endoteliales y del glomérulo renal, asociado con inhibición de la neovascularización tumoral.

El uso de antiangiogénicos como el bevacizumab se ha evaluado en el tratamiento del CMTN precoz, objetivando de forma global incrementos en la tasa de pCR, pero sin lograr demostrar un beneficio en SLE ni SG.

De esta manera, en el ensayo fase II SWOG S0800, las pacientes eran aleatorizadas a recibir nab-paclitaxel con o sin bevacizumab, seguido de AC a dosis densas. Se objetivó un incremento significativo en la pCR con bevacizumab en las pacientes con CMTN (59% vs 29%, $p=0,014$).

En el CALGB40603, en el que pacientes con CMTN estadio II-III recibían ddAC seguido de paclitaxel asociado a carboplatino, bevacizumab o la combinación de ambos, se objetivó un incremento, de las pCR en mama y axila (ypT0/is ypN0) al añadir el bevacizumab (52% frente a 44%, $p=0,057$), pero que no alcanzó la significación estadística.

Sin embargo, este beneficio en neoadyuvancia no ha logrado trasladarse al escenario adyuvante. En el ensayo clínico BEATRICE, se evaluó la asociación de bevacizumab a la QT adyuvante en CMTN, sin objetivarse beneficio en SLE invasiva ni SG ($HR=0,93, p=0,52$). El ensayo ARTemis, en el que las pacientes recibían una pauta corta de bevacizumab neoadyuvante, tampoco objetivó beneficios en SLE ni SG con el bevacizumab, a pesar de lograr un incremento de las pCR.

Al contrario que en el resto de ensayos, en el ensayo NSABP-B40 ha sido el único que ha encontrado un beneficio de bevacizumab en SG. En este ensayo se evaluó el impacto del tratamiento combinado con bevacizumab durante la neoadyuvancia y adyuvancia en CM HER2-negativo. Se objetivó un incremento significativo de las pCR así como con un incremento significativo en SG para las pacientes con bevacizumab, con un descenso en la incidencia de metástasis viscerales. Este efecto beneficioso de bevacizumab en SG fue sin embargo fundamentalmente en CM RH+, sin prácticamente beneficio al considerar las pacientes TN por separado.

Aunque la adición de bevacizumab a QTNA incrementa las pCR, no ha demostrado beneficios a largo plazo, y, por tanto, no se ha traslado su uso a la práctica clínica habitual.

Tratamiento adyuvante tras QT neoadyuvante

Dado que las pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia tienen un alto riesgo de recaída, se están explorando opciones de tratamiento tras la cirugía para estas pacientes.

El ensayo CREATE-X evaluó el tratamiento con capecitabina 1250 mg/m²/12h días 1 a 14 de cada 21, por 8 ciclos, administrada tras la radioterapia, en pacientes con enfermedad residual invasiva tras QTNA con antraciclinas, taxanos, o la combinación de ambos. Entre las pacientes triple negativas, se objetivó un incremento significativo de la SLE a 5 años, 69,8% frente a 56,1% en los grupos de capecitabina y control, respectivamente (HR=0,58, IC 95% 0,39-0,87). Se objetivó asimismo un beneficio en supervivencia global a 5 años, 78,8% frente a 70,3% (HR=0,52, IC 95% 0,30-0,90). Este tratamiento no estuvo exento de toxicidad, con 24% de los pacientes requiriendo reducción de dosis y un 18% de abandonos por toxicidad. El efecto secundario más frecuente con la capecitabina fue el síndrome mano-pie, que ocurrió en el 73,4% de las pacientes, y en un 11,1% fue grado 3.

El tratamiento con capecitabina adyuvante en caso de enfermedad residual tras QTNA aumenta la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Terapias en investigación

A pesar de las mejoras en el tratamiento del CMTN localizado, hasta el 30-40% de las pacientes presentarán una recaída, y hasta el 25-30% fallecerán por esta misma causa, lo que exige nuevas estrategias en el tratamiento de esta enfermedad.

Entre las nuevas terapias en estudio, la inmunoterapia ha generado mucho interés. Hay varios ensayos de inmunoterapia con agentes anti-PD-1 y anti-PD-L1, tanto en neoadyuvancia en combinación con QT, o en el escenario adyuvante, ya sea en combinación con la quimioterapia, como en monoterapia tras el fin de la QT.

Los resultados preliminares del ensayo fase I-SPY 2, en el que las pacientes eran aleatorizadas a recibir neoadyuvancia con adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel, con o sin pembrolizumab, estimó que pembrolizumab triplicaba las pCR, siendo las pCR estimadas de 20% y 60% para las rama control y pembrolizumab, respectivamente.

Otras terapias en investigación son los inhibidores de la vía PI3K-AKT, el receptor de andrógenos en tumores que lo expresen o las vacunas.

Bibliografía

- 1 Senkus E. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*
- 2 Cortazar P. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384:164-722
- 3 Symmans WF. (2017). Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol*, 35:1049-1060.
- 4 Hatzis C. (2016). Relationship between Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 22:26-33.
- 5 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379:432-44.
- 6 Blum J. (2017). Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*, 35:2647-2655.
- 7 Ejlertsen B. (2017). Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 35:2639-2646.
- 8 Uncht M. (2016). Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17:345-56.
- 9 Gianni L. (2018). Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer—The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial. *JAMA Oncol*, 4:302-308.
- 10 Sikov W. (2015). 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*, 33:13-21.
- 11 Von Minckwitz. (2014). Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15:747-756.
- 12 Loibl S. (2018). 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*, 19:497-509.
- 13 Gluz O. (2018). Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel+Carboplatin vs Nab-Paclitaxel+Gemcitabine in Triple Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN

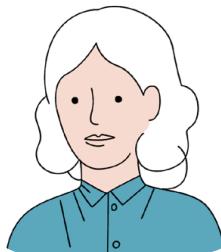
- Trial Results. J Natl Cancer Inst, 110:628-637.
- 14 Sharma P. (2017). Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts. Clin Cancer Res, 23:649-657.
- 15 Nahleh ZA. (2016). SWOG S0800 (NCI CDR0000636131): addition of bevacizumab to neoadjuvant nab-paclitaxel with dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide improves pathologic complete response (pCR) rates in inflammatory or locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 158:485-495.
- 16 Bear H. (2015). Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 16:1037-45.
- 17 Bell R. (2017). Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab containing therapy in triple-negative early breast cancer. Ann Oncol, 28:754-760.
- 18 Earl HM. (2017). Disease-free and overall survival at 3.5 years for neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, for women with HER2 negative early breast cancer: ARTemis Trial. Ann Oncol, 28:1817-1824.
- 19 Masuda N. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Eng J Med, 376:2147-2159.

CASO CLÍNICO 6

1



Mujer de 47 años con buen estado general acude a consulta de oncología.



Nombre	María
Edad	47 años
Antecedentes	Alérgica a penicilinas. Menarquia a los 13 años. Premenopáusica. G3A0P3. Lactancia materna x 12 meses en total. No ACO.
Motivos de consulta	Sin otros antecedentes de interés. Antecedentes familiares: Tía paterna con cáncer de ovario a los 52 años. Prima paterna con cáncer de mama a los 44 años. Consulta tras molestias en axila derecha de 1 mes de evolución. A la exploración masa mamaria de 3 cm en CSE de MD, adenopatías axilares de hasta 2 cm, pétreas. Última mamografía de hace 5 meses, BI-RADS 2.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Indique cuál de las siguientes afirmaciones es cierta:

- a. Vigilancia clínica estrecha, ya que disponemos de una mamografía normal hace < 1 año.
- b. Se trata sin duda de un tumor hereditario y debería proponerse cirugía de entrada con mastectomía bilateral.
- c. En caso de confirmarse un cáncer de mama, el tratamiento de elección sería la cirugía de entrada, independientemente del subtipo.
- d. Si presentara un CMTN, tendría indicación de realizar test genético.

SOLUCIÓN:



La afirmación cierta sería la **d**.

JUSTIFICACIÓN:

Ante una masa mamaria de nueva aparición es imprescindible su estudio, mediante pruebas de imagen y biopsia con aguja gruesa si es sospechosa. El tener una mamografía reciente no excluye un origen maligno, puesto que puede tratarse de un tumor de intervalo, como puede ocurrir, y en especial en el CMTN.

Aunque el 15-20% de los CMTN se asocian a mutaciones en BRCA1/2, y especialmente en < 60 años, debe estudiarse. Además, en este caso existe sospecha familiar de cáncer de mama y ovario. Por tanto, debería realizarse test genético, y sólo en caso de resultar positivo, informar a la paciente de posibilidad de mastectomía y SOB.

Si se confirmara un CMTN, aunque la cirugía y posterior QT adyuvante sería una opción (> 0.5 cm y probable afectación adenopática), quizás resultaría más interesante una QT neoadyuvante para comprobar la respuesta a la QT.

2



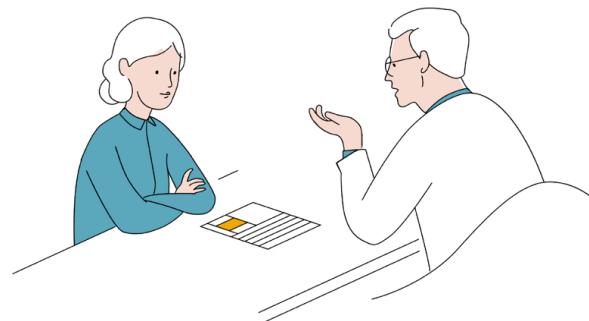
El oncólogo recibe el resultado de las pruebas de extensión.

En la RM se objetiva una masa en CSE de 2.5 x 2 cm, sospechosa así como adenopatías ipsilaterales sospechosas. No datos de diseminación a distancia en el TC y GGO, ecocardio normal.

AP: carcinoma infiltrante ductal usual no específico G3, RE 0%, RP 0%, Ki67 80% y HER2-negativo (cociente HER2/CEP17 1.1).

Se le propone a la paciente neoadyuvancia con AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12.

3



La paciente acude a consulta tras cirugía (tumorectomía + linfadenectomía axilar derecha) a recoger el informe AP.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Con los datos actuales, ¿qué opción terapéutica ofrecerías a la paciente?

- a. Radioterapia y posterior Capecitabina 1250 mg/m²/12h x 8 ciclos.
- b. Carboplatino adyuvante x 4 ciclos y RT complementaria.
- c. Seguimiento.
- d. Radioterapia y seguimiento.



SOLUCIÓN:

La opción correcta sería la **a**.

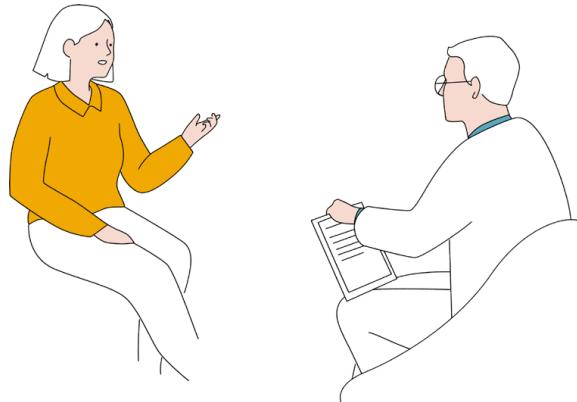
JUSTIFICACIÓN:

En este caso, dado que la paciente no ha presentado una pCR y además presenta afectación ganglionar post-neoadyuvancia, por lo que tiene un riesgo significado de recaída (según Symmans et al JCO 2017, hasta un 45% de riesgo de recaída). Una opción sería ofrecer a la paciente un tratamiento con capecitabina adyuvante según el esquema del ensayo CREATE-X.

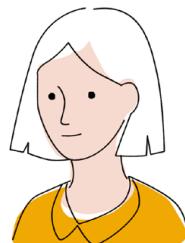
Aunque el uso de carboplatino está ganando terreno en el tratamiento del CMTN localizado, su uso en adyuvancia en monoterapia tras una neoadyuvancia está aún en estudio en ensayos clínicos. En todo caso, su uso sería en neoadyuvancia en combinación con otros QT.

CASO CLÍNICO 7

1



Mujer de 35 años acude a la consulta del médico.



Nombre	Cristina
Edad	35 años
Antecedentes	Fumadora de 5 cig/día Menarquia a los 12 años. G2A0P2. ACO x 5 años.
Motivos de consulta	AF: padres vivos y sanos. Abuelo materno con cáncer de pulmón a los 63 años. Consulta tras notar tumoración en mama izquierda de 2 cm desde hace 2 meses. Asintomática por lo demás. Aporta RM en la que se objetiva tumoración de 19x11 mm, sin datos de afectación ganglionar. TC sin datos de diseminación a distancia. BAG: Carcinoma ductal infiltrante G3, RE 0%, RP 0%, HER2-negativo, Ki67 80%. Aporta BSGC: sin datos de infiltración neoplásica (0/2).

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Indique cuál sería la estrategia correcta de tratamiento:

- a. Mastectomía bilateral y QT adyuvante.
- b. Ante T1c N0, ofrecer test genómico para decisión sobre QT adyuvante.
- c. QT neoadyuvante y reevaluación intermedia con RM.
- d. Cirugía conservadora y seguimiento.



SOLUCIÓN:

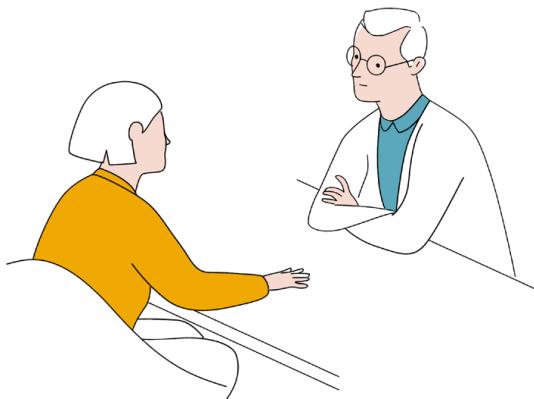
La estrategia correcta sería la **c.**

JUSTIFICACIÓN:

Ante CMTN cT1c N0, existe indicación de tratamiento con QT, independientemente de la afectación ganglionar. Se podría administrar tanto de forma neoadyuvante como adyuvante, siendo correctos ambos abordajes.

En este caso no existe indicación de mastectomía bilateral profiláctica, salvo que tras realización de test genómico se documente una mutación patogénica en BCRA1/2 o en otros genes de susceptibilidad al cáncer de mama de alto riesgo. No existe indicación de realizar test genómico en CMTN, ya que todos aquellos tumores > 0,5 cm van a tener indicación de QTNA.

2



La paciente ha completado el tratamiento neoadyuvante, con respuesta clínica completa, y acude tras la cirugía conservadora.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

En la anatomía patológica, se demuestra una respuesta patológica completa, sin evidencia de enfermedad neoplásica residual tras QTNA. En esta situación, ¿Cuál de estas actuaciones no se consideraría en su manejo posterior?

- a. Derivación a una unidad de cáncer heredofamiliar.
- b. QT adyuvante con capecitabina x 8 ciclos.
- c. RT complementaria.
- d. Seguimiento en Oncología Médica.

SOLUCIÓN:



La respuesta correcta sería la **b**.

JUSTIFICACIÓN:

La paciente ha obtenido una respuesta patológica completa tras la QTNA y tiene por consiguiente un excelente pronóstico a largo plazo. En esta situación no habría indicación de QT adyuvante con capecitabina. El esquema del CREATE-X está indicado para aquellas pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia.

Por otro lado, ya que se ha realizado una cirugía conservadora, tiene indicación de radioterapia complementaria y posterior seguimiento de hasta 10 años según las guías SEOM.

2.6 SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA Y MANEJO DE SUPERVIVIENTES

Objetivos

Conocer los objetivos que pretende el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.

Conocer la clasificación de las pacientes propuesta por la Sociedad Española de Oncología Médica en función del riesgo de recidiva.

Conocer las complicaciones más frecuentes del tratamiento en las pacientes supervivientes de cáncer de mama y las alternativas de tratamiento.

Conocer las recomendaciones para el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama en función del riesgo.

Seguimiento del cáncer de mama

Los objetivos del seguimiento son la detección precoz de recurrencias locales y cáncer de mama contralateral, evaluar y tratar las complicaciones relacionadas con el tratamiento, motivar a las pacientes a continuar el tratamiento hormonal y ofrecer soporte psicológico e información para facilitar el retorno a la actividad normal (1).

Durante los últimos años se han realizado un importante número de estudios que han comparado distintas estrategias de seguimiento de las pacientes supervivientes de cáncer de mama. En estos estudios se ha valorado el seguimiento realizado por profesionales de atención primaria y se ha comparado el seguimiento habitual mediante visitas presenciales frente a visitas telefónicas. También se han realizado estudios comparando la eficacia del seguimiento con pruebas radiológicas tales como radiografías, ecografías o gammagrafías óseas además de analítica con marcadores tumorales, frente al seguimiento en visitas en las que solo se realiza la anamnesis, la exploración mamaria y una mamografía anual. Estos estudios han sido categóricos en

sus conclusiones: no es útil la realización de pruebas radiológicas periódicas excepto la mamografía anual, y un médico o una enfermera puede realizar el seguimiento siempre que esté motivado y formado para atender las complicaciones o morbilidades que presentan las pacientes supervivientes de cáncer de mama. La satisfacción de la paciente dependerá más del trato que reciba que del lugar donde se la controle. También concluyen que las recaídas son detectadas de manera similar en la atención primaria o en la atención especializada y no se observó una reducción en la supervivencia global en ninguno de los distintos esquemas de seguimiento, siempre que se garantice a la paciente el acceso a los servicios de salud ante la presencia de un síntoma o signo de alarma (2).

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) propone la clasificación de las pacientes ya tratadas en el entorno hospitalario en tres grupos (3):

Pacientes de bajo riesgo

Se consideran pacientes de bajo riesgo las pacientes diagnosticadas de carcinoma intraductal, o carcinoma infiltrante hormonosensible con un tamaño menor de 2 cm (categoría pT1) sin afectación ganglionar (pN0), o bien aquellas que una plataforma genómica categoriza como de bajo riesgo de recaída.

Se recomienda seguimiento compartido entre la atención especializada y la atención primaria cada 6 meses durante los cinco primeros años. A partir del quinto año las revisiones se realizarán anuales por atención primaria, manteniéndose el contacto con atención especializada en caso de dudas.

Pacientes de riesgo intermedio

Las pacientes de riesgo intermedio corresponderían a pacientes con un tumor hormonosensible, con un tamaño tumoral entre 2 y 5 cm (categoría pT2) y/o afectación ganglionar (micrometástasis pNm1c o con metástasis entre 1-3 ganglios afectos pN1) o bien aquellas que una plataforma genómica categoriza como de riesgo intermedio. En este grupo también pueden ser incluidas aquellas pacientes que tras un tratamiento neoadyuvante presentan una remisión completa patológica a nivel local y axilar.

Se realizará seguimiento compartido entre la atención especializada y la atención primaria cada 4 meses durante los primeros dos años y cada 6 meses del segundo al quinto año. A partir del quinto año el seguimiento será anual por atención primaria, facilitándose el acceso a atención especializada en caso de dudas.

Pacientes de alto riesgo

Se consideran pacientes de alto riesgo las que cumplan uno de los siguientes criterios:

- 1 : Cáncer de mama triple negativo.
- 2 : Cáncer de mama HER2 +.
- 3 : Afectación ganglionar en más de 3 ganglios.
- 4 : Enfermedad residual tras neoadyuvancia.
- 5 : Clasificación de alto riesgo por una plataforma genómica.

Se recomienda seguimiento compartido entre la atención especializada y la atención primaria cada 4-6 meses durante los cinco primeros años y anuales tras el quinto año. A partir del décimo año revisiones por atención primaria anuales facilitando en caso de duda el acceso rápido a atención especializada.

La visita de seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama debe incluir:

- 1 : Una anamnesis dirigida a descartar signos de alarma de recaída, presencia de secuelas, co-morbilidades o segundas neoplasias.
- 2 : Una exploración física que incluya exploración mamaria y de las regiones ganglionares adyacentes.
- 3 : Una mamografía anual bilateral en dos proyecciones, tanto si se ha realizado un tratamiento quirúrgico conservador de la mama como si se ha realizado una reconstrucción en el caso de mastectomía. El control anual se mantendrá a lo largo de toda la vida, porque estas pacientes, a diferencia de la población sana que se somete a mamografías bianuales en las campañas de cribado, tienen una probabilidad de desarrollar una recidiva local o un segundo tumor del 5-10% en los 10 años siguientes al tratamiento, y este exceso de riesgo se mantiene durante toda su vida.
- 4 : Recomendaciones de prevención y promoción de la salud.

Manejo de supervivientes

Las terapias administradas pueden conllevar diferentes secuelas que pueden condicionar un deterioro de la calidad de vida de las mujeres que han recibido tratamiento por un cáncer de mama. Algunas de estas secuelas pueden aparecer inmediatamente tras el tratamiento, otras se presentan de forma tardía. La identificación de estos problemas y su corrección puede permitir una mejor adaptación a la vida cotidiana. Por otra parte, algunos de los efectos adversos pueden condicionar la adherencia a una terapia hormonal prolongada. Igualmente, la administración de otros tratamientos por

enfermedades concomitantes pueden interferir en la actividad de la terapia endocrina. Este hecho subraya la importancia del seguimiento del oncólogo en las pacientes con cáncer de mama en colaboración con el resto de las especialidades implicadas en el tratamiento de la enfermedad.

Los efectos secundarios más frecuentes son:

Linfedema

Se presenta en el 10-30% de las pacientes que han sido sometidas a una linfadenectomía axilar y en el 3-10% de las pacientes tratadas mediante biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). El riesgo de su aparición es más alto en las pacientes tratadas con un vaciamiento ganglionar axilar debido a la afectación de la axila, en especial si han recibido radioterapia complementaria (4).

Las medidas de prevención recomendadas son:

- 1 :** Evitar cargar peso.
- 2 :** Cuidado de las heridas en la extremidad afectada.
- 3 :** Hidratación de la piel y protección solar.
- 4 :** Evitar el sobrepeso-obesidad.
- 5 :** Evitar la toma de la tensión arterial y las venopunciones en el brazo afectado.
- 6 :** Realizar tablas de ejercicio activo específico de la extremidad afecta.

Una vez aparecido es importante el diagnóstico y tratamiento precoz dado que se asocia a mejores resultados. Se recomienda:

- 1 :** Valoración por un servicio de Rehabilitación que disponga de una Unidad de Fisioterapia especializada para efectuar: drenaje linfático manual y presoterapia.
- 2 :** En casos seleccionados, la cirugía de re-anastomosis de los vasos linfáticos puede paliar la sintomatología del linfedema de larga evolución.

Fallo ovárico y síntomas relacionados con la menopausia

Repercusión en la función reproductiva

En los últimos años se ha incrementado el número de pacientes que no tienen cumplido su deseo genésico en el momento del diagnóstico del cáncer de mama. Entre un 20% y un 80% de las mujeres pueden presentar una amenorrea secundaria a la quimioterapia, siendo en ocasiones permanente. El riesgo depende del esquema administrado y de la edad en que la paciente reciba la quimioterapia. Las recomendaciones incluyen (5):

- 1 :** Ofrecer métodos de preservación de la fertilidad antes del inicio del tratamiento a toda mujer joven con deseo genésico.
- 2 :** Remitir a la paciente a una Unidad de Reproducción antes de iniciar un tratamiento sistémico para valorar criopreservación de ovocitos o de la corteza ovárica.
- 3 :** Se desaconseja el embarazo hasta transcurridos entre tres y seis meses de la finalización del tratamiento sistémico y se recomienda que la gestación ocurra tras un intervalo libre de enfermedad razonable (3-5 años) si la edad de la paciente lo permite.
- 4 :** En el caso de que la paciente esté recibiendo tamoxifeno y desee tener una gestación, se debe suspender la terapia hormonal entre tres y seis meses antes de permitir la concepción.
- 5 :** La edad de la paciente debe ser valorada antes de recomendar una estrategia de preservación de la fertilidad.
- 6 :** Una vez cumplido su deseo genésico se puede considerar reiniciar la terapia hormonal hasta completar un mínimo de 5 años de terapia, si bien no existe una evidencia sólida para esta recomendación.

Actividad sexual

La disminución de la libido o la sequedad vaginal son atribuibles tanto al fallo ovárico que experimentan las mujeres jóvenes tras el tratamiento de quimioterapia u hormonoterapia, como a los efectos secundarios propios de la terapia hormonal (análogos gonadotropinas, tamoxifeno e inhibidores aromatasa) (6).

El cambio de la imagen corporal y el dolor local secundarios al tratamiento quirúrgico pueden ser también causa de disfunción de la actividad sexual.

Las recomendaciones incluyen:

- 1 :** Apoyo psicológico a la paciente y a su pareja.
- 2 :** Uso de lubricantes vaginales.
- 3 :** La utilización de terapias locales que contengan estrógenos es controvertida.
- 4 :** No está indicado, salvo excepciones, la terapia hormonal sustitutiva, que se deberá evaluar de forma individualizada.

Sofocos

Tanto el tamoxifeno como los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) pueden producir o incrementar los sofocos. En casos de intensidad severa se pueden tratar con inhibidores de la recaptación de la serotonina, venlafaxina o gabapentina, que han demostrado obtener una mejoría de este síntoma, aunque dicho efecto no es prolongado. La acupuntura también ha demostrado ser un tratamiento eficaz en el control de los sofocos.

Riesgo de patología endometrial

Las mujeres que recibieron tamoxifeno durante un largo periodo de tiempo tienen un riesgo mayor de padecer un cáncer de endometrio, si bien estas neoplasias generalmente se diagnostican en un estadio inicial y son de buen pronóstico. Las recomendaciones a pacientes en tratamiento con tamoxifeno incluyen (7):

- 1: Realizar revisiones ginecológicas habituales y una ecografía transvaginal anual.
- 2: Ante la presencia de un sangrado vaginal las pacientes deben ser valoradas por ginecología.

Osteoporosis

La menopausia espontánea o inducida (secundaria a la quimioterapia, análogos de gonadotropinas u ovariectomía) conlleva una disminución de la densidad mineral ósea. Adicionalmente, el tratamiento con inhibidores de la aromatasa en las mujeres postmenopáusicas produce una disminución más rápida de la densidad mineral ósea con un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas. Se recomienda:

- 1: Disponer de una densitometría basal al iniciar el tratamiento con una terapia de deprivación hormonal en presencia de amenorrea.
- 2: Recomendar ejercicio aeróbico.
- 3: Abandonar el hábito de fumar.
- 4: De acuerdo con las recomendaciones de Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), se recomienda administrar suplementos de calcio y vitamina D en pacientes tratadas con inhibidores de aromatasa. Además, si presentan valores densitométricos de T-Score < 2, se recomienda añadir tratamiento con bifosfonatos o denosumab.

Artralgias

Es un efecto secundario muy frecuente especialmente en pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa. Las recomendaciones incluyen:

- 1: Realización de ejercicio físico.
- 2: Ocasionalmente los analgésicos menores pueden aliviar la sintomatología

dolorosa y se deben prescribir en caso necesario.

- 3 : La acupuntura también ha mostrado producir un beneficio sintomático.
- 4 : Valorar cambio de tratamiento hormonal en casos de artralgias limitantes.

Limitación de la movilidad de la articulación escapulo-humeral homolateral a la lesión mamaria

Un efecto secundario que puede presentarse a largo plazo tras una irradiación axilar es una reducción de la movilidad de la articulación escapulo-humeral del lado irradiado secundaria a fibrosis en el músculo pectoral del lado afecto. Se recomienda realización de ejercicio físico moderado pero constante en la extremidad que recibió la irradiación y valoración por especialistas en rehabilitación (9).

Sobrepeso

Es frecuente el aumento de peso en el transcurso del tratamiento por cáncer de mama, sobre todo en mujeres a las que se induce la menopausia o siguen un tratamiento de deprivación hormonal. Además el sobrepeso es un factor de riesgo de cáncer de mama y un factor desfavorable de recaída (10). Se recomienda:

- 1 : Insistir en la vigilancia y reducción del peso.
- 2 : Dietas dirigidas saludables e hipocalóricas si procede.
- 3 : Insistir en la práctica de ejercicio físico (se recomienda andar como mínimo 150 minutos a la semana a un ritmo vigoroso).
- 4 : Apoyo psicológico.

Cardiotoxicidad y otras toxicidades vasculares

La incidencia de toxicidad cardiaca varía según la edad de tratamiento, la presencia de factores de riesgo, y los fármacos utilizados. Los fármacos más frecuentemente implicados en el desarrollo de cardiotoxicidad son las antraciclinas y trastuzumab (11).

La toxicidad secundaria a antraciclinas es poco frecuente si no se superan las dosis acumuladas de 250mg/m² de adriamicina o 550mg/m² de epirubicina. En pacientes que reciben o han recibido radioterapia sobre el hemitórax izquierdo se ha descrito un incremento del riesgo de su aparición, si bien con las técnicas de dosimetría y la intensidad modulada de dosis es posible reducir dicho riesgo. Registros recientes demuestran que la mayoría de disfunciones ventriculares secundarias a antraciclinas se pueden diagnosticar en el primer año en fase asintomática, aunque habitualmente se detectan de forma tardía y suele ser irreversibles (12). Sin embargo, la cardiotoxicidad por trastuzumab suele aparecer durante la fase de tratamiento y ser reversible, recuperándose en un alto porcentaje de casos sin secuelas (13).

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar pueden ser efectos

secundarios del tamoxifeno y con menor frecuencia de los inhibidores de la aromatasa.

En las pacientes que han recibido radioterapia complementaria, especialmente en el caso de tumores del lado izquierdo y cuando se ha irradiado la cadena mamaria interna, debe efectuarse un seguimiento a largo plazo ante el riesgo de toxicidad cardiaca tardía. No obstante, las técnicas de irradiación más modernas con planificación tridimensional y de intensidad modulada de dosis han permitido reducir este tipo de efecto secundario, si bien se recomienda un control estricto de los factores de riesgo y evaluar la indicación de una prueba ergométrica.

Las recomendaciones para la prevención y tratamiento de la toxicidad cardiaca incluyen:

- 1 :** Controlar las comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de cardiotoxicidad: Hipertensión arterial, diabetes, alteraciones del metabolismo lipídico y obesidad con el objetivo de mantener unas cifras de tensión arterial, niveles de glucosa y lípidos dentro de los rangos de referencia.
- 2 :** Promoción de estilos de vida saludables (evitar el consumo tabaco, moderar el consumo de alcohol, control del peso, y potenciar el ejercicio físico durante y después del tratamiento).
- 3 :** Remitir al cardiólogo a cualquier paciente que tras quimioterapia presente clínica de insuficiencia cardiaca congestiva. El tratamiento farmacológico precoz se relaciona con un mejor pronóstico.
- 4 :** Si ocurre un episodio de TVP se recomienda suspender el tamoxifeno y remitir al oncólogo para valorar un posible cambio de tratamiento o su mantenimiento.

Neurotoxicidad

La neurotoxicidad sensitiva en forma de parestesias y dolor en manos y pies se asocia típicamente al tratamiento con taxanos.

Lo más importante es detectar pronto el problema que acostumbra a aparecer durante el tratamiento y se recomienda suspender o reducir dosis del fármaco causante. No se dispone de un tratamiento preventivo. La duloxetina ha mostrado obtener una mejora de la sintomatología derivada de la neuropatía sensitiva. La pregabalina y gabapentina usadas a menudo durante y después del tratamiento pueden mejorar los síntomas, especialmente el dolor. En caso de dudas es necesario realizar un EMG para llegar a un diagnóstico de certeza (14).

Toxicidad ocular

Aunque poco frecuente, el tamoxifeno puede aumentar el riesgo de cataratas recomendándose ante la presencia de visión borrosa la valoración por oftalmología y considerar cambio de tratamiento hormonal (15). El tratamiento con algunos citostáticos, especialmente docetaxel se asocia a estenosis del conducto lacrimal que puede precisar dilataciones periódicas o intervenciones para asegurar la permeabilidad

del mismo.

Astenia

Es un síntoma muy prevalente en cáncer de mama que a menudo se mantiene tras finalizar los tratamientos. Se recomienda cuantificar el grado de astenia mediante una escala visual numérica, descartar una causa orgánica, ofrecer apoyo psico-emocional, estimular la realización de actividad física y realizar un seguimiento de la misma (16).

Bibliografía

- 1 Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
- 2 Grunfeld E, Julian JA, Pond G, Maunsell E, Coyle D, Folkes A, et al. Evaluating survivors hip care plans: results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 Dec 20;29(36):4755–62.
- 3 Barnadas A, Algara M, Cordoba O, Casas A, Gonzalez M, Marzo M, et al. Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of General Medicine (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC). *Clin Transl Oncol* 2018 Jun;20(6):687–94.
- 4 Hidding JT, Beurskens CHG, van der Wees PJ, van Laarhoven HWM, Nijhuis-van der Sanden MWG. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2014;9(5):e96748.
- 5 Oktay K, Harvey BE, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* 2018 Jun;14(6):381–5.
- 6 Azim HA, Davidson NE, Ruddy KJ. Challenges in Treating Premenopausal Women with Endocrine-Sensitive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* 2016;35:23–32.
- 7 Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016 Feb 20;34(6):611–35.
- 8 Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii124-137.
- 9 Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol Stockh Swed* 2000;39(3):337–47.
- 10 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 Dec 20;98(24):1767–76.
- 11 Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardioncology Should Not Miss. *Curr Cardiol Rep* 2016;18(6):51.
- 12 Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015 Jun 2;131(22):1981–8.

- 13** Ewer MS, Vooletich MT, Durand J-B, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005 Nov 1;23(31):7820–6.
- 14** Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS-Y, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013 Dec;63(6):419–37.
- 15** Ugurlu S, Karagoz A, Altin Ekin M. Ocular findings in breast cancer patients using tamoxifen. *Cutan Ocul Toxicol* 2015 Mar;34(1):16–20.
- 16** Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014 Jun 10;32(17):1840–50.