

Guía OncoSur de Cáncer de MAMA

Con el Aval Científico de



SEOM® es una marca registrada.
El aval de SEOM no implica la
organización ni financiación del evento



Guía OncoSur de Cáncer de **MAMA**

Fundación
Oncosur



<https://congresos.grupoaran.com/guia-oncosur-cancer-de-mama/>

Ver/descargar guía



<https://play.google.com/store/apps/details?id=org.oncosur.guiasoncosur&gl=ES>

Descargar app de Google Play



<https://apps.apple.com/us/app/guias-clinicas-oncosur/id909993146>

Descargar app de App Store



<http://www.oncosur.org>
e-mail: info@oncosur.org
Teléfono: 91 560 82 27

© Copyright 2020. Fundación OncoSur.
© Copyright 2020. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-18116-06-3

Impreso en España
Printed in Spain

PARTICIPANTES

Coordinadoras de la guía

Dra. Eva María Ciruelos Gil

Unidad de Cáncer de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. María José Echarri González

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Dra. Cristina Pernaut Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Autores

Dr. Eduardo Abreu Griego

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dra. Sofía Aragón Sánchez

Unidad de Mama. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Alberto Arcediano del Amo

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dra. María Luisa Arroyo Vozmediano

Unidad de Mama. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Marta Blanco Guerrero

*Unidad Multidisciplinar de Patología de Mama. Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

Dra. Pastora Caballero Guerra

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. Begoña Caballero Perea

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. Esperanza de Carlos Iriarte

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Eva María Ciruelos Gil

Unidad de Cáncer de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Ana Belén Cuesta Cuesta

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dra. María José Echarri González

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Dr. Santos Enrech Francés

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

Dra. María José Expósito Casas

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. Raquel Fernández Huertas

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dra. Marta Gallego Álvarez

Unidad Multidisciplinar de Patología Mamaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Tamara García Cañibano

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. Elena García de Castro Rubio

Sección de Patología Mamaria (Ginecología). Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Dra. Beatriz García Chapinal

Unidad de Mama. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Virginia García Jarabo

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. Lourdes García Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial de Segovia. Segovia

Dra. Anhara García Valverde

Unidad de Psicooncología. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Juan Antonio Guerra Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. Irene Hernández Muñoz

Unidad Multidisciplinar de Patología Mamaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Sergio Hoyos Simón

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dra. Patricia Ibeas Millán

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Henares. Coslada, Madrid

Dr. Israel Iglesias Pena

Unidad de Reconstrucción Mamaria. Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid

Dra. Sara Jiménez Arranz

Sección de Mama. Servicio de Radiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Miguel Ángel Lara Álvarez

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Dra. Laura Lema Roso

Unidad de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos/Unidad de Cáncer Familiar. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Beatriz López de la Torre Molina

Unidad de Cirugía Endocrina y de la Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Blanca Ludeña Martínez

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dr. Diego Malón Giménez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dr. Luis M. Manso Sánchez

Unidad de Cáncer Ginecológico y de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Soraya Marcos Sánchez

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. María Cruz Martín Soberón

Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Almudena Martínez Pozuelo

Unidad de Cirugía Endocrina y de la Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. José Ignacio Martínez Pueyo

Unidad de Cirugía Endocrina y de la Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. María de Matías Martínez

Sección de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dra. Sara Montemuiño Muñiz

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dra. Diana Moreno Muñoz

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Dra. Almudena Narváez Arróspide

Unidad de Psicooncología. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. María Rosario Noguero Meseguer

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dra. Berta Obispo Portero

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Dra. Clara Olier Gárate

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Dra. Ana Osorio Cabrero

Grupo de Genética Humana. Programa de Genética del Cáncer Humano. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid

Dra. Manuela Parras Jurado

Unidad de Radiología de la Mama. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Madrid

Dra. Carmen Perezagua Marín

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Henares. Coslada, Madrid

Dra. Cristina Pernaut Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Dra. Rosa María Prados Losa

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Paloma Quevedo Moreno

Unidad de Radiología de la Mama. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Madrid

Dra. María Consuelo Sanz Ferrández

Unidad Multidisciplinar de Patología de Mama. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Juan Manuel Sepúlveda Sánchez

Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. María José Tabuena Mateo

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Pablo Tolosa Ortega

Unidad de Cáncer de Mama y Ginecológico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. María Victoria de Torres Olombrada

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dr. Miguel Urioste Azcorra

Unidad Clínica de Cáncer Familiar. Programa de Genética del Cáncer Humano. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid

Dra. Rosario Vázquez Carnero

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Presidente de la Fundación OncoSur**Dr. Luis Gonzaga Paz-Ares Rodríguez**

Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Coordinador científico de las guías OncoSur**Dr. Santiago Ponce Aix**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Directora técnica de las guías OncoSur**Dña. María Eugenia López Muñoz**

Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo. Fundación OncoSur. Madrid

ÍNDICE

1. Epidemiología	9
2. Detección precoz	11
3. Diagnóstico	15
Diagnóstico clínico	17
Diagnóstico por imagen.....	21
Diagnóstico histológico	26
Estudio de extensión.....	33
4. Cáncer de mama hereditario	35
Evaluación del riesgo.....	35
Principales alteraciones genéticas y síndromes hereditarios	38
Particularidades de seguimiento, manejo quirúrgico y tratamiento sistémico del cáncer de mama hereditario	41
5. Manejo quirúrgico del cáncer de mama	43
Tratamiento quirúrgico de la mama.....	43
Manejo quirúrgico de la axila	47
Reconstrucción mamaria	51
Tratamiento quirúrgico de la recidiva y estadio IV	54
6. Tratamiento sistémico del cáncer de mama	57
Tratamiento adyuvante	57
Plataformas génicas de evaluación del riesgo	57
Tratamiento adyuvante con hormonoterapia	61
Tratamiento adyuvante con quimioterapia	65
Tratamiento adyuvante con terapia anti-HER2	68
Tratamiento neoadyuvante.....	72
Justificación e indicaciones de la neoadyuvancia	72
Tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia.....	75
Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo.....	77
Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz <i>HER2</i> positivo.....	79

Tratamiento de la enfermedad metastásica	83
Tratamiento del cáncer de mama avanzado fenotipo luminal	83
Tratamiento del cáncer de mama avanzado fenotipo triple negativo	90
Tratamiento del cáncer de mama avanzado <i>HER2+</i>	94
Tratamiento de las metástasis en el sistema nervioso central	97
Otros tratamientos de soporte	100
7. Tratamiento con radioterapia en cáncer de mama	103
Tratamiento adyuvante	103
Tratamiento paliativo	107
8. Situaciones especiales	109
Cáncer de mama en el embarazo	109
Cáncer de mama en el varón.....	111
Cáncer oculto de mama	113
9. Seguimiento en el cáncer de mama precoz	115
10. Tratamiento rehabilitador	119
11. Apoyo psicológico	123

1 C A P Í T U L O

EPIDEMILOGÍA

Cristina Pernaut Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Se estima que hubo un total de 2,1 millones de nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados en el año 2018 en todo el mundo, lo que supone 1 de cada 4 cánceres que presentan las mujeres. Un 11,6 % de las mujeres padecerá un cáncer de mama a lo largo de la vida. Sumando todos los tumores en ambos性es, es el segundo en incidencia (tras el cáncer de pulmón).

Las tasas de incidencia del cáncer de mama son superiores en Europa (norte, oeste y sur, unos 80-90 casos/100.000 mujeres al año) y Norteamérica (90 casos/100.000 mujeres al año), frente a otras zonas con tasas mucho más bajas como África central (28 casos/100.000 mujeres al año) o el sudeste de Asia (26 casos/100.000 mujeres al año).

Es el cuarto tumor en mortalidad (supone un 6,6 % de las muertes por cáncer a escala mundial entre ambos性es, lo que supuso 626.679 muertes en 2018).

Aunque la incidencia es aproximadamente 3-4 veces mayor en países de Europa, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda respecto a África y el sudeste asiático, las tasas de mortalidad atribuibles al cáncer de mama ajustadas por edad son menores (12-14 muertes por 100.000 habitantes al año frente a 15-18 muertes por 100.000 habitantes al año), lo que refleja el impacto de los sistemas de salud en el pronóstico de esta enfermedad.

En España la cifra de nuevos diagnósticos anuales está en torno a los 32.800 casos, y supone la causa de 6.400 muertes al año. Es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en las mujeres de nuestro país (un 28,7 % de los tumores) y es el segundo en incidencia al sumar ambos性es y el tercero en

mortalidad. En nuestro país, la mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65, aunque un 6 % de ellos se diagnostica en mujeres menores de 35 años.

En la tabla I se recogen los factores de riesgo más vinculados al cáncer de mama.

- Tabla I -
Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama

Magnitud de los factores de riesgo conocidos de cáncer de mama		
Riesgo relativo < 2	Riesgo relativo 2-4	Riesgo relativo > 4
Menarquia precoz Menopausia tardía Nuliparidad Anticonceptivos con estrógenos con progestágenos Terapia hormonal sustitutiva Alcohol Obesidad en la posmenopausia	Un familiar de primer grado con cáncer de mama Mutación en <i>Check2</i> Primer embarazo después de los 35 años Lesiones proliferativas en la mama Densidad mamaria elevada	Mutación en <i>BRCA1/2</i> Hiperplasia con atipia Exposición a radiación antes de los 30 años

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
- DeVita Jr V, Hellman LTS, Rosenberg SA. Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Wolters Kluwer; 2018.
- Global Cancer Observatory. Spain. Source: Globocan 2018. World Health Organization. 2018;876:2018-2019. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>

CAPÍTULO

DETECCIÓN PRECOZ

Manuela Parras Jurado y Paloma Quevedo Moreno

Unidad de Radiología de la Mama. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Madrid

INTRODUCCIÓN

La mamografía continúa siendo el único método de imagen aceptado en los programas de cribado poblacionales. El objetivo del cribado mamográfico es detectar el cáncer de mama en su etapa más temprana. La evidencia muestra que el tratamiento en las primeras etapas es más efectivo, y se estima que el cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 20 % (1).

RECOMENDACIONES ACTUALES EN EUROPA

Sobre la base de la evidencia disponible, la Sociedad Europea de la Imagen de la Mama (EUSOBI) y 50 organismos nacionales europeos de radiología de la mama han manifestado su apoyo al cribado de mama y han publicado unas recomendaciones resumidas en la tabla I. Apoyan el cribado mamográfico bienal de la población femenina con un riesgo promedio de padecer cáncer de mama, típicamente de los 50 a 69 años; la extensión de este hasta los 73-75 años, también cada 2 años, es una segunda prioridad. La extensión desde los 40 o 45 hasta los 49 años, con un cribado anual, puede ser evaluada como una tercera prioridad, país por país. Además, estas sociedades desaconsejan el empleo del ultrasonido como un instrumento de cribado primario en mujeres asintomáticas europeas con riesgo promedio de padecer cáncer de mama, pero se acepta como método de imagen suplementario en el caso de densidad mamaria elevada en mamografía (2) (Figura 1). Existe una creciente evidencia en favor de la tomosíntesis digital de mama como un instrumento de cribado. En general,

- Tabla I –
Recomendaciones de EUSOBI para el cribado

La primera prioridad es la mamografía bienal de doble lectura para mujeres de 50-69 años
La extensión a 73-75 años (bienal), y desde los 40-45 a 49 años (anual) también está recomendada
La mamografía digital debe ser la técnica mamográfica utilizada
La tomosíntesis está estableciéndose para convertirse en “rutina mamográfica” en el cribado en el futuro próximo
La RM de mama se debe ofrecer para el cribado en mujeres de riesgo elevado
El ultrasonido no está indicado para el cribado, pero sí aceptado como suplementario en la mama densa en mamografía

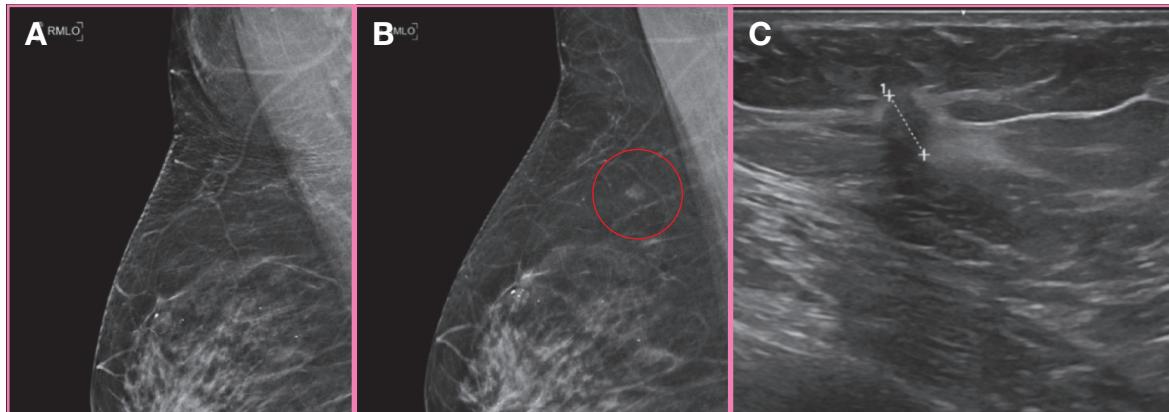


Figura 1. A. Cribado. Primera ronda. Mama derecha, proyección oblicua mediolateral (OML). Categoría BI-RADS® 2: exploración con hallazgos benignos (calcificaciones benignas). B. Cribado. Segunda ronda. Se observa un nódulo de nueva aparición espiculado, de 6 mm, localizado en cuadrante superoexterno (CSE) de la mama derecha (rodeado por un círculo rojo). Categoría BI-RADS® 5: hallazgo sugestivo de carcinoma. C. Ecografía dirigida. Nódulo espiculado en correspondencia con el visible en mamografía al que se realiza biopsia con aguja gruesa (BAG) con control ecográfico. Resultado de anatomía patológica (AP): carcinoma ductal infiltrante bien diferenciado.

la tomosíntesis incrementa la tasa de detección y reduce la tasa de rellamada, lo que sugiere que en el futuro la tomosíntesis será la “mamografía de rutina” en el contexto del cribado (2) (Figura 2).

Además, también están a favor de la inclusión, siempre que sea posible, de vías específicas para las mujeres de riesgo elevado (riesgo para su vida igual o mayor del 20 %) y se ofrece la resonancia magnética (RM) de mama para el cribado (2).

En la actualidad, los programas poblacionales para el cribado del cáncer de mama en España siguen las directrices europeas para la garantía de calidad en el cribado mamográfico y sus indicadores cumplen con los estándares requeridos. Aunque hay algunas diferencias por Comunidades Autónomas, todas las mujeres residentes en España de 50 a 69 años de edad son invitadas a participar en el programa poblacional de cribado cada 2 años (3).

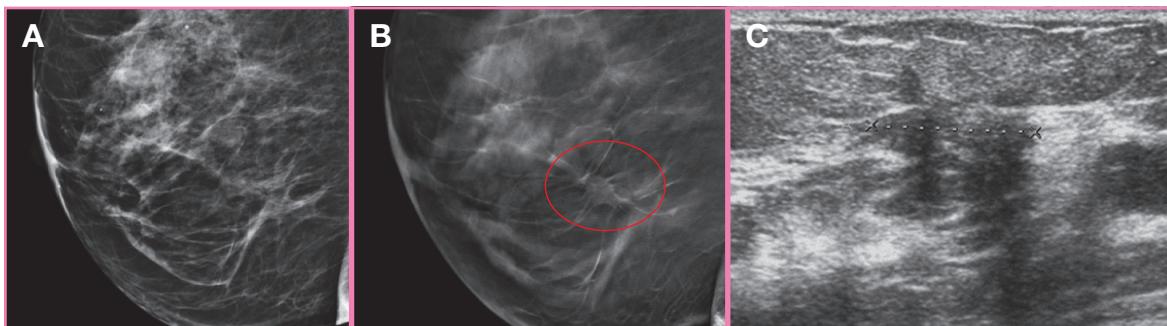


Figura 2. A. Cribado realizado con tomosíntesis. Mama derecha, proyección oblicua mediolateral (OML) en imagen de mamografía digital en la que no se aprecian hallazgos. B. Corte de tomosíntesis de la misma mama. Se observa un nódulo espiculado en cuadrante inferoexterno (CIE) únicamente visible gracias a la tomosíntesis (rodeado por un círculo rojo). Categoría BI-RADS® 5: hallazgo sugestivo de carcinoma. C. Ecografía dirigida. Se confirma la existencia de un nódulo de difícil visualización por ser isoecoico con la grasa al que se realiza biopsia con aguja gruesa (BAG) con control ecográfico. Resultado de anatomía patológica (AP): carcinoma tubular.

Recientemente, se han propuesto estrategias de detección de cáncer de mama personalizadas basadas en el riesgo de cáncer de mama individual. Estas estrategias tienen como objetivo mejorar el equilibrio entre beneficios y daños del cribado del cáncer de mama al ofrecer diferentes frecuencias y modalidades de cribado a las mujeres invitadas de acuerdo con su riesgo de cáncer de mama (4).

INTERPRETACIÓN DE LA MAMOGRAFÍA

Para la interpretación de los hallazgos mamográficos, los radiólogos expertos en cribado de mama emplean las directrices del atlas BI-RADS® del Colegio Americano de Radiología, que han permitido estandarizar la terminología y categorizar las lesiones (fundamentalmente nódulos, calcificaciones y distorsiones de la arquitectura); ayudan a establecer el grado de sospecha y recomiendan la actitud a tomar en cada caso (5) (Tabla II).

– Tabla II –
Categorías BI-RADS® (Breast Imaging-Reporting and Data System)

Evaluación BI-RADS®	Riesgo de cáncer	Recomendación
Categoría 0: incompleto		Rellamada para la realización de imagen adicional y/o comparación con examen previo(s)
Categoría 1: negativo	0 %	Cribado de rutina con mamografía
Categoría 2: benigno	0 %	Cribado de rutina con mamografía
Categoría 3: probablemente benigno	> 0 % pero ≤ 2 %	Seguimiento a corto plazo (6 meses) de la mama involucrada
Categoría 4: sospechoso - Categoría 4A: baja sospecha - Categoría 4B: moderada sospecha - Categoría 4C: alta sospecha	> 2 % pero < 95 % > 2 % a ≤ 10 % > 10 % a ≤ 50 % > 50 % a < 95 %	Diagnóstico histológico
Categoría 5: muy sugestivo de malignidad	≥ 95 %	Diagnóstico histológico
Categoría 6: malignidad conocida		Tratamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2205-40.
2. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2737-43.
3. Pérez-Lacasta MJ, Martínez-Alonso M, García M, Sala M, Perestelo-Pérez L, Vidal C, et al. Effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision making: The InforMa randomised controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214057.
4. Román M, Quintana MJ, Ferrer J, Sala M, Castells X. Cumulative risk of breast cancer screening outcomes according to the presence of previous benign breast disease and family history of breast cancer: supporting personalised screening. *Br J Cancer*. 2017;116(11):1480-5.
5. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.

3

CAPÍTULO

DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico del cáncer de mama implica a un equipo de profesionales cuyo objetivo es obtener todos los datos clínicos que permitan plantear una estrategia y secuencia de tratamiento personalizada e individualizada en el que se tengan en cuenta las características del tumor, de la mama y de la paciente.

El diagnóstico clínico, por lo tanto, precisa de una historia clínica y una anamnesis en la que se incluyan los antecedentes familiares y personales de la paciente y la historia ginecológica-obstétrica, además de una inspección y exploración regional de la mama y de las cadenas ganglionares axilares, claviculares y cervicales.

Ante un hallazgo clínico, se complementará el estudio con diferentes técnicas de imagen y se realizará como primera exploración radiológica mamografía o ecografía, dependiendo de la edad de la paciente y de los antecedentes familiares.

Si en las pruebas de imagen se identifica una lesión sospechosa, se realizarán biopsias percutáneas (biopsia con aguja gruesa/biopsia asistida por vacío, BAG/BAV) guiadas por imagen para confirmación histológica, y se complementará con el diagnóstico clínico.

El diagnóstico histológico de las muestras de biopsia obtenidas establecerá la naturaleza benigna, premaligna o maligna de la lesión. Asimismo, deberán estudiarse factores pronósticos y predictivos indispensables, tales como los receptores hormonales, el índice de proliferación (Ki-67) y si existe o no amplificación del oncogén *HER2-neu*, mediante técnicas inmunohistoquímicas o de hibridación *in situ*.

Los especímenes quirúrgicos, tanto de mama como de ganglios axilares, se estudiarán igualmente de manera sistemática para proporcionar los datos necesarios para la estadificación mediante el sistema *tumor, node and metastasis* (TNM), que tendrá implicación terapéutica y pronóstica de la enfermedad.

Por último, la amplitud del estudio de extensión a distancia va a depender de la presentación del tumor a nivel local en el momento del diagnóstico. Analítica básica en todos los casos, pruebas de imagen convencionales y/o PET-TC con ¹⁸F-FDG en estadios más avanzados. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) sigue siendo el método de elección para la extensión ganglionar cuando la axila es clínica y ecográfica negativa.

Por tanto en el sistema de estadificación de un cáncer de mama de nuevo diagnóstico se debe incluir el TNM y los biomarcadores histológicos previamente descritos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Sofía Aragón Sánchez, María Luisa Arroyo Vozmediano y Beatriz García Chapinal

Unidad de Mama. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

La estadificación clínica del cáncer de mama realizada mediante la inspección y la exploración de la mama y las cadenas ganglionares regionales (axilares, supraclaviculares y cervicales) tiene como objetivo determinar las características del tumor y su extensión locorregional, teniendo también en cuenta el contexto individual de cada paciente, para determinar el manejo inicial más indicado y la necesidad de otros procedimientos específicos o contraindicaciones de algunos tratamientos.

Por tanto, la valoración clínica de cada paciente debe incluir anamnesis, exploración física e interrogatorio dirigido a detectar síntomas de alarma.

ANAMNESIS

Se incluirán los siguientes datos:

- *Motivo de la consulta*: momento de aparición de síntomas y signos, unilateralidad o bilateralidad, si ha tenido cambios en el tiempo y si se ha objetivado variación según el momento del ciclo menstrual.
- *Antecedentes familiares (AF)*: haciendo hincapié en aquellos que puedan tener relación con factores genéticos predisponentes a padecer cáncer de mama y otros tumores primarios relacionados, que se tratan en el capítulo 4 (Cáncer de mama hereditario). Debemos anotar el tipo de cáncer, el grado de parentesco y la edad al diagnóstico.
- *Antecedentes personales y morbilidades de la paciente que puedan condicionar la contraindicación de tratamientos adyuvantes sistémicos o radioterapia*: enfermedades de la piel, pulmonares, cardíacas, enfermedades que hayan requerido la administración de radioterapia torácica previa, biopsias previas de mama, plastias mamarias, estatus hormonal, hábito tabáquico y enólico, sobrepeso/obesidad, actividad física, medicación habitual actualizada, así como ingesta de productos de herbolario.
- *Historia ginecológico-obstétrica*: valoración del deseo genésico con la finalidad de ofrecer preservación de la fertilidad y recoger factores epidemiológicos de riesgo: edad de la menarquia y la menopausia, paridad, edad del primer hijo, duración de la lactancia y tiempo de uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva (1).
- *Interrogatorio dirigido* para la detección de síntomas de enfermedad diseminada: dolor óseo persistente que se incrementa con la movilización y no cede con el reposo, tos persistente, disnea, astenia, anorexia o pérdida inexplicable de peso y cefalea persistente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Consta de dos partes: palpación e inspección. Es aconsejable dividir la mama en cuatro cuadrantes o bien emplear la terminología horaria para ser específicos en la localización de las posibles lesiones que identifiquemos y no olvidar hacer constar la lateralidad.

Inspección

Se debe realizar en primer lugar con la paciente sentada o en bipedestación con los brazos en aducción y posteriormente elevados en abducción y “en jarras”, contrayendo el pectoral. En esta inspección

se debe constatar la simetría, el tamaño, el estado de la piel y la del complejo areola pezón. Es importante identificar la coloración y características de la piel como edema (piel de naranja), eritema, engrosamiento, retracciones, alteraciones del contorno, ulceraciones, inversiones, lesiones eccematosas del pezón y nódulos satélites alejados del tumor primario (Figuras 1 y 2).

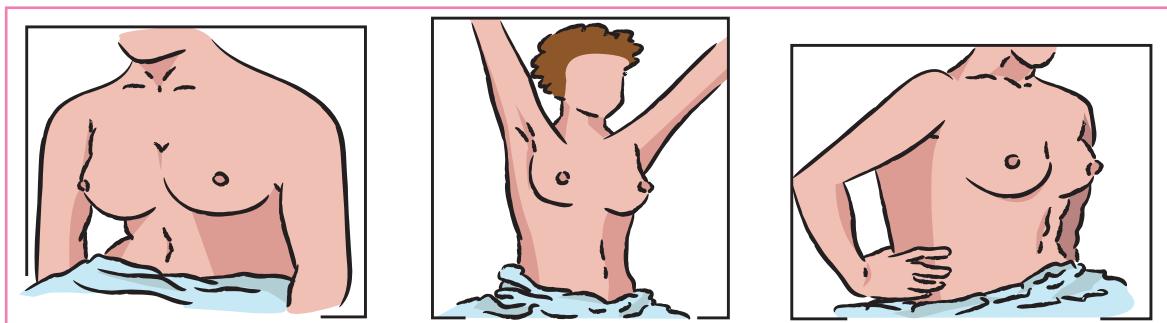


Figura 1. Inspección mamaria.

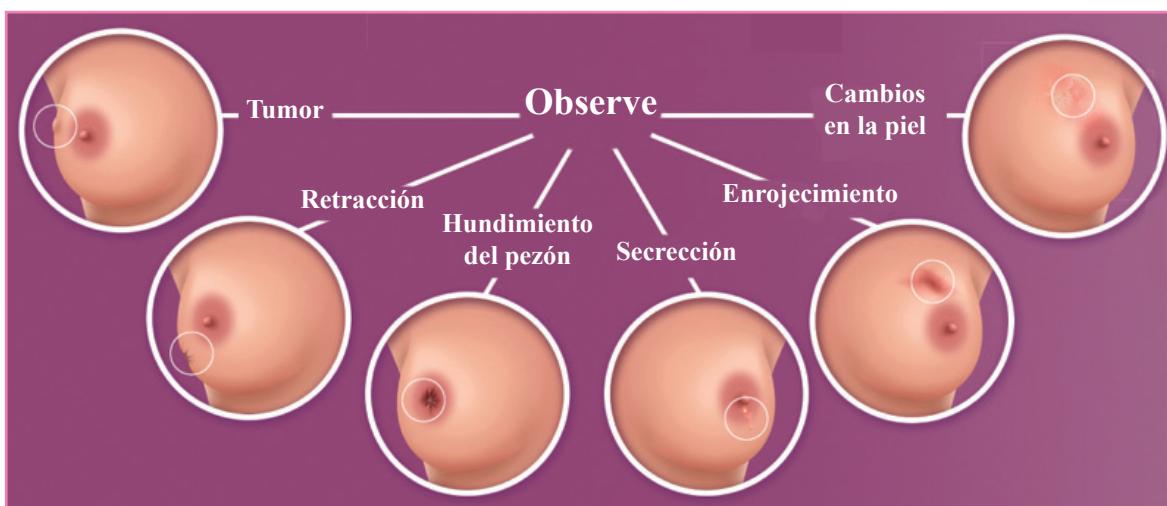


Figura 2. Inspección mamaria.

Exploración

Debe incluir una exploración física general, glándula mamaria y cadenas ganglionares regionales.

La exploración de las cadenas ganglionares regionales debe hacerse antes de tumbar a la paciente, realizando palpación de las zonas: cervicales, supraclaviculares y axilares retropectoral, sobre la parrilla costal y sobre el músculo dorsal ancho (Figura 3).

Posteriormente, con la paciente tumbada y con los brazos elevados, procederemos a palpar las mamas de la paciente con el pulpejo de los dedos comprimiendo la mama hacia la pared torácica, de forma más suave y, a continuación, más firme para detectar nódulos o tumoraciones sospechosas. Si las hubiera, se hará constar su localización, tamaño, movilidad, consistencia, forma, adhesión a piel y planos profundos.

Por último, debemos hacer especial hincapié en la exploración del complejo areola-pezón, teniendo en cuenta si existe secreción uniorificial o pluriorificial, unilateral o bilateral, la coloración de la secreción y si esta es espontánea o inducida.

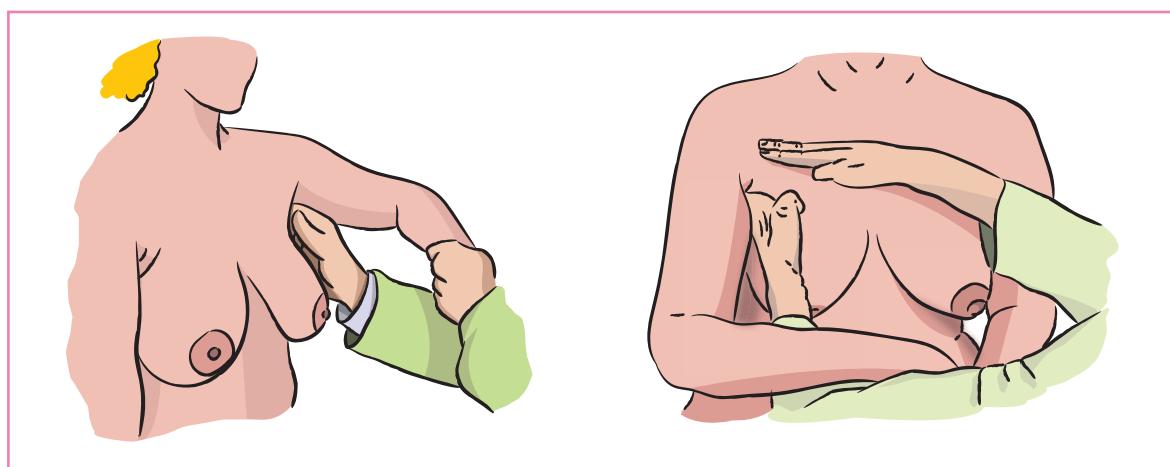


Figura 3. Exploración ganglionar.

La exploración física e inspección mamaria conducen a una estadificación clínica actualizada en la octava edición del *AJCC Cancer Staging Manual* por la que nos debemos regir en el momento actual (Tabla I) (2,3). Por ello, es importante conocer los criterios que definen la clasificación TNM para determinar correctamente la estadificación clínica.

– Tabla I –
Estadificación del cáncer de mama

The Eight edition TNM AJCC Cancer Staging Manual		
T	TMIC	Tumor de 1 mm o menos
	T1	T1a > 1 mm-5 mm
	T1b	> 5 mm-10 mm
	T1c	> 10 mm-20 mm
	T2	> 20 mm-50 mm
	T3	> 50 mm
	T4	T4a Extensión a pared torácica (NO incluye infiltración del músculo pectoral) T4b Incluye nódulos satélites ipsilaterales, ulceración y edema de piel que no cumpla criterios de carcinoma inflamatorio T4c Ambos T4a y T4b T4d Carcinoma inflamatorio
	La retracción del pezón u otros cambios en la piel o descritos previamente no cambian la clasificación T	
	N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales en niveles I y II de Berg
N	N2	N2a Metástasis fijas en ganglios ipsilaterales en niveles I y II de Berg N2b Metástasis únicamente en mamaria interna ipsilateral
	N3	N3a Metástasis infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de niveles I y II de Berg N3b Metástasis ganglionares en mamaria interna y región axilar ipsilateral N3c Metástasis supraclaviculares ipsilaterales

DATOS PARA RECORDAR (Figura 4)

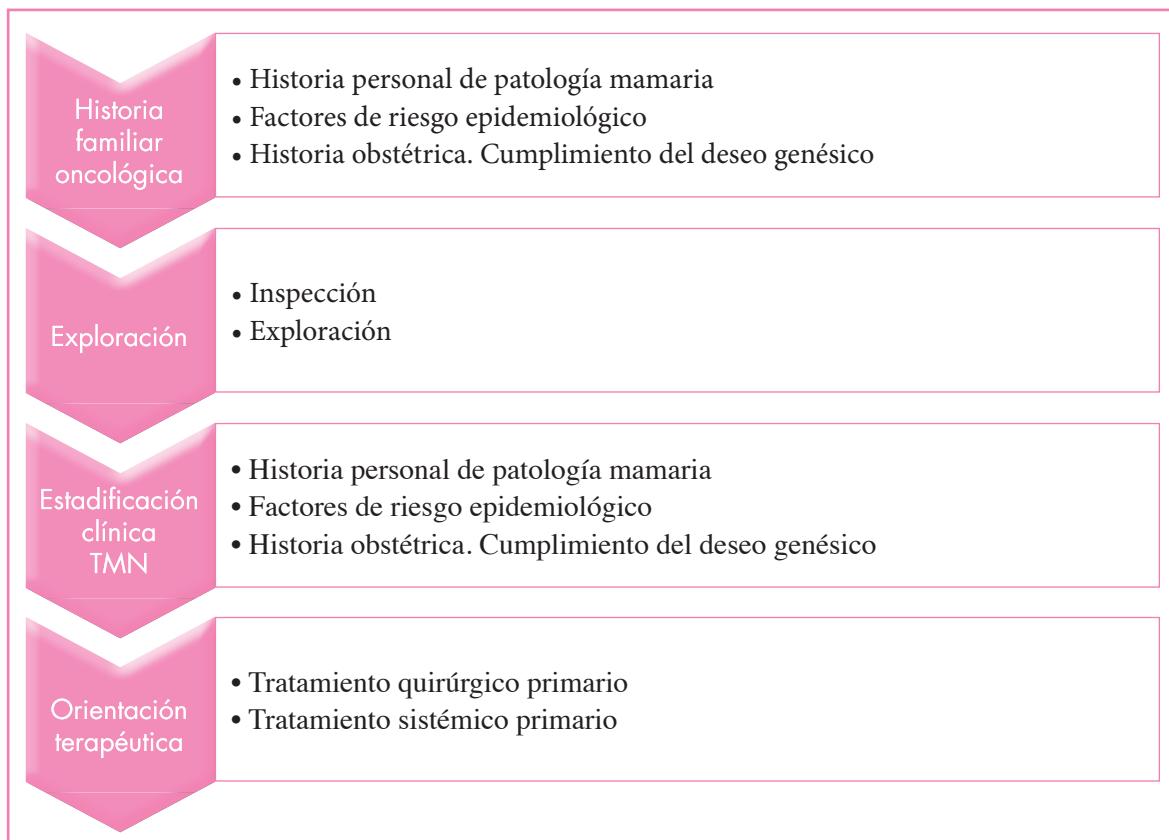


Figura 4. Diagnóstico clínico del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de Práctica Clínica en Senología. SESPM; 2015. Disponible en: <http://new.sespm.es/archivos/MANUAL-SESPM-2015.pdf>
2. Harold J Burstein, MD, PhD. The Eighth edition TNM (Tumor, Node, Metastasis) staging classification for breast cancer. UpToDate, updated: Apr 17, 2019.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Compton CC, Gershenson JE, Brookland RK, et al, editors. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 8th edition, 3rd printing. Chicago: Springer; 2018.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Sara Jiménez Arranz

Sección de Mama. Servicio de Radiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Para el adecuado manejo diagnóstico de una lesión sospechosa es necesaria la integración de los datos de la exploración física (EF) con los aportados por las técnicas de imagen.

El estudio diagnóstico se iniciará por mamografía o ecografía mamaria, dependiendo de la edad de la paciente y de los AF (1-4) (Tabla II).

– Tabla II –
Prueba de imagen inicial ante paciente sintomático (evidencia baja/recomendación fuerte: 1C)

Paciente ≥ 35 años ($o > 30$ con AF)	Iniciar estudio con mamografía. En función de los hallazgos y de la clínica, añadir ecografía (1)
Paciente < 35 años ($o < 30$ con AF), embarazadas o durante la lactancia	Iniciar estudio con ecografía. Si patología sospechosa de malignidad, valorar añadir mamografía

*AF: antecedentes familiares.
Nota: Si existen lesiones sospechosas, se realizará biopsia para confirmación histológica y en caso de confirmar malignidad se debe completar el estudio siempre con ecografía axilar.*

Mamografía bilateral

Es la principal prueba de imagen para el diagnóstico de las lesiones mamarias y está recomendada en mujeres sintomáticas (mamografía diagnóstica):

- Mayores de 30-35 años, con hallazgos no aclarados con la EF.
- Menores de 30-35 años, con hallazgos no aclarados con la EF ni con la ecografía mamaria.
- Mujeres con enfermedad metastásica, sin tumor primario conocido y con sospecha de tumor mamario, sea cual fuere su edad.

Ecografía de mama

Es un método diagnóstico complementario a la exploración clínica o mamográfica, pero que no sustituye a la mamografía en el cribado de cáncer de mama.

Está indicada en:

- Evaluación de hallazgos patológicos en EF en mujeres < 35 años.
- Evaluación de hallazgos patológicos en EF en mujeres embarazadas y durante la lactancia como primer examen.
- Evaluación de hallazgos patológicos en la EF en presencia de mamografía normal o no concluyente (mamas densas sintomáticas).
- Caracterización de lesiones identificadas por mamografía.

- Clasificación de las lesiones sólidas según su probabilidad de malignidad.
- Como guía en intervencionismo de mama.
- Nódulos axilares.

El estudio inicial tanto mamográfico como ecográfico debe permitir elaborar un informe, describir una lesión (morfología y tamaño), localizarla con exactitud, valorar el grado de sospecha, y si existe sospecha de multicentricidad, multifocalidad y/o bilateralidad y recomendar la actitud para confirmación diagnóstica.

La utilización del sistema BI-RADS® (Breast Imaging-Reporting and Data System) para el léxico y para la categorización de las lesiones permite estandarizar la terminología y posibilita la toma de decisiones de forma homogénea (5) (Tabla III).

**– Tabla III –
Sistema BI-RADS®**

Categoría de evaluación	Tipo de exploración según hallazgo	Probabilidad de cáncer	Actitud
BI-RADS® 0	Incompleta	Normal	Necesita estudios adicionales
BI-RADS® 1	Negativa		Exploraciones habituales
BI-RADS® 2	Hallazgo benigno		Exploraciones habituales
BI-RADS® 3	Hallazgo probablemente benigno	< 2 % probabilidad de cáncer	Asignar tras estudio radiológico completo. Seguimiento a corto plazo o biopsia. Mamografía cada 6-12 meses hasta 24 meses, y BAG si aumenta el grado de sospecha
BI-RADS® 4A	Hallazgo con baja sospecha de cáncer	> 2 % y < 10 % probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BI-RADS® 4B	Hallazgo con moderada sospecha de cáncer	> 10 % ≤ 50 % de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BI-RADS® 4C	Hallazgo con alta sospecha de cáncer	> 50 % y < 95 % de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BI-RADS® 5	Hallazgo altamente sugestivo de cáncer	> 95 % de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BI-RADS® 6	Biopsia conocida	Cáncer	Tratamiento adecuado

BAG: biopsia con aguja gruesa.

Están surgiendo nuevas técnicas para la detección y el diagnóstico como la tomosíntesis o mamografía tridimensional (3D) y la mamografía con contraste o mamografía espectral, que aumentan la precisión diagnóstica, especialmente en mamas densas.

Punción-biopsia percutánea guiada por imagen

Cuando se identifique una lesión sospechosa en las técnicas de imagen, se realizará comprobación anatomo-patológica mediante técnicas de punción o biopsia percutáneas, adecuando el sistema de biopsia y soporte de imagen al tipo de lesión (guiada por ecografía, por estereotaxia con mamografía digital o por esterotaxia con tomosíntesis, o por resonancia magnética). Habitualmente, si la lesión es visible con ecografía, la biopsia se suele realizar guiada por ecografía.

Existen dos tipos:

- Para el *diagnóstico citológico*: punción aspiración con aguja fina (PAAF) de calibre 21 a 28 G. Proporciona un diagnóstico rápido y eficiente de sospecha de malignidad.
- Para el *diagnóstico histológico*: biopsia con aguja gruesa de 18-16-14-12 G (BAG) o biopsia asistida por vacío con agujas 7 G-11 G (BAV).

Indicaciones de biopsia con aguja gruesa

- Nódulo o hallazgo ecográfico sospecho de malignidad con categoría BI-RADS® 4 o BI-RADS® 5.
- Nódulo con categoría BI-RADS® 3 si se asocian otros factores de riesgo, o si existe aumento o cambio de tamaño.
- Distorsión parenquimatosa o asimetrías nuevas o en crecimiento o con hallazgos asociados (preferible realizar BAV).
- Microcalcificaciones sospechosas (preferible realizar BAV).
- Adenopatías sospechosas.

Indicaciones de biopsia asistida por vacío

- Microcalcificaciones sospechosas.
- Distorsión arquitectural.
- Como complemento diagnóstico a BAG previas o como alternativa terapéutica a casos seleccionados de lesiones con biopsia previa con histología benigna pero de potencial maligno incierto (lesiones BI-RADS® 3) como hiperplasia ductal, atipia epitelio plano, lesiones papilares, y / o en los casos que una buena representatividad de la lesión con exclusión de malignidad pueda evitar la cirugía posterior.

Indicaciones de punción aspiración con aguja fina

- Adenopatías sospechosas de malignidad.
- Como alternativa a la biopsia en casos seleccionados. (Evidencia moderada/recomendación fuerte: 1B).

ESTADIFICACIÓN LOCORREGIONAL

Tras la confirmación histológica del cáncer de mama está indicado un estudio de extensión a nivel local que se realizará siempre con ecografía axilar y se valorará complementar con resonancia magnética (RM):

- La *ecografía axilar bilateral* está indicada siempre para valorar el estado axilar. Se debe realizar muestreo con PAAF/BAG si existen ganglios de sospecha: engrosamiento focal con desplaza-

miento de hilio graso (UN4) y la sustitución completa de hilio graso (UN5) según los criterios descritos por Amonkar (6).

- *Resonancia magnética.* La RM dinámica con contraste intravenoso (CIV) es la prueba con mayor sensibilidad para detectar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad, y para definir con mayor exactitud el tamaño tumoral y su localización en la mama (distancia a la piel, al complejo areola-pezón [CAP] y al músculo pectoral), pero no hay evidencias suficientes que apoyen su uso sistemático en el estudio de extensión local de todos los pacientes con carcinoma infiltrante de mama (1,4,7-11).

Aun así, existen unas indicaciones de RM aceptadas para el estudio de extensión:

- Valoración de respuesta a tratamiento sistémico primario (1A).
- Carcinoma de mama heredo-familiar y/o en pacientes *BRCA* positivas (2A).
- Carcinoma lobulillar invasivo (2A).
- Casos discrepantes de tamaño (entre la mamografía, la ecografía y la EF) que puedan tener impacto en la decisión terapéutica (2B) (9).
- Pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama (2C) (9).
- Metástasis axilares de carcinoma oculto de mama.

Otras utilidades de la RM como estudio de extensión son las siguientes (2C):

- Carcinoma en mamas densas.
- Carcinoma *in situ* extenso con posibilidad de realizar cirugía conservadora.
- Enfermedad de Paget sin tumor visible en mamografía/ecografía.
- Carcinoma de mama en portadoras de prótesis mamaria.
- Carcinomas multifocales, multicéntricos o bilaterales diagnosticados con las técnicas de imagen convencionales.

Todos los hallazgos adicionales sospechosos detectados por RM deben correlacionarse con las técnicas por imagen convencionales (mamografía y ecografía pos-RM o *second-look*) y ser confirmados histológicamente. Si no existe correlación, deberá realizarse biopsia asistida por vacío (BAV) y marcaje guiado por RM (1B) (9).

Otro punto muy importante es valorar la correlación radiopatológica entre el resultado histológico de una biopsia (BAG o BAV) guiada por imagen y la lesión radiológica.

- Si se encuentra lesión palpable y sospechosa, hay que garantizar la completa correlación clínico-radiológica (correlación del hallazgo de imagen previamente marcado con la lesión palpable).
- Si existe lesión palpable y las pruebas de imagen son negativas, la actitud a seguir viene determinada por la sospecha y los datos clínicos.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- Ante la sospecha de cáncer de mama, se realizará como primera prueba de imagen mamografía en pacientes > 35 años (> 30 con AF) y ecografía en < 30 años.
- Todo hallazgo radiológico sospechoso hay que confirmarlo con estudio histológico (BAV o BAG).
- Si se confirma carcinoma de mama, se debe realizar siempre ecografía axilar para valorar el estado axilar y valorar completar estudio locorregional con RM (véase apartado de RM).

BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguía SEGO. Cáncer infiltrante de mama 2017. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Madrid: SEGO; 2017.
2. NCCN Guideline Version 1.2019. Invasive Breast Cancer. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/breast-invasive/>
3. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21:31-45.
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019; June.
5. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
6. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? Breast. 2013;22(6):1114-8.
7. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. Ann Surg. 2013;257(2):249-55.
8. Plana N, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol. 2012;22(1):26-38.
9. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010;46(8):1296-316.
10. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guidelines for breast cancer screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57:75-89.
11. Sardanelli F, Boetes C, Borish B, Borisch B, Decker T, Federico M, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010;46:1296-316.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Rosario Vázquez Carnero

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El diagnóstico anatomo patológico de las lesiones mamarias se basa en el estudio citológico e histológico (Tabla IV).

- Tabla IV -
Técnicas para el diagnóstico inicial de lesiones mamarias

PAAF	<p>Técnica rápida, económica y bien tolerada Es importante la correlación con los datos clínico-radiológicos S = 91 %, E = 97 %</p> <p>No permite distinguir tumor <i>in situ</i> de tumor infiltrante Puede dar información inicial sobre el grado nuclear y, por tanto, sobre el grado tumoral Si es necesario, permite estudiar algunos biomarcadores</p>
Citología exfoliativa de secreción mamaria	<p>Técnica rápida y barata Estudia las células exfoliadas a la secreción mamaria en pacientes con telorreya Poco sensible y específica</p>
Biopsia con aguja (BAG/BAV)	<p>Buena rentabilidad diagnóstica Permite diferenciar tumor <i>in situ</i>/infiltrante Determina grado y tipo histológico Deberá realizarse estudio inmunohistoquímico para marcadores pronósticos y predictivos</p>
Biopsia incisional	<p>En tumores localmente avanzados y en cutánides Cuando se requiere mayor cantidad de tejido</p>

E: especificidad; S: sensibilidad.

Es fundamental la correlación de los hallazgos citológicos e histológicos con los datos clínico-radiológicos, para valorar la representatividad del material y asegurar un correcto diagnóstico. De forma análoga a la clasificación BI-RADS®, se puede utilizar dicha metodología para la estratificación de las lesiones mamarias en función de los hallazgos citohistológicos (Tabla V).

Con el objetivo de establecer una correlación radiopatólogica, se deberán considerar las categorías diagnósticas (Tabla V) según el grado de sospecha clínico y radiológico BI-RADS®. Para ello se propone el siguiente algoritmo (Figura 5).

– Tabla V –
Categorías diagnósticas

	BAG		PAAF
Categoría	Core biopsia/histología	Categoría	Citología
B1	No satisfactoria/tejido mamario normal	C1	Insuficiencia para diagnóstico
B2	Benigno	C2	Células epiteliales benignas
B3	Benigno pero potencial maligno incierto*	C3	Atipia probablemente benigna (se recomienda estudio histológico, baja probabilidad de proceso maligno)
B4	Sospechoso de malignidad (probablemente maligno, pero lesión poco representada o con problemas técnicos que dificultan interpretación)	C4	Sospechoso de malignidad (se recomienda biopsia independientemente del estudio radiológico)
B5	Maligno	C5	Maligno VPP 99 %

*Lesiones B3: externo o seguimiento si buena correlación historiográfica.
VPP: valor predictivo positivo.

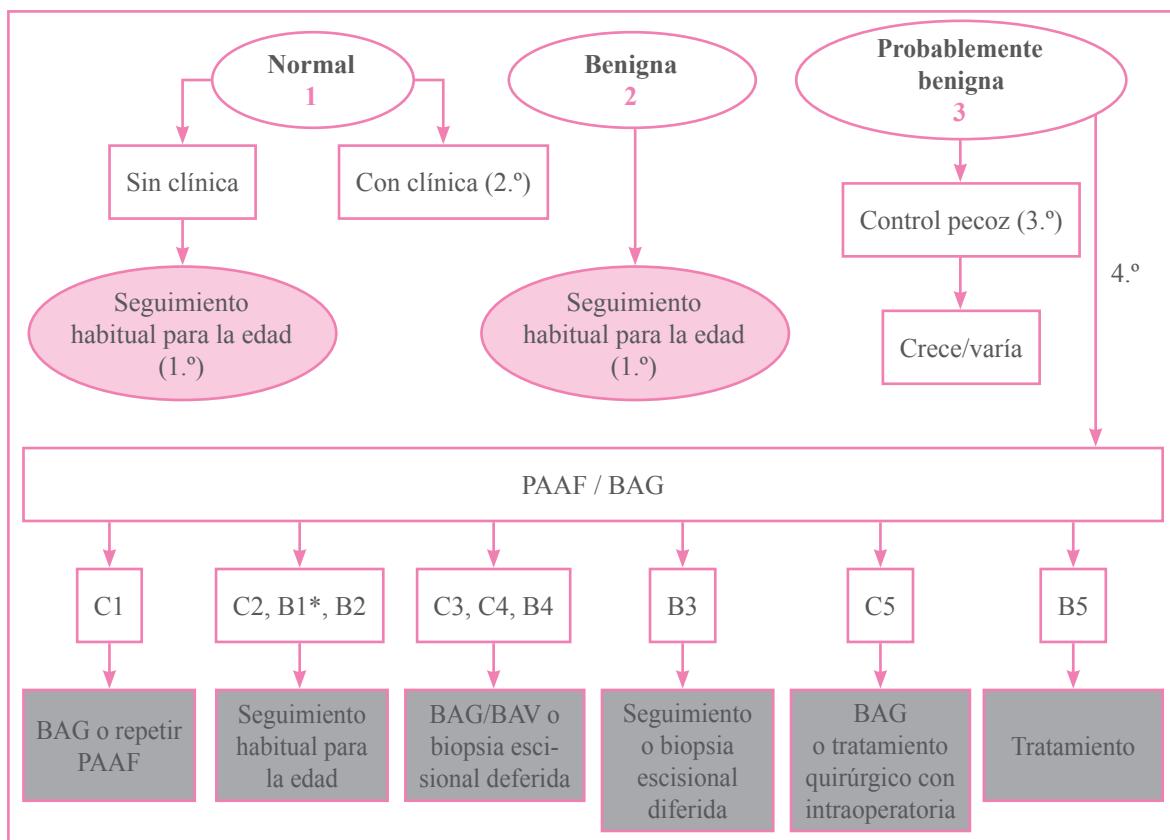
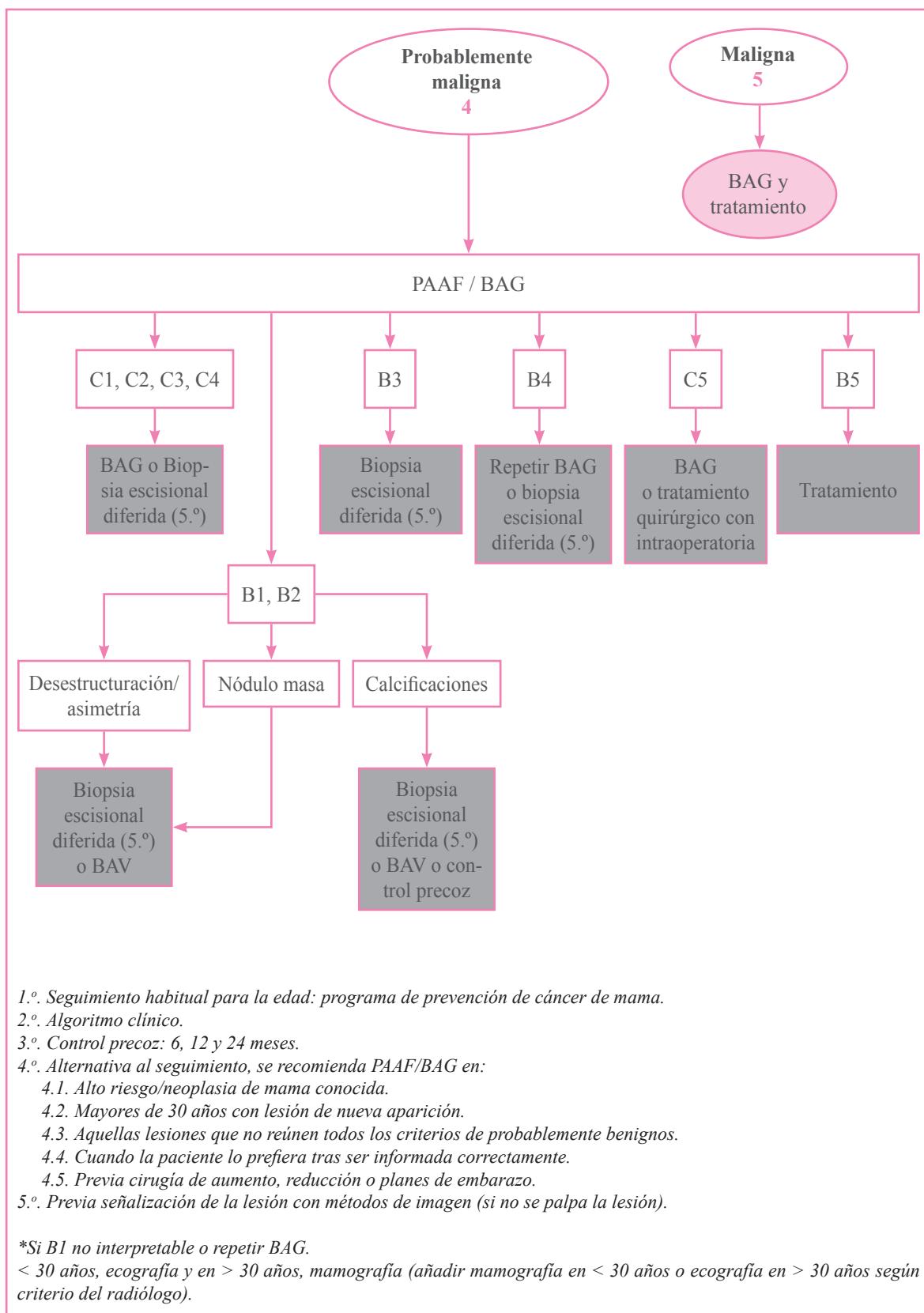


Figura 5. Algoritmo de correlación radiopatológica.

(Continúa en la página siguiente)

**Figura 5.** Algoritmo de correlación radiopatológica (Continuación).

Más del 95 % de los tumores malignos de la mama son adenocarcinomas. Estos pueden dividirse, en una primera clasificación, en carcinomas *in situ* o en carcinomas infiltrantes, según si están contenidos por la membrana basal o si penetran en el estroma a través de esta. A pesar de la evidencia de que todos los adenocarcinomas mamarios se originan de la *unidad terminal ducto-lobulillar*, persisten los términos de carcinoma ductal y lobulillar.

Además del diagnóstico del tipo y grado histológico, el estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas es fundamental para determinar si el borde quirúrgico es adecuado (bastará con que no haya contacto de células tumorales con el borde tintado) (2) y para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante (se considera respuesta patológica completa la ausencia de carcinoma infiltrante o intravascular, permitiéndose la presencia de tumor *in situ* residual).

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

Cáncer lobulillar *in situ*

Más de la mitad de los ácinos de una unidad lobulillar están expandidos por una proliferación de células monomorfas, discohesivas, con escasa atipia. No suele asociar microcalcificaciones. Esta entidad corresponde a un factor de riesgo y a un precursor no obligado para el desarrollo de carcinoma invasivo, ductal o lobulillar, en ambas mamas.

Cáncer ductal *in situ* (intraductal)

Proliferación neoplásica confinada al sistema ductal-lobulillar que no rompe la membrana basal, con frecuentes microcalcificaciones asociadas. Según el grado de atipia citológica, estas lesiones se clasificarán en grado bajo, medio o alto. El patrón arquitectural puede ser sólido, cribiforme, micropapilar o plano. Las lesiones de alto grado suelen mostrar necrosis de tipo comedónico. El riesgo de recurrencia puede estimarse mediante algoritmos como el *índice de Van Nuys modificado*, que evalúa el grado y el tamaño tumoral, la distancia al borde de resección y la edad de la paciente.

Cáncer microinvasivo

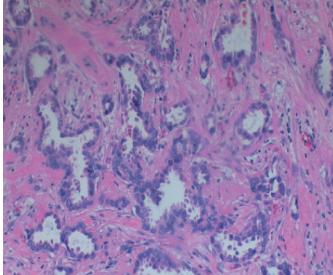
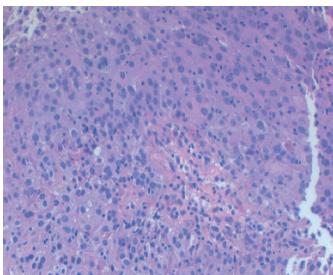
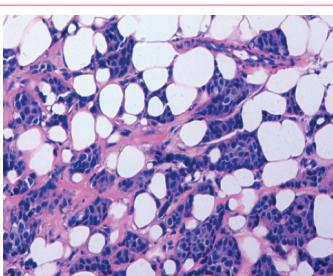
Uno o más focos tumorales microscópicos claramente separados que invaden el estroma, de 1 mm o menos en dimensión mayor, generalmente en el contexto de un carcinoma intraductal de alto grado.

Cáncer infiltrante

En la clasificación de la OMS del año 2012 (1), y en espera de una nueva edición, el *cáncer ductal infiltrante* se engloba en la categoría *cáncer infiltrante de tipo no especificado (no special type, NST)*, un cajón de sastre heterogéneo en el que se incluyen tumores que no cumplen criterios concretos para incorporarlos en otra categoría y que probablemente necesite mayor subclasiificación. Independientemente del tipo histológico, todos los carcinomas invasivos de mama deberán ser clasificados en función de tres parámetros: formación tubular/glandular, pleomorfismo nuclear y contejo mitótico. La valoración semicuantitativa de Elston y Ellis (1991, *grados de Nottingham*) ha demostrado ser un potente factor pronóstico (Tabla VI).

Se reseñan a continuación algunas de las variantes más representativas.

- Tabla VI -
Grado histológico según el modelo de Elston-Ellis (grado de Nottingham)

Puntuación	Formación tubular	Pleomorfismo nuclear	Mitosis/10 CGA	Score	
1 Bajo grado	> 75 %	Células uniformes en tamaño y forma	Dependiendo del tamaño del campo de gran aumento del microscopio (CGA)	3, 4, 5	
2 Grado intermedio	10-75 %	Moderada variación en tamaño y forma. Mayor tamaño de lo normal, cromatina vesiculosa	Dependiendo del tamaño del CGA	6, 7	
3 Alto grado	< 10 %	Núcleos bizarros, vesiculosos, con nucléolo prominente. Gran variación en tamaño y forma	Dependiendo del tamaño del CGA	8, 9	

Carcinoma ductal infiltrante

Es la variante más frecuente. Se trata de una neoformación que crece formando túbulos en mayor o menor medida, con atipia citológica variable. Los túbulos están desprovistos de membrana basal y de la capa externa de células mioepiteliales. Dichas células poseen marcadores inmunoquímicos específicos (*calponina, p63, actina, S100, etc.*) y su ausencia apoya el diagnóstico de malignidad. Suele asociarse a carcinoma ductal *in situ*.

Carcinoma lobulillar infiltrante

Es la segunda variante histológica en frecuencia, y también la que más a menudo es bilateral y multicéntrica. Puede presentar un patrón de diseminación metastásica particular (hueso, meninges, ovario, tracto gastrointestinal, serosas, etc.). Histológicamente se caracteriza por una proliferación de células pequeñas, con escasa atipia, que crecen con marcada discohesividad. Esta viene dada por la pérdida de moléculas de adhesión intercelular como la *E-cadherina*, cuya negatividad inmunohistoquímica se observa hasta en el 85 % de los carcinomas lobulillares.

Carcinoma tubular

Formado por túbulos angulados, con secreción apical y estroma fibroelastótico. Este patrón deberá representar al menos el 90 % del tumor. Las microcalcificaciones son frecuentes. En esta variante es especialmente importante el diagnóstico diferencial con lesiones benignas (como la cicatriz radial) mediante la negatividad de marcadores mioepiteliales. Es una variante de excelente pronóstico, por lo que hay que aplicar criterios diagnósticos estrictos.

Carcinoma mucinoso

Se observan lagos de mucina extracelular en los que flotan nidos tumorales, constituidos por células con atipia leve-moderada. Es frecuente la expresión de marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina o enolasa neuronal-específica).

Carcinoma con rasgos medulares

Engloba el *carcinoma medular*, el *carcinoma medular atípico* y el *carcinoma infiltrante NST con rasgos medulares*. Las características comunes de este grupo son el borde tumoral circunscrito, patrón sincitial, alto grado nuclear y abundante infiltrado linfocitario acompañante. Es necesario ser estricto con los criterios diagnósticos, ya que el carcinoma medular clásico se asocia a un pronóstico favorable.

ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Es mandatorio para el diagnóstico del cáncer de mama. Deberá realizarse de forma estandarizada (3); los factores preanalíticos, como el tiempo de fijación en formol, son importantes. En este estudio se incluirá:

- *Receptores hormonales: estrógenos (ER) y progesterona (PR)*. Se valoran habitualmente de manera semicuantitativa, con métodos como el *score Allred*, que tiene en cuenta tanto el porcentaje de núcleos teñidos como la intensidad de la tinción. Serán considerados receptores hormonales negativos aquellos tumores con expresión inferior al 1 %.
- *Oncogén HER2/neu*. 15-20 % de los cánceres de mama presentan amplificación de este gen, la cual se correlaciona con sobreexpresión de la proteína. Esta se puede valorar mediante inmunohistoquímica y se estratifica en 3 categorías (negativo: *HER2* 0 o 1+; equívoco: *HER2* 2+, o positivo: *HER2* 3+). El patrón de tinción, a diferencia de los receptores hormonales, deberá ser membranoso y continuo. Los casos *borderline* (2+) tendrán que ser retestados mediante técnicas de hibridación *in situ* como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), cromogénica (CISH) o con sales de plata (SISH). La FISH se considera amplificada cuando la ratio *HER2*/centrómero 17 es superior a 2, y cuando hay más de 4 copias de gen *HER2*/célula.
- Índice de proliferación (*Ki-67*). Se valora el porcentaje de núcleos positivos (a ser posible, mediante métodos cuantitativos de análisis de imagen). El punto de corte que separa tumores de alta y baja proliferación es del 20 % según el consenso de St. Gallen de 2015 (4).

El estudio inmunohistoquímico, además de proporcionar valiosa información pronóstica y predictiva, es un buen subrogado de la clasificación molecular del cáncer de mama, establecida por Perou en el año 2000 (5) (Tabla VII).

- Tabla VII -
Subtipo inmunohistoquímico de la clasificación molecular del cáncer de mama

Subtipo molecular	Inmunohistoquímica
Luminal A 40 %	RE+ y/o RP+ <i>HER2/neu-</i> Ki-67 < 20 %
Luminal B 20 %	RE+ y/o RP+ o RP- (más frecuente) <i>HER2/neu+</i> en el 25 % y negativo en el 75 % Ki-67 > 20 %
Rico en <i>HER2</i> 10-15 %	RE-, RP- <i>HER2/neu+</i>
Triple negativo 15-20 %	RE-, RP- <i>HER2/neu-</i> 85 % fenotipo <i>basal-like</i> (CK5/6, CK14, EGFR)

BIBLIOGRAFÍA

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO classification of tumors of the breast. 4th edition. Lyon: IARC; 2012.
2. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;10;32(14):1507-15.
3. College of American Pathologist. Cancer protocol templates: breast biomarker reporting v1.2.0.1. Available from: <http://www.cap.org>
4. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;17;406(6797):747-52.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

María José Tabuena Mateo

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La extensión del cáncer de mama al diagnóstico así como en la recidiva es el factor pronóstico más importante para pacientes con cáncer de mama y que determinará junto con el subtipo molecular del tumor un tratamiento individualizado.

RECOMENDACIONES

En todos los casos de nuevo diagnóstico de cáncer de mama está indicado hacer una analítica básica (hemograma y bioquímica que incluya función renal, hepática, calcio y fosfatasa alcalina).

La presencia de enfermedad metastásica asintomática es infrecuente en el cáncer de mama precoz. Por ello, no todas las pacientes se benefician de una estadificación radiológica sistémica. No estaría indicado en pacientes con estadios I y IIA en general.

El estudio de extensión con TC torácica, prueba de imagen abdominal (con ecografía, TC o RMN) y gammagrafía ósea, debe ser considerado en pacientes con (1,2):

1. Afectación axilar.
2. Tumores por encima de 5 cm.
3. Tumores con biología agresiva.
4. Recidiva de un tumor previo.
5. Síntomas, signos o valores analíticos que sugieran la presencia de metástasis.

La ¹⁸F-FDG PET-TC puede reemplazar al resto de técnicas convencionales en pacientes de alto riesgo (cáncer de mama localmente avanzado y cáncer inflamatorio), cuando los hallazgos son equívocos/no concluyentes con las técnicas convencionales (3,4) (por ejemplo, para diferenciación entre tumor residual y cambios posquirúrgicos, pos-QT o RT) o cuando se sospecha una recidiva.

La actividad metabólica y por tanto el grado de captación de ¹⁸F-FDG varía según las características del tumor (5-8):

- Cáncer inflamatorio > triple negativo > tumores HER2+ > CDI > CLI > CDIS/CLIS.
- Grado 3 > grado 2 > grado 1.
- Mayor índice de proliferación (expresión de Ki-67 medido con IHQ).
- Receptores hormonales (-) > receptores hormonales (+).

Además, en pacientes con síntomas neurológicos o de compresión medular está indicado realizar una prueba de imagen cerebral o de columna vertebral, preferiblemente RMN (1-3).

En casos de recidiva, tanto locorregional como a distancia, se recomienda realizar una biopsia confirmatoria y para repetir el fenotipo inmunohistoquímico.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- En estadios precoces de cáncer de mama (estadios I y IIA) no está indicado el estudio de extensión radiológico.
- En pacientes con afectación axilar, tumores mayores de 5 cm, tumores agresivos o con sospecha de enfermedad a distancia, se puede realizar una TC torácica, prueba de imagen abdominal y gammagrafía ósea, o bien un PET-TC.
- Es muy recomendable la confirmación histológica de una lesión metastásica, especialmente cuando se diagnostica por primera vez (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguía SEGO. Cáncer infiltrante de mama 2017. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Madrid: SEGO; 2017.
2. NCCN Guideline Version 1.2019. Invasive Breast Cancer. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/breast-invasive/>
3. Chacón López-Muniz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21:31-45.
4. Groheux D, Cochet A, Humbert O, Alberini JL, Hindié E, Mankoff D. 18F-FDG PET /CT for staging and restaging of breast cancer. J Nucl Med. 2016;57(Suppl 1):17s-26s.
5. Groheux D, Esplé M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. Radiology. 2013;266:388-405.
6. Vercher-Conejero J, Pelegrí-Martínez L, López-Aznar D, Córzar Santiago M. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. Diagnostics. 2015;5:61-83.
7. Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, et al. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2011;37:187-98.
8. García Vicente AM, Soriano Castrejón A, Amo-Salas M, López Fidalgo JF, Muñoz Sánchez MM, Álvarez Cabellos R, et al. Glycolytic activity in breast cancer using 18F-FDG PET/CT as prognostic predictor: A molecular phenotype approach. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35(3):152-8.

L C A P Í T U L O

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

EVALUACIÓN DEL RIESGO

Laura Lema Roso

Unidad de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos/Unidad de Cáncer Familiar. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

El cáncer de mama es el tumor femenino más frecuente en la población: se estima un 12 % de riesgo de desarrollo a lo largo de la vida. Existen factores que pueden incrementar este riesgo; en este apartado nos centraremos en la predisposición hereditaria a padecer cáncer de mama.

Alrededor del 10-15 % de los casos de cáncer de mama presentan agregación familiar, en la que se comparten factores de riesgo ambientales y/o genéticos, y entre un 5-10 % de los diagnósticos tienen su origen en variantes patogénicas heredadas de genes de susceptibilidad a cáncer de mama. De estos últimos, algo más de un 20 % presentan mutaciones patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, genes de alta penetrancia que definen el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (1). Conocemos otros genes involucrados en incrementar este riesgo, como se expondrá en el siguiente punto de este capítulo.

Hay una serie de criterios que pueden alertar sobre una probable predisposición hereditaria a tener cáncer de mama y es motivo de derivación de estas personas a una unidad especializada en cáncer familiar (Tabla I) (2). En estas unidades se evalúa el riesgo de padecer un tipo de tumor tanto en el individuo como en sus familiares, se explican las bases genéticas de esta predisposición en concreto y se asesora sobre estrategias de diagnóstico molecular. Además, se indican opciones para reducción de riesgo, seguimiento adecuado por especialistas y soporte psicológico.

Ser evaluado en esta consulta implica la recopilación de información clínica de la persona remitida si tiene cáncer de mama y de sus familiares, al menos de tres generaciones, para poder elaborar el genograma.

– Tabla I –
Criterios de estudio en línea germinal

Individuales (independientes de la historia familiar)	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres con cánceres sincrónicos o metacrónicos de mama y ovario - Cáncer de mama ≤ 40 años - Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado ≤ 50 años) - Cáncer de mama triple negativo ≤ 60 años - Cáncer de ovario, primario peritoneal y trompa de Falopio epitelial de alto grado - Ancestro con mutaciones fundadoras - Mutación somática en <i>BRCA</i> detectada en cualquier subtipo tumoral con una frecuencia alélica > 30 % (si es conocida) - Cáncer de mama metastásico <i>HER2</i> negativo que se considere elegible para terapia con inhibidores del PARP
Dos o más casos en familiares de primer grado con alguna de estas siguientes combinaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama < 60 años - Cáncer de mama < 50 años + cáncer de próstata o páncreas < 60 años - Cáncer de mama masculino - Cáncer de mama y ovario - Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años
Tres o más casos en familiares directos con	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama (al menos un caso en premenopáusica) y/o cáncer de ovario y/o cáncer de páncreas y/o cáncer de próstata ≥ Gleason 7

Tras disponer del genograma, se procede a estimar el riesgo del individuo mediante herramientas bioinformáticas (BOADICEA, IBIS o BRCAPRO), que además nos indican la probabilidad de encontrar alteraciones moleculares en línea germinal que podrían justificar dicho riesgo.

De esta manera se clasifica al individuo evaluado en grupo de alto riesgo, moderado riesgo o riesgo poblacional (Tabla II) (3).

– Tabla II –
Grupos de riesgo de desarrollar cáncer de mama

Alto riesgo	Riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida > 20 % (mutaciones patogénicas en <i>BRCA1-2, PTEN, STK-11, CDH-1, PALB2, TP53</i> e individuos con alta carga familiar sin mutaciones pero con nivel de riesgo estimado por BOADICEA)
Riesgo intermedio	Riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida entre 15-20 % (individuos con moderada carga familiar y con este nivel de riesgo estimado por BOADICEA, algunos individuos portadores de mutaciones patogénicas en <i>CHEK2, ATM, NBN</i>)
Riesgo poblacional	Riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida < 15 %

Si una familia es tributaria de estudio genético se aconseja, siempre que sea posible, su realización en el probando idóneo.

El probando idóneo es aquella persona que ha desarrollado el cáncer de mama a edad más precoz, o con alguna característica especial, y por tanto con más probabilidad pretest de ser portadora de alteración genética: bilateralidad, cáncer de mama y ovario, cáncer de mama en varón.

Este hecho es importante para poder confirmar si existe una alteración genética en los genes evaluados en la familia. No seleccionar adecuadamente a la persona a evaluar puede llevar a resultados no informativos, que no aportan datos para adecuar el seguimiento a la familia ni descarta que una mutación patogénica sea la causante de la predisposición hereditaria familiar.

No identificar mutaciones patogénicas en un individuo de alto riesgo no exime de un adecuado asesoramiento acorde con dicho riesgo. Lo que indica es que esos genes no son los causantes de la susceptibilidad al cáncer en ese caso.

Cada caso será evaluado de forma individual para facilitar las recomendaciones más adecuadas en cada momento y para cada individuo de la familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1084-98.
2. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019) [published online ahead of print, 2019 Dec 30]. Clin Transl Oncol. 2019; Dec 30. DOI: 10.1007/s12094-019-02262-0
3. Lastra-Aras E, Robles-Díaz L, Guillén-Ponce C, Alba E, Cruz J-J. SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2013;15(1):20-5.

PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICAS Y SÍNDROMES HEREDITARIOS

Ana Osorio Cabrero¹ y Miguel Urioste Azcorra²

¹Grupo de Genética Humana y ²Unidad Clínica de Cáncer Familiar. Programa de Genética del Cáncer Humano. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid

BRCA1, BRCA2, SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO Y OTROS SÍNDROMES

Se estima que entre un 10-15 % de los casos de cáncer de mama y ovario se pueden explicar dentro de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer. En aproximadamente un 30 % de estos casos se identifica una mutación patogénica en línea germinal, mayoritariamente en *BRCA1* y *BRCA2*, que son los genes principales de alto riesgo implicados en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) (1). El riesgo acumulado a lo largo de la vida para el desarrollo de cáncer de mama es del 72 % (95 % IC, 65-79 %) y 69 % (95 % IC, 61-77 %) para portadoras de mutaciones patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente, y para cáncer de ovario del 44 % (95 % IC, 36-53 %) y 17 % (95 % IC, 11-25 %), respectivamente (2). Cuatro genes más se asocian con riesgo para cáncer de mama (*TP53*, *CDH1*, *PTEN* y *STK11*), pero dentro de síndromes que incluyen otros signos clínicos y para los que existen criterios diagnósticos bien definidos (Li-Fraumeni, cáncer gástrico difuso hereditario, *PTEN*-tumores hamartomatatosos y Peutz-Jeghers, respectivamente). En cuanto al cáncer de ovario, se estima que mutaciones germinales en los genes implicados en el síndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2/EPCAM*, *MSH6* y *PMS2*) pueden explicar hasta un 1 % de los casos. Si bien para estos otros genes, los riesgos no están tan bien estimados como en el caso de *BRCA1/2*, la identificación de mutaciones en ellos cambia el manejo clínico de las pacientes y existen guías publicadas al respecto, como las del NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NCNN, <https://www.nccn.org/>).

Todos los genes mencionados se consideran de utilidad y validez clínica y está recomendada su inclusión en los paneles de diagnóstico genético junto con *BRCA1/2*.

GENES DE MODERADO-ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA U OVARIO

En los últimos años se han descrito una serie de genes identificados mediante estudios de caso-control cuyas mutaciones se asocian con un incremento moderado-alto (riesgo relativo entre 2 y 5) para el desarrollo de cáncer de mama u ovario. La mayoría de estos genes están implicados en la reparación del ADN, y son especialmente interesantes aquellos que participan en la ruta de la anemia de Fanconi (AF), como *PALB2*, *BRIPI* y *RAD51C*. A diferencia de los anteriores, la validez y utilidad clínica de estos genes no está tan clara en algunos casos y así como el gen *PALB2*, identificado en un primer momento como gen de moderado riesgo para cáncer de mama, se considera en la actualidad de alto riesgo similar al de *BRCA2* (3), hay otros genes incluidos normalmente en paneles, como *BARD1* o *NBN*, para los que existen discrepancias sobre su implicación en la enfermedad (4,5). Incluso para genes cuya asociación con riesgo moderado de cáncer está demostrada, tales como *ATM* y *CHEK2*, las estimaciones de riesgo varían entre distintos estudios (5,6), lo que lleva a que existan discrepancias entre países e incluso entre distintos centros del mismo país sobre la idoneidad de su inclusión en el diagnóstico (7).

RECOMENDACIONES PARA LA INCLUSIÓN DE GENES DE MODERADO-ALTO RIESGO EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Teniendo todo esto en cuenta, nuestro criterio para la inclusión de genes de moderado riesgo en el diagnóstico genético de CMOH se basa en tres criterios:

1. Que su asociación con cáncer de mama y/u ovario esté debidamente demostrada según la información disponible en la base de datos ClinGen (<https://clinicalgenome.org/>), primera base de datos reconocida por la FDA (Food and Drug Administration de EE. UU.) para el desarrollo de test de diagnóstico genético.
2. Que las mutaciones en estos genes se asocien con un riesgo relativo ≥ 2 siguiendo las recomendaciones del consorcio ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) (8); y
3. Que sean clínicamente accionables según las guías NCCN.

En la tabla III se resumen los genes que consideramos deben incluirse en el diagnóstico genético de CMOH, según los criterios expuestos en los dos primeros apartados.

La mayoría de estos genes confieren riesgo para desarrollar otros tumores que, en ocasiones, requiere la toma de decisiones clínicas de alto impacto para la paciente (por ejemplo, gastrectomía profiláctica en las mutaciones de *CDH1*). Con el propósito de garantizar a la paciente una información pormenorizada de los riesgos asociados a cada gen, debemos insistir en la importancia de ofrecer estos estudios en el seno del consejo genético.

– Tabla III –
Diagnóstico genético de cáncer de mama y ovario hereditario

Gen	Asociación con cáncer de mama ¹	Acciónable ²	Asociación con cáncer de ovario ¹	Acciónable ²
<i>ATM</i>	Definitiva	Sí	Limitada	No
<i>BRCA1</i>	Definitiva	Sí	Definitiva	Sí
<i>BRCA2</i>	Definitiva	Sí	Definitiva	Sí
<i>BRIP1</i>	Limitada	No	Definitiva	Sí
<i>CDH1</i>	Definitiva	Sí	No descrita	-
<i>CHEK2</i>	Definitiva	Sí	Controvertida	No
<i>MLH1, MSH2, SH6, PMS2, EPCAM</i>	Controvertida	No	Definitiva	Sí
<i>PALB2</i>	Definitiva	Sí	Moderada	No
<i>PTEN</i>	Definitiva	Sí	No descrita	-
<i>RAD51C</i>	Controvertida	No	Definitiva	Sí
<i>RAD51D</i>	Limitada	No	Definitiva	Sí
<i>STK11</i>	Definitiva	Sí	No descrita	-
<i>TP53</i>	Definitiva	Sí	Limitada	No

¹Genes cuyas mutaciones patogénicas se asocian con riesgo ≥ 2 con respecto al riesgo poblacional para el desarrollo de cáncer de mama y/u ovario según ClinGen.

²Existen medidas preventivas y/o profilácticas aplicables en caso de detectar una mutación patogénica según las guías NCCN.

Finalmente, debemos recalcar que el panorama es cambiante, sobre todo en lo que se refiere a los genes de moderado riesgo, ya que como se ha comentado anteriormente ni los riesgos, ni las guías de manejo están bien definidos en algunos casos y pueden describirse nuevas asociaciones a medida que se van analizando series más amplias. Por lo tanto, las recomendaciones pueden variar entre centros y a lo largo del tiempo, pero es importante que siempre estén basadas en publicaciones y guías actualizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1084-98.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;20;317(23):2402-16.
3. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014;7;371(6):497-506.
4. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med. 2015;4;372(23):2243-57.
5. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. JAMA Oncol. 2017;1;3(9):1190-6.
6. Decker B, Allen J, Luccarini C, Pooley KA, Shah M, Bolla MK. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. J Med Genet. 2017;54(11):732-41.
7. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguener O, Colas C, et al. The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. Bull Cancer. 2018;105(10):907-17.
8. Spurdle AB, Greville-Heygate S, Antoniou AC, Brown M, Burke L, de la Hoya M, et al. Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. J Med Genet. 2019;56(6):347-57.

PARTICULARIDADES DE SEGUIMIENTO, MANEJO QUIRÚRGICO Y TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Laura Lema Roso

Unidad de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos/Unidad de Cáncer Familiar. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Por ser las más frecuentes, centramos este capítulo en las mutaciones germinales *BRCA1/2*.

PARTICULARIDADES DEL SEGUIMIENTO

Las pacientes con cáncer de mama portadoras de mutación patogénica en genes de predisposición hereditaria a dicho cáncer requieren seguimiento clínico, radiológico y analítico ajustado a las cirugías oncológicas y profilácticas que se hayan realizado.

Si se conserva la mama, se ofrece exploración clínica semestral y seguimiento radiológico anual. La resonancia magnética (RM) como complemento de la mamografía aumenta significativamente la sensibilidad del cribado en mujeres con mutaciones *BRCA1/2* en comparación con la mamografía sola (93,4 frente a 39,6 %; $p < 0,001$), y la especificidad se reduce significativamente (80,3 frente a 93,6 %; $p = 0,0016$). Por ello se recomienda la combinación de ambas pruebas, la RM desde los 25 a los 70 años y la mamografía desde los 30 a los 75 años (1).

Dado que no se dispone de método de cribado para el cáncer de ovario, hasta la anexectomía bilateral profiláctica en estas pacientes, se plantea la realización anual de ecografía ginecológica y determinación analítica del marcador sérico CA125, a pesar de las limitaciones de estas pruebas para este contexto.

La anexectomía profiláctica está indicada en estas pacientes a partir de los 35 años en mutaciones de *BRCA1* y de los 40 años en *BRCA2*, una vez cubierto el deseo genésico. Se conoce el papel protector de esta cirugía respecto a la reducción de riesgo de cáncer de mama, sobre todo en pacientes premenopáusicas (2).

Se valorará de forma individual y dependiendo de la historia familiar la realización de cribado de otras patologías relacionadas como cáncer de colon, páncreas o melanoma (3).

MANEJO QUIRÚRGICO

Respecto al manejo quirúrgico de estas pacientes, se plantean opciones reductoras de riesgo. Teniendo en consideración la prioridad del tratamiento de la enfermedad, se les ofrece una opción quirúrgica más radical, incluyendo la cirugía profiláctica contralateral. Disponemos de análisis retrospectivos que indican que la mastectomía profiláctica contralateral está asociada a mejor supervivencia general en portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* con cáncer de mama previo. Mayor beneficio en supervivencia para las menores de 40 años, con diferenciación histológica de grados 1/2, no triple negativo y no tratadas con quimioterapia adyuvante (4).

Con el objetivo de realizar el mínimo número de intervenciones quirúrgicas, por las consecuencias que conllevan (riesgos de complicaciones, limitación de opciones de reconstrucción, estrés, etc.), se planteará mastectomía bilateral pero siempre consensuada con la paciente.

Esta opción será posible si se conoce la condición de portadora antes de desarrollar el cáncer o si se conoce durante la neoadyuvancia de quimioterapia en los casos que proceda esta opción. Si la paciente conoce su estado de portadora con posterioridad a su cirugía de mama, se le planteará completar dicha cirugía.

Respecto al límite de edad para la realización de cirugías profilácticas en pacientes con cáncer de mama portadoras, se tendrán en consideración la situación clínica/funcional, siendo razonable el planteamiento a menores de 70 años, pero siempre teniendo en consideración riesgos/beneficios de una maniobra agresiva con intención profiláctica.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

El tratamiento de las pacientes con cáncer de mama portadoras de mutación *BRCA1/2* no ha diferido hasta hace poco tiempo respecto al de casos esporádicos.

Disponemos de estudios recientes en tumores triple negativos en portadoras que han demostrado mayor sensibilidad a platino en la enfermedad metastásica, con elevada tasa de respuestas e impacto en supervivencia libre de recaída, pero hasta el momento sin datos de supervivencia global. Sin embargo en el ámbito neoadyuvante no hay diferencias en las tasas de respuesta completa patológica a platino entre las pacientes portadoras de mutación y las no mutadas, por lo que se beneficiarían ambas. No hay datos que avalen este tratamiento para las portadoras con tumores no triple negativos.

Respecto a los inhibidores de la poliadenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP), disponemos de datos en enfermedad avanzada con la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA por su sigla en inglés) este año del uso de olaparib y talazoparib para tumores *HER2* negativo en pacientes portadoras de mutación de *BRCA* en línea germinal (5).

Actualmente están en curso ensayos clínicos para afianzar los datos expuestos y valorar combinaciones terapéuticas.

Siempre que sea posible, es importante ofrecer a las pacientes la posibilidad de participar en un ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phi X-A, Houssami N, Obdeijn I-M, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(4):349-56.
2. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.
3. Llort G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sánchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:956-61.
4. Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(3):668-77.
5. Tung NM, Garber JE. *BRCA1/2* testing: therapeutic implications for breast cancer management. *Br J Cancer.* 2018;119(2):141-52.

5

CAPÍTULO

MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MAMA

Elena García de Castro Rubio

Sección de Patología Mamaria (Ginecología). Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el control de la enfermedad buscando en todo momento el menor número de comorbilidades posibles, incluyendo entre estas las secuelas cosméticas en la mama.

PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA

La opción quirúrgica que se le plantea a una paciente con cáncer de mama (ya sea infiltrante o *in situ*) depende de varios factores:

- Decisión en un comité multidisciplinar.
- Opinión de la paciente.
- Características de la mama: tamaño, ptosis, asimetría natural en tamaño y en altura.
- Subtipo y extensión tumoral (tamaño, multifocalidad y multicentricidad).
- Localización tumoral (división mamaria en ocho segmentos según deformidades de tumorectomía sin remodelación) (Figura 1).

CIRUGÍA CONSERVADORA

Es la cirugía de elección en la mayoría de los casos.

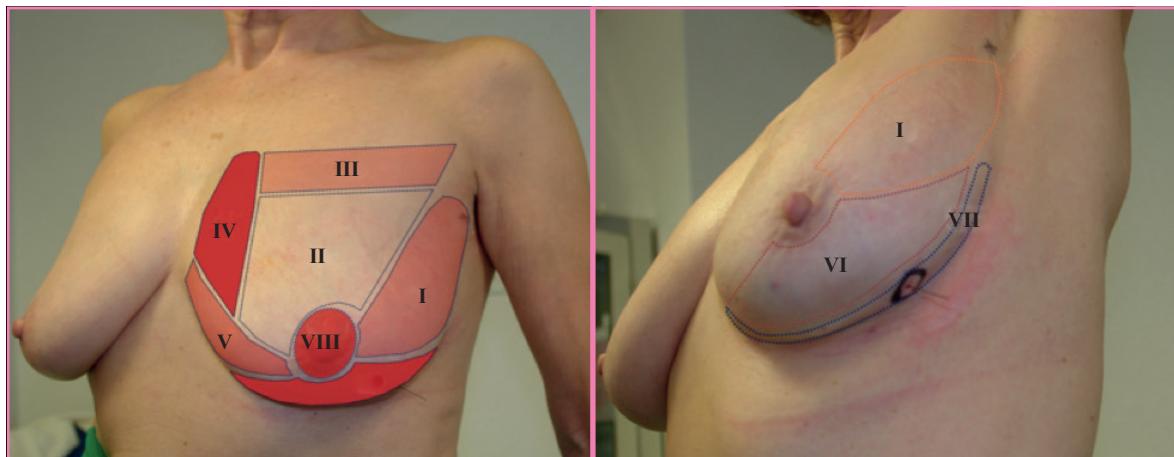


Figura 1. División mamaria en ocho segmentos.

Imágenes cedidas por el Dr. Acea Nebril de su libro *Cirugía oncológica de la mama. Técnicas neoplásicas y reconstructivas*. 4.^a edición. Madrid: Elsevier; 2018.

Contraindicaciones

- Imposibilidad de realizar tratamiento radioterápico.
- Mala relación entre el tamaño de la mama y el tamaño tumoral (sobre todo mamas pequeñas y cuando el volumen a extirpar supera el 25 % del volumen mamario). Esta situación puede darse cuando se indica cirugía primaria o cuando se obtiene una mala respuesta o respuesta parcheada tras tratamiento sistémico primario.
- *Rechazo* de la paciente a conservar la mama.
- Localización tumoral en segmentos de alto riesgo de deformidad tras exéresis de tejido (que no pueda solucionarse con un patrón oncoplástico ni con tratamiento sistémico primario).
- La multicentricidad es una contraindicación relativa (pacientes seleccionadas, con $T < 20$ mm, sin componente intraductal extenso asociado y en las que con un patrón oncoplástico se puedan conseguir márgenes libres y un resultado cosmético aceptable).

Tumorectomía

Exéresis del tumor desde un acceso de baja visibilidad (incisiones ocultas: periareolar, surco inframamario, contorno mamario en línea axilar anterior), salvo que el tumor afecte directamente a la piel. Una vez realizada la tumorectomía, es necesario realizar una remodelación a partir del tejido mamario adyacente para evitar deformidades posteriores. El resultado estético es mejor cuando se separan la incisión en cobertura cutánea de la incisión en tejido mamario.

Patrones oncoplásticos

Usaremos los patrones oncoplásticos en aquellos casos con mala relación del tamaño mama/tumor o localizaciones que supongan alto riesgo de deformidad para ser tratados con tumorectomía y remodelación (Figura 2).

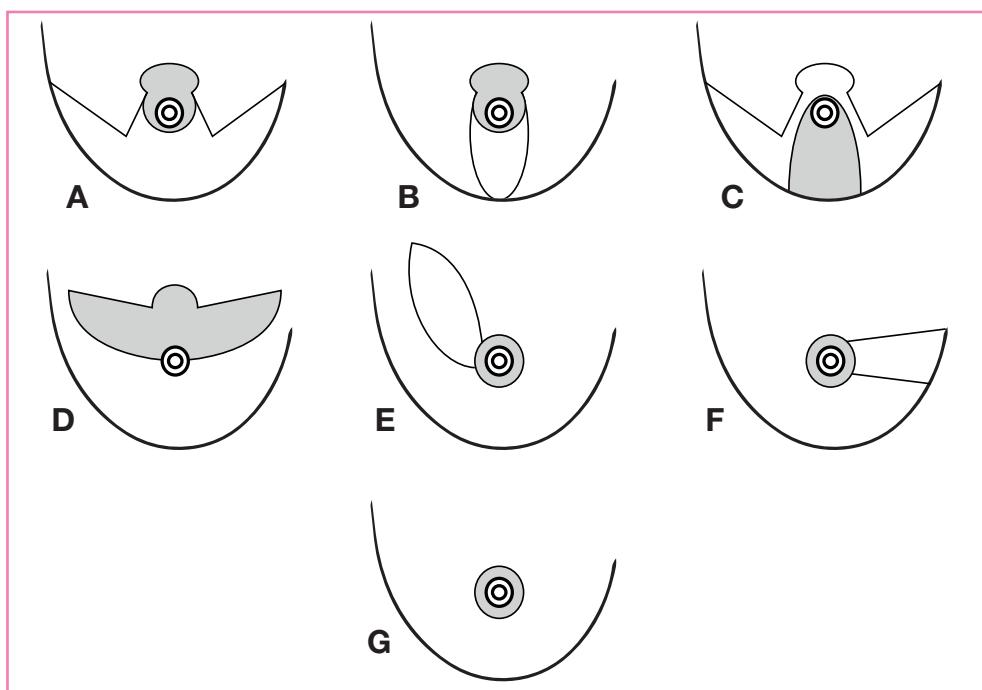


Figura 2. Patrones oncoplásticos. A. Mamoplastia vertical de doble rama con pedículo superior. B. Mamoplastia vertical de rama única. C. Mamoplastia vertical de doble rama con pedículo inferior. D. Mamoplastia horizontal. E. Mamoplastia lateral. F. Mamoplastia de rotación inferior. G. Mamoplastia circular o round block.

Mastectomía

Puede ser mastectomía simple, preservadora de piel o preservadora de piel y pezón. Para un mejor resultado cosmético de la reconstrucción posterior diferida es importante tener en cuenta:

- Siempre que se pueda, incisión periareolar y preservar la máxima cantidad de piel.
- Respetar los límites anatómicos del contorno mamario y la grasa subcutánea de estos: línea parasternal, surco inframamario, línea axilar anterior y contorno mamario superior.

Márgenes quirúrgicos de seguridad oncológica

- Carcinoma ductal *in situ* (CDIS): idealmente deben estar a 2 mm, en el caso de márgenes a menos de 2 mm, consensuar en el comité según la edad de la paciente, subtipo tumoral y grado. En caso de tumor en contacto con la tinta (*tumor on ink*), reintervención.
- Carcinoma ductal infiltrante (CDI): tumor sin contacto con la tinta (*no ink on tumor*).

CONSIDERACIONES EN CIRUGÍA POSNEOADYUVANCIA

- Clip (*coil*) de marcaje previo en zonas de biopsias positivas para malignidad.
- Debemos adaptar la resección a la enfermedad residual (sobre todo T1 y T2), salvo en T3 y microcalcificaciones y afectación cutánea que requieren exéresis independientemente de la respuesta radiológica.

RECOMENDACIONES

- El tratamiento quirúrgico recomendado a cada paciente debe ser consensuado en el comité multidisciplinar.
- La cirugía conservadora debe buscar tanto el control de la enfermedad como el resultado cosmético aceptable.
- El tratamiento sistémico primario nos permite, en caso de respuesta al tratamiento, realizar una cirugía conservadora en aquellos casos en los que existe una mala relación del tamaño mama/tumor o una mala localización tumoral.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR/ALGORITMOS (Figura 3)

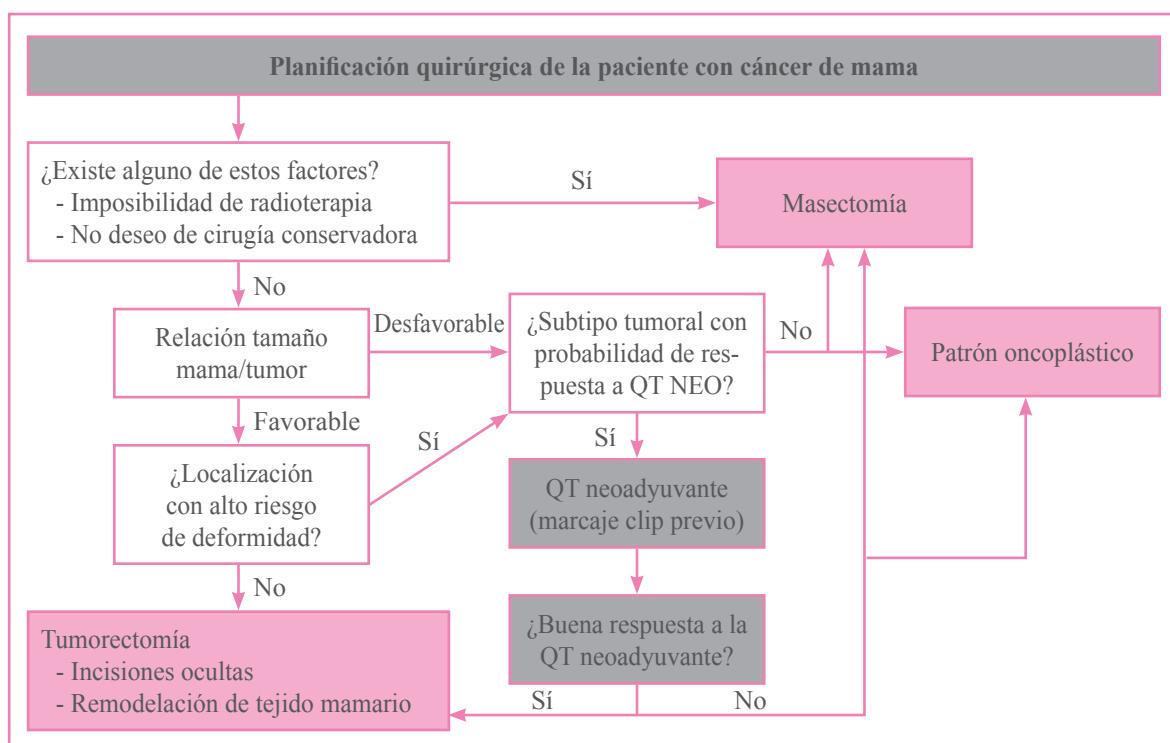


Figura 3. Algoritmo de tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Acea Nebril, B. Cirugía oncológica de la mama. 4.^a ed. Madrid. Elsevier; 2019. p. 171-309.
- Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, Gonzalo de Castro Parga G, coordinadores. Cirugía de la mama. Asociación Española de Cirujanos. 2.^a ed. Madrid: Arán Ediciones; 2017. p. 382-5.
- Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer. 2010;46:3219-32.
- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014;32:1507-15.
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Invasive and Non Invasive Breast Cancer. 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/

MANEJO QUIRÚRGICO DE LA AXILA

Marta Blanco Guerrero y María Consuelo Sanz Ferrández

Unidad Multidisciplinar de Patología de Mama. Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

MANEJO AXILAR EN CIRUGÍA PRIMARIA

Si no existe afectación clínica de la axila, comprobada mediante exploración y ecografía axilar, la axila se estudiará mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC intraoperatorio) mediante OSNA®¹ (tumores citoqueratina 19; CK 19+) o congelación/hematoxilina-eosina (H-E) (1).

Se procederá a la realización de linfadenectomía axilar en caso de presencia de macrometástasis por H-E y/o congelación o CK 19 (+) (> 5.000 copias).

No se realizará más cirugía en caso de resultado negativo para células malignas, presencia de micrometástasis (5.000-250 copias) o células tumorales aisladas (< 250 copias).

Tras la publicación de ACOSOG Z0011 (2), tampoco se realizará linfadenectomía axilar tras BSGC positiva siempre que se cumplan *todos* los criterios siguientes (Figura 4):

- Indicación de cirugía conservadora.
- Tumor T2 (< 3 cm) estimado por exploración y pruebas de imagen.
- ≤ 2 ganglios centinela positivos (H-E) o que la carga tumoral total (TTL) en los ganglios centinelas analizados sea menor de 15.000 copias (análisis OSNA) (1).
- Indicación de radioterapia posterior según protocolo del servicio correspondiente.

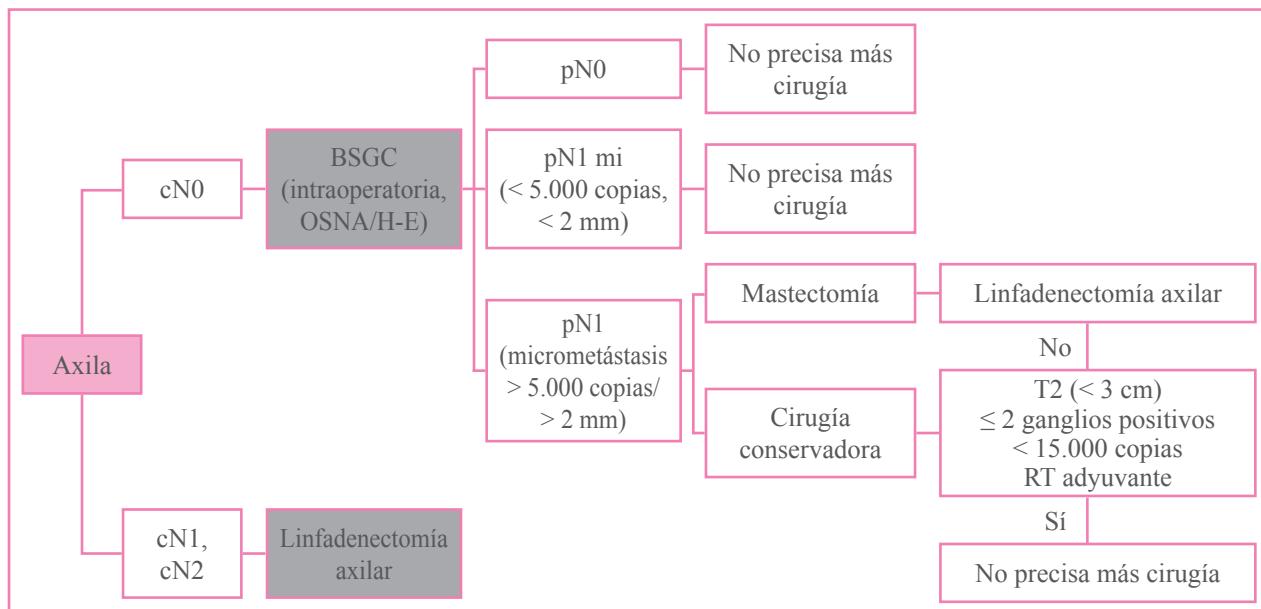


Figura 4. Manejo axilar en cirugía primaria.

¹OSNA® (*One Step Nucleic Acid Amplification*) cuantifica la expresión de citoqueratina 19 (CK19, marcador de células tumorales) en el RNAm del ganglio centinela. Citoqueratina 19 es un marcador de células epiteliales presente en la mayoría de las células tumorales de mama, por ello se cuantifica al realizar la inmunohistoquímica; es necesario conocer su presencia para poder evaluar el ganglio centinela mediante el método OSNA®.

MANEJO AXILAR TRAS TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA PRECOZ (Figura 5)

Pacientes con axila negativa previa al tratamiento sistémico (N0), objetivado por ecografía axilar

Pacientes candidatas a tratamiento sistémico primario (TSP), sin afectación axilar tras realización de exploración y ecografía axilar de inicio, la estadificación quirúrgica de la axila se realizará mediante BSGC intraoperatoria en la cirugía posterior o previa al inicio del TSP:

- Si la BSGC intraoperatoria no muestra afectación axilar, no se completará vaciamiento axilar.
- Si la BSGC intraoperatoria demuestra células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis en el GC, se realizará linfadenectomía en el momento de la cirugía.

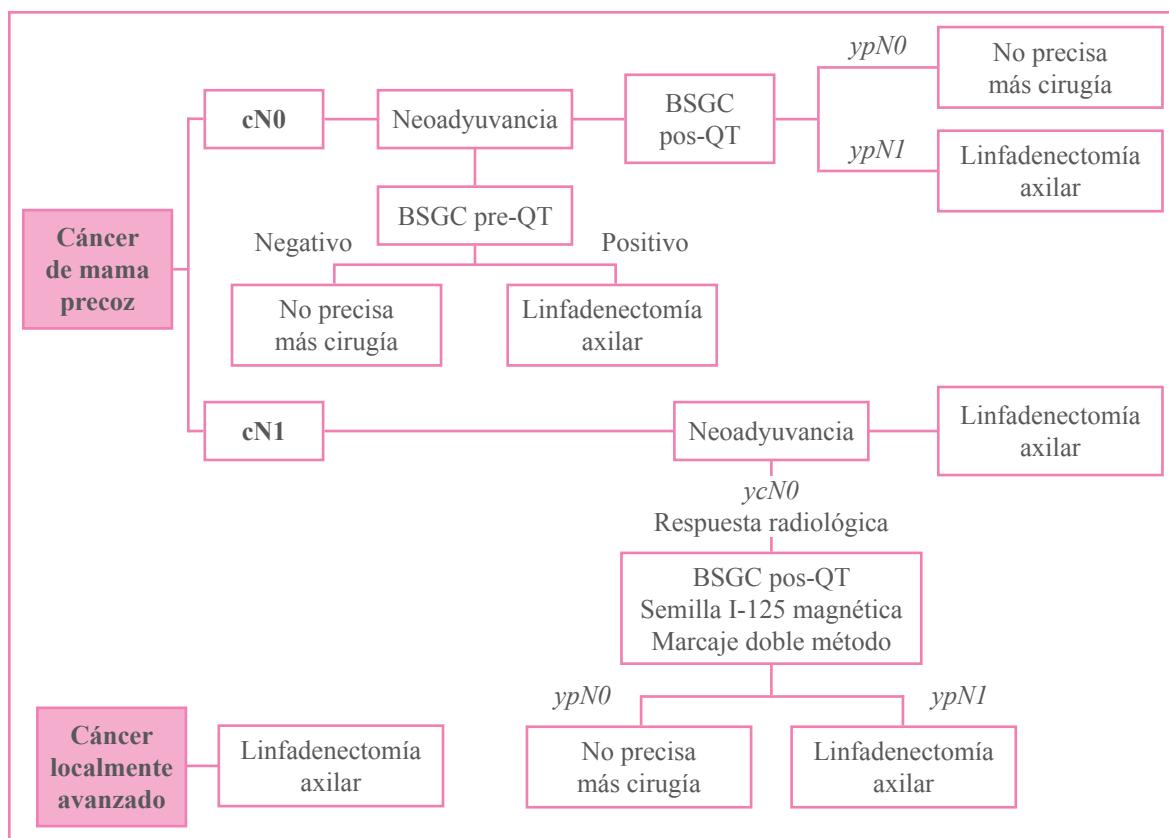


Figura 5. Manejo axilar en neoadyuvancia.

Pacientes con axila positiva previa al tratamiento sistémico (N1), objetivado por ecografía + PAAF axilar +/- exploración clínica (3-6)

Los protocolos tradicionales de manejo quirúrgico axilar tras tratamiento sistémico primario establecen la realización de linfadenectomía axilar en todas las pacientes en las que la axila era positiva para células tumorales objetivada por PAAF axilar previa al tratamiento. Debido a la morbilidad de la linfadenectomía y a que la tasa de respuestas completas patológicas ganglionares de las pacientes que son sometidas a linfadenectomía después de una neoadyuvancia está en torno al 35-41 %, se han hecho estudios para implantar la técnica de BSGC posneoadyuvancia en pacientes cN1.

En estos estudios (ACOSOG Z1071, SENTINA y SN FNAC), la tasa de falsos negativos fue del 12-14 %, de forma que si en la práctica clínica se va a instaurar el GC posneoadyuvancia en cN1 se recomienda lo siguiente para aumentar la tasa de detección y disminuir los falsos negativos:

- Marcaje con *coil* del ganglio con PAAF positiva, antes del inicio de TSP.
- Tras la neoadyuvancia, se realizará ecografía axilar y, si existe respuesta ganglionar, el ganglio previamente puncionado y marcado con *coil*, se marcará con semilla radiactiva o magnética para su localización en quirófano (7).
- Se realizará marcaje con doble método, ⁹⁹Tc y azul de metileno, con el fin de aumentar la tasa de detección de GC, y posteriormente se extirparán para su análisis en diferido los que captan ⁹⁹Tc y azul de metileno, así como los marcados con semilla.

MANEJO AXILAR TRAS TRATAMIENTO SISTÉMICO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO AVANZADO (T2-3N2-3) (1,6)

Se realizará siempre linfadenectomía axilar completa de los niveles I y II de Berg. Se extirparán también todos aquellos ganglios de aspecto sospechoso de nivel III de Berg cuando técnicamente sea posible.

Los hallazgos intraoperatorios deben constar en el protocolo quirúrgico, así como la persistencia de enfermedad para orientar los tratamientos adyuvantes posteriores.

MANEJO AXILAR EN LA RECIDIVA

Con linfadenectomía en la cirugía previa

No precisa realizar ninguna intervención sobre la axila, salvo que se constate clínicamente por exploración o por ecografía axilar que existe recidiva locorregional axilar.

En caso de recidiva axilar, se extirpará tras valoración de estrategia terapéutica en el Comité de Mama.

Con biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía previa

Se realizará ecografía axilar y si esta es negativa, se propondrá realización de otra BSGC. En caso de no migración, se determinará previamente en el Comité de Mama si es preciso realización de más cirugía.

CONCLUSIONES

- En el contexto adyuvante solo se completaría linfadenectomía en aquellas pacientes que no cumpliesen criterios ACOSOG Z0011 o TTL superior o igual a 15.000 copias (8).
- La tendencia actual es ser lo menos agresivo posible en el tratamiento quirúrgico de la axila, partiendo de la premisa de extirpar únicamente la enfermedad residual tras el tratamiento sistémico primario (disección axilar dirigida) (9). Si bien el no realizar linfanectomía en aquellas pacientes sin evidencia clínica ni ecográfica de afectación axilar tras TSP actualmente solo se puede llevar a cabo dentro de un ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Madrid: SEGO; 2017.
2. Giuliano AE, Ballman K, McCall LM, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-26.
3. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg*. 2014;260:608-14.
4. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609-18.
5. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in biopsy proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33:258-64.
6. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34:1072-8.
7. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fisher L, Hedin C, Pistioli L, Sund M, et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of superparamagnetic iron oxid (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:281-94.
8. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primery breast Cancer Treatment. *Breast Care*. 2019;14:103-10.
9. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015;261:378-82.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Israel Iglesias Pena

Unidad de Reconstrucción Mamaria. Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid

En los últimos años la reconstrucción mamaria posmastectomía se ha convertido en uno de los pilares fundamentales del tratamiento de nuestras pacientes.

Poco a poco la *reconstrucción inmediata*, cuyos beneficios están ampliamente demostrados (1,2), se ha ido imponiendo en nuestra práctica habitual, a la vez que las técnicas microquirúrgicas se han abierto camino para complementar a las técnicas clásicas de reconstrucción (3).

La obtención de buenos resultados y altas tasas de satisfacción implican la necesidad de estar capacitados para realizar todo el abanico de técnicas disponibles, y no limitarse a la aplicación sistemática de una misma técnica, no adecuada a todos los casos. Es necesario tener siempre presente el aspecto reconstructivo a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Del mismo modo que no se entendería una desigualdad a la hora del empleo de tratamientos oncológicos, el cirujano plástico ha de formar parte, o al menos como interconsultor, de todas las unidades de patología mamaria en las que se realice reconstrucción. La creación de grandes centros de referencia especializados, donde sean derivadas todas estas pacientes para recibir un tratamiento de excelencia, ha de ser nuestro objetivo.

En la actualidad es posible reconstruir en nuestra Unidad¹ al 95 % de las pacientes de forma inmediata con resultados satisfactorios. El 80 % de los casos se reconstruyen con tejido autólogo mediante técnicas microquirúrgicas. En el 20 % restante, generalmente empleamos implantes.

Los colgajos más empleados en reconstrucción autóloga son, por orden de frecuencia: DIEP (perforante de la arteria epigástrica inferior profunda, por su sigla en inglés) y su variante TRAM MS libre (colgajo de recto abdominal ahorrador de músculo); ambos toman el tejido abdominal inferior al ombligo, que en nuestra población de referencia suele ser la zona donde mayor cantidad de tejido transplantable encontramos, con la mínima secuela en zona donante, acaparan el 90 % de las reconstrucciones autólogas. PAP (perforante de la arteria femoral profunda)/TUG (músculo *gracilis* con isla transversa superior) son variantes de colgajos tomados de la cara interna y posterior del muslo, se realizan aproximadamente en un 9 % de las pacientes.

Otros colgajos menos frecuentes (el 1 %) proceden del glúteo libre, dorsal ancho pediculado, etc.

El colgajo TRAM (músculo recto abdominal) pediculado a flujo retrógrado (vasos mamarios), uno de los colgajos más empleados hace unos años, prácticamente ha caído en desuso con la generalización de la microcirugía, que proporciona para la misma zona transferida un aporte sanguíneo más robusto y una menor morbilidad en la zona donante.

La reconstrucción autóloga, en general, ofrece mejor simetría para reconstrucciones unilaterales a corto, medio y, sobre todo, a largo plazo; evita la necesidad de realizar un seguimiento periódico y nuevas cirugías de simetrización en el futuro.

¹Unidad de Reconstrucción Mamaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Para muchas pacientes existe un beneficio estético secundario en la zona donante. Las tasas de satisfacción en nuestro medio están claramente por encima de las reconstrucciones unilaterales con implantes.

Por otra parte, en caso de necesidad de radioterapia posoperatoria, la tolerancia es muy superior, y los resultados finales se ven mínimamente afectados por su empleo (4).

En reconstrucciones bilaterales, muchas de ellas profilácticas, en las que la simetría no es un problema (y sin embargo sí lo puede ser la disponibilidad de tejido en zonas donantes), empleamos implantes con mayor frecuencia, aunque se individualiza cada caso.

En caso de fracaso terapéutico inicial, deben ofrecerse opciones de rescate, que pasarían por colgajo pediculado de LD, otros colgajos microquirúrgicos, técnicas de injerto graso (a veces también complementarias a otras técnicas), etc.

Las únicas contraindicaciones absolutas que contemplamos a la hora de ofrecer reconstrucción inmediata son las siguientes (5):

- No deseo de la paciente.
- Riesgo quirúrgico alto, no asumible para la intervención planteada.
- Invasión local extensa, con necesidad de resección amplia, dificultad para asegurar márgenes y necesidad de estrecho seguimiento de las recidivas locales.

En estas pacientes, ofrecemos siempre que sea posible reconstrucción diferida. En el resto de los casos, aunque el tratamiento es individualizado, seguimos generalmente el algoritmo que se presenta en la figura 6.

Los cuatro pilares fundamentales a la hora de recomendar un tipo de reconstrucción son:

- *Lateralidad*. Por razones obvias de simetría y necesidad de tejido para la reconstrucción, es algo que debemos tener en cuenta desde el primer momento.

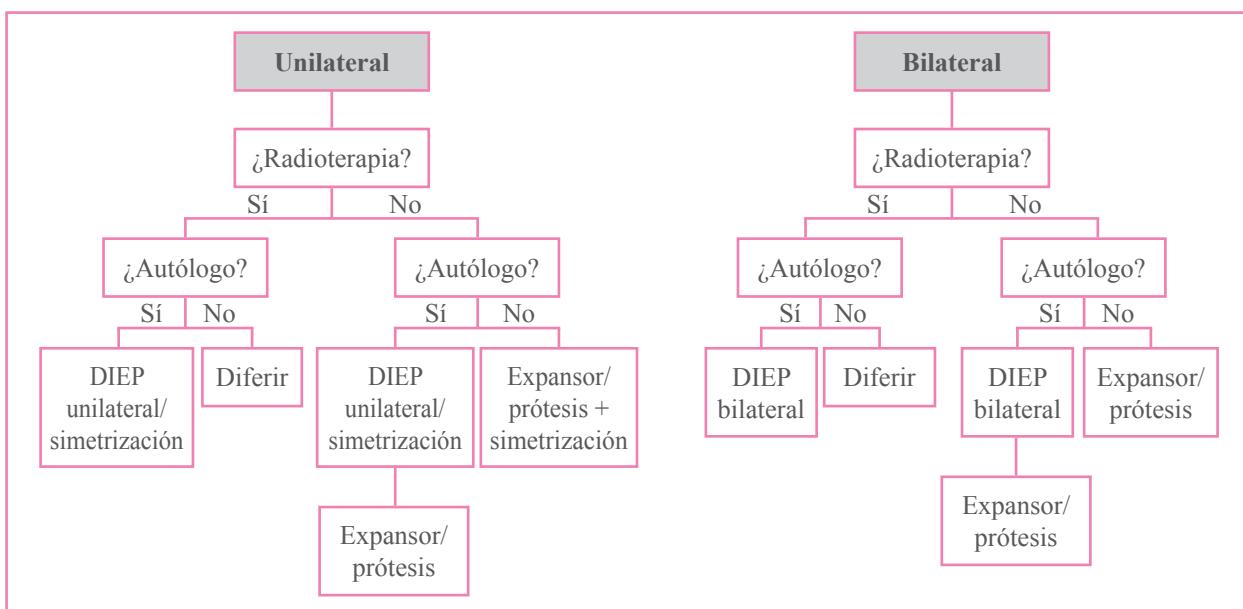


Figura 6. Algoritmo de decisión ideal.

- *Necesidad o uso previo de radioterapia.* A pesar de las mejoras en los tratamientos radioterápicos, es innegable el efecto perjudicial que dichos tratamientos producen sobre los resultados de la reconstrucción, en especial, la reconstrucción con implantes. En los casos en los que no se dispone de la posibilidad de uso de tejido autólogo, preferimos diferir la reconstrucción como indican muchos autores, hasta 6 meses o 1 año tras terminar los tratamientos.
- *Disponibilidad de tejido autólogo* para la intervención que se pretende realizar. No solo debemos valorar que exista tejido transplantable, sino que la lesión en la zona donante sea aceptable si deseamos reconstruir con tejido autólogo.
- *Deseo de la paciente.* Por supuesto, en la consulta emitimos una recomendación, pero la decisión final sobre el tipo de reconstrucción debe fundamentarse en el deseo de la paciente.

Una vez realizada la reconstrucción, realizamos seguimiento posoperatorio durante 2 años a las pacientes intervenidas con reconstrucción autóloga. En este tiempo solemos realizar los retoques pertinentes, incluyendo simetrización si fuera necesario o reconstrucción y micropigmentación del complejo aureola-pezón (CAP), si es el caso.

En las pacientes reconstruidas con implantes de mama, realizamos seguimiento anual en la consulta de por vida, con realización de RMN cada 5 años o ante hallazgo sospechoso. Sabemos que con el tiempo suficiente, la mayoría de las pacientes presentarán complicación o mal resultado estético. Por otra parte, las nuevas recomendaciones acerca del linfoma anaplásico de células gigantes asociado a implantes (BIA-ALCL) hacen obligatorio dicho control (6).

Nuestro objetivo fundamental con la reconstrucción, como define la OMS, es la restauración *ad integrum* del estado de salud de la paciente.

El éxito de una reconstrucción no radica en obtener solo un buen resultado, sino que nuestras pacientes lo perciban como tal, mejoren su autopercepción, su estado anímico y puedan disfrutar exactamente de las mismas actividades y experiencias que anteriormente.

Para ello, por supuesto, la labor del cirujano ha de ser realizada desde el más profundo respecto y empatía, tratando en todo momento de transmitir la confianza que nuestras pacientes necesitan para volver a encontrarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhong T, Hu J, Bagher S, Vo A, O'Neill AC, Butler K, et al. A Comparison of Psychological Response, Body Image, Sexuality, and Quality of Life between Immediate and Delayed Autologous Tissue Breast Reconstruction: A Prospective Long-Term Outcome Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(4):772-80.
2. Baek SH, Bae SJ, Yoon CI, Park SE, Cha CH, Ahn SG, et al. Immediate Breast Reconstruction Does Not Have a Clinically Significant Impact on Adjuvant Treatment Delay and Subsequent Survival Outcomes. *J Breast Cancer.* 2019;22;22(1):109-19.
3. Beugels J, Kool M, Hoekstra LT, Heuts EM, Tuinder SMH, van der Hulst RRWJ, Piatkowski A. Quality of Life of Patients After Immediate or Delayed Autologous Breast Reconstruction: A Multicenter Study. *Ann Plast Surg.* 2018;81(5):523-7.
4. Pont LP, Marcelli S, Robustillo M, Song D, Grandes D, Martin M, et al. Immediate Breast Reconstruction with Abdominal Free Flap and Adjuvant Radiotherapy: Evaluation of Quality of Life and Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(4):681-90.
5. Wang M, Chen H, Wu K, Ding A, Zhang P, Zhang M. Post-mastectomy immediate breast reconstruction is oncologically safe in well-selected T4 locally advanced breast cancer: a large population-based study and matched case-control analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176(2):337-47.
6. Rohrich RJ. A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: The Supplement. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Mar;143:1S-2S.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA RECIDIVA Y ESTADIO IV

*María Rosario Noguero Meseguer, María de Matías Martínez, Ana Belén Cuesta Cuesta,
Raquel Fernández Huertas y Eduardo Abreu Griego*

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA RECIDIVA

Introducción

Después de una cirugía, bien conservadora o mediante mastectomía, el cáncer de mama puede recidivar con extensión local, regional y/o a distancia.

Una recidiva local (RL) se define como la reaparición del cáncer en la mama preservada ipsilateral; la recaída regional incluye el compromiso de los ganglios linfáticos ipsilaterales: axilares o supraclaviculares y menos frecuentemente infraclaviculares y/o en el territorio de la mamaria interna. Su presencia obliga a realizar estudio de extensión y descartar metástasis.

Incidencia y factores de riesgo

La tasa de RL a 5 años ha descendido últimamente, gracias a los avances en el tratamiento multimodal (1). Existen diferencias si la RL ocurre tras cirugía conservadora o posmastectomía:

- La RL tras la cirugía conservadora tiende a aparecer más tarde que si es posmastectomía (media de 3-4 años frente a 3 años) y este tiempo es mayor en pacientes que han recibido tamoxifeno y/o quimioterapia (QT).
- Las recidivas posmastectomía se diagnostican frecuentemente en la exploración clínica, mientras que en cirugía conservadora la detección es comúnmente radiológica, aunque también por la presencia de nódulo palpable.
- Las recidivas posmastectomía afectan con mayor probabilidad a los ganglios regionales y se asocian con cifras más altas de metástasis a distancia y peor supervivencia.
- Los predictores más importantes de riesgo para RL tras cirugía conservadora son la radioterapia (RT) adyuvante y el estado de los márgenes de resección. En la recidiva posmastectomía los predictores son el número de ganglios axilares positivos y el tamaño del tumor (1). La irradiación en el lecho de la mastectomía reduce la tasa de RL.

Tratamiento quirúrgico

La mastectomía es el tratamiento quirúrgico estándar para la mayor parte de las pacientes tras cirugía conservadora. En casos seleccionados puede ofrecerse la resección local (sin RT adyuvante previa).

El manejo axilar en pacientes con recidiva local tras cirugía conservadora ha cambiado con el uso cada vez mayor de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), lo que supone que los ganglios axilares están intactos (cuando no se complete linfadenectomía). Lo razonable aquí sería realizar de nuevo la BSGC, siempre y cuando la axila sea clínicamente negativa (2).

En el caso de linfadenectomía previa, el cirujano debe explorar la axila en el curso de la mastectomía y extirpar las adenopatías sospechosas.

Las recidivas axilares y supraclaviculares tras cirugía conservadora son raras, y el tratamiento consiste en la resección quirúrgica, una vez descartadas metástasis a distancia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO IV

Introducción

Al diagnóstico, el 5-10 % de las pacientes con cáncer de mama se presentan en un estadio avanzado (CMM). El tratamiento sistémico es el más frecuente empleado en este escenario, cuya intención normalmente es paliativa. El papel de la cirugía del tumor primario en el CMM es controvertido y sus indicaciones más frecuentes han sido el control del sangrado, de la ulceración o del dolor. Dentro de la enfermedad metastásica podemos encontrar pacientes con enfermedad oligometastásica definida como aquella donde hay bajo volumen de enfermedad (< 5 lesiones metastásicas y de pequeño tamaño), la cual podría ser manejada con terapias locales y conseguir una remisión completa. Los objetivos de la cirugía del tumor primario en CMM podrían ser: eliminar la enfermedad actual, disminuir la recaída local, aumentar la supervivencia global, disminuir la morbilidad de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y maximizar el coste-efectividad. Biológicamente eliminar el tumor primario podría frenar el mecanismo de “autosiembra” del tumor primario hacia la metástasis y evitar la formación del nicho premetastásico.

Manejo local del tumor primario

Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas de estudios retrospectivos han mostrado un incremento en la supervivencia global en pacientes que se someten a cirugía del tumor primario siendo metastásicas. Los sesgos de estos estudios son de selección, ya que son pacientes más jóvenes, con baja carga tumoral, receptores hormonales positivos y con buena respuesta al tratamiento sistémico. Existen dos estudios aleatorizados con resultados contradictorios: el estudio indio no mostró diferencias significativas en supervivencia global entre las pacientes que solo recibían tratamiento sistémico y las que se operaban del tumor primario, mientras que en el estudio turco hubo un incremento en supervivencia global a 5 años de seguimiento en las pacientes que sí fueron intervenidas del tumor primario (3-6).

Por tanto las diferentes guías de cáncer de mama (ESMO, SEOM o SABCS) no recomiendan realizar la cirugía del tumor primario para todas las pacientes con CMM, pero sí se debe considerar si eso va a mejorar la calidad de vida de las pacientes y en casos seleccionados de enfermedad oligometastásica si hay posibilidad de alcanzar remisión completa de la enfermedad, para lo cual se realizará también el manejo axilar con intención curativa (7).

Los autores consultados coinciden en que, si se indica tumorectomía en el tumor primario, no debe asociarse a RT adyuvante (como en el cáncer de mama no metastásico). Si la indicación es de mastectomía, no debe ofrecerse la reconstrucción, salvo en los casos en los que sea necesario como cobertura cutánea por el extenso defecto de la herida quirúrgica (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of Radiotherapy after Breast conservative 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.
2. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, Jara J, Koeppel W, Meade T, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2008;207(1):57-61.
3. Tosello G, Torloni M, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast Surgery for Metastatic Breast Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;15;3:CD011276.
4. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1380.
5. King TA, Lyman J, Gonan M, Reyes S, Hwang ES, Rugo HS, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *J Clin Oncol.* 2016;34S:ASCO #1006.
6. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol.* 2016;34:1005.
7. Fitzal F, Balic M, Bjelic-Radisic V, Michael Hubalek, Christian F. Singer, et al. Primary operation in synchronous metastasized invasive breast cancer patients: first oncologic outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG 28 POSYTIVE trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:557.
8. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schoroeder MC. Initial Surgery and survival in stage IV Breast cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg.* 2016;151(5):424-31.

6

CAPÍTULO

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA

TRATAMIENTO ADYUVANTE

PLATAFORMAS GÉNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Carmen Perezagua Marín y Patricia Ibeas Millán

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Henares. Coslada, Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Aunque en la actualidad describimos cuatro tipos fundamentales (*basal-like*, luminal A, luminal B y HER2), existe una mayor heterogeneidad biológica que explica las diferencias clínicas vistas en la práctica.

Los tratamientos quimioterápicos adyuvantes han contribuido a reducir de forma sustancial la recurrencia de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, los beneficios absolutos de la quimioterapia en pacientes con un riesgo bajo de recurrencia pueden no ser lo suficientemente importantes frente a los riesgos que este tipo de terapia conlleva. Los riesgos de la quimioterapia incluyen toxicidades agudas como emesis, alopecia, mielosupresión o amenorrea. La inmunosupresión asociada con la quimioterapia también puede conducir a infecciones graves en algunos casos. Además, los taxanos están asociados con neuropatía, que generalmente se resuelve de semanas a meses después del tratamiento, pero puede ser incompleta en casos graves. Las toxicidades a largo plazo incluyen también los riesgos de cardiotoxicidad asociados con las antraciclinas y el raro riesgo de leucemia relacionada con la quimioterapia.

Las actuales guías de práctica clínica sugieren que a las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y sin afectación ganglionar se les debe ofrecer la posibilidad de recibir quimioterapia adyuvante. Sin embargo, se ha estimado que solo el 15 % de estas pacientes desarrollará recurrencia a distancia de la enfermedad (1), por lo que la relación beneficio-riesgo es difícil de valorar.

PLATAFORMAS GÉNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Hasta el momento los índices pronósticos desarrollados y utilizados en cáncer de mama para la toma de decisiones terapéuticas están basados en factores de riesgo clinicopatológicos como: edad de la paciente, menopausia, comorbilidades, tamaño y grado del tumor, afectación de los ganglios linfáticos, receptores hormonales (ER/PG) y receptores *HER2*. Sin embargo, el valor pronóstico de estos métodos clinicopatológicos es limitado.

Las pruebas genómicas Mammarray[®], Oncotype DX[®], EndoPredict[®] y ProsignaTM son pruebas de expresión genética con la finalidad de pronosticar el riesgo de recidiva o mortalidad en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama. Estas pruebas genéticas se basan en la expresión diferencial de un determinado número de genes en células sanas y en células tumorales. Además, dos de estas pruebas genómicas, EndoPredict[®] y ProsignaTM, combinan los resultados de expresión génica con parámetros clinicopatológicos en un intento de afinar y mejorar la estimación del riesgo de recaída de las pacientes (Tabla I).

- Tabla I -
Pruebas genómicas

Test genómico	Oncotype DX [®]	MammaPrint [®]	Prosigna [®] PM50	EndoPredict [®]	Breast Cancer Index SM
Número de genes	16 genes + 5 genes de referencia	70 genes	50 genes	8 genes + 3 genes de referencia	7 genes (2 genes + 5 genes)
Tipo de muestra	Muestras parafinadas	Muestras parafinadas o en fresco	Muestras parafinadas	Muestras parafinadas	Muestras parafinadas
Plataforma	qRT-PCR	Microarray qRT-PCR	Contaje directo por código de color	qRT-PCR	qRT-PCR
Indicación	Tumores ER+, ganglios (-)	Tumores en estadios I-II < 5 cm, ER+/-, ganglios (-)	Tumores todos los subtipos, ganglios(-)	Tumores ER+ y HER2-	Tumores ER+, estadios I-IIA ganglios(-)
Valor pronóstico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valor predictivo	Sí (predice beneficio de la quimioterapia)	No	No	No	Sí (predicción de respuesta a tamoxifeno)

La Sociedad Americana de Oncología (ASCO) apoya el uso de estas plataformas (OncoType[®], PAM50[®], EndoPredict[®] y BCI[®], así como MammaPrint[®] en casos seleccionados. Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recuerdan que solo Oncotype[®] ha sido validado para predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la reducción del riesgo de recidiva (2).

En la práctica clínica debemos elegir únicamente una plataforma para cada paciente mejor que usarlas en combinación, ya que puede haber resultados discordantes entre ellas (3).

Oncotype®

Es la plataforma pronóstica mejor validada, sobre todo en pacientes con ganglios negativos. Es a la vez pronóstica y ayuda a identificar pacientes cuyo pronóstico es tan favorable que el beneficio absoluto de la quimioterapia es bajo: cuando el recurrence score (RS) es mayor de 25, el beneficio de la quimioterapia es alto, mientras que si el RS < 25 no suele haber beneficio de la quimioterapia añadida a la hormonoterapia en mayores de 50 años, aunque en pacientes más jóvenes podría haber algún beneficio (4,5). El RS se ha validado como herramienta pronóstica (estudio TAILORx) (5).

En cuanto a las pacientes con afectación ganglionar, hay más controversia: en la práctica clínica no existe unanimidad ya que en algunos centros se administra quimioterapia en todos los casos y en otros centros se aplica el RS si existe afectación nodal limitada (1-3 ganglios) y quimioterapia si la afectación nodal es mayor.

En la actualidad hay un estudio en marcha (SWOG S1007 RxPONDER) que intentará arrojar luz sobre este tema.

EndoPredict®

Plataforma de 11 genes que se ha validado usando los datos de dos ensayos australianos (ABCSG-6 y ABCSG-8) y su valor pronóstico fue independiente de los factores pronósticos convencionales (6).

Breast Cancer Index®

También mostró valor pronóstico independiente de los factores pronósticos convencionales mediante la combinación de dos perfiles genómicos. Estudios posteriores han validado el Breast Cancer Index (BCI)® como un predictor preciso de respuesta a hormonoterapia (7-9).

PAM50® (ProSigna)

Test de 50 genes que caracteriza el tumor por su subtipo intrínseco. PAM50® genera el *score ROR* (*risk of recurrence*) que estadifica a las pacientes como de alto, medio o bajo riesgo. Su utilidad pronóstica se ha demostrado en varios estudios (10,11). Además, en un ensayo se observó que los tumores HER2 enriquecidos identificados por esta plataforma eran los que mejor respondían a las terapias anti-HER2 dentro del total de pacientes con sobreexpresión de HER2 por los métodos histológicos convencionales (12).

MammaPrint®

Plataforma de 70 genes (una de las primeras en comercializarse) cuya validez clínica se ha demostrado en varios ensayos. Los resultados del estudio MINDACT sugieren que esta plataforma puede además identificar pacientes con pocas probabilidades de recidiva a pesar de características clínicas de alto riesgo (13). Las pacientes con afectación ganglionar pero con resultado de bajo riesgo en la plataforma deberían discutir el riesgo con su oncólogo, ya que no se puede excluir el beneficio de la quimioterapia, sobre todo en pacientes con más de 1 ganglio afecto. No se debe usar en población HER2 positiva ni triple negativa, dada la ausencia de datos en estas poblaciones.

Existen otras plataformas pero no se aconseja su uso fuera de ensayos clínicos, ya que no han sido validadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. MacDonald KV, Bombard Y, Deal K, Trudeau M, Leighl N, Marshall DA. The influence of gene expression profiling on decisional conflict in decision making for early-stage breast cancer chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2016;61:85-93.
2. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, González Angulo AM, et al. Use of biomarker to Guide Decisions on adjuvant Systemic Therapy for Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:1134.
3. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Test in the OPTIMA Prelim Trial: no Test is More Equal than the others. *J Natl Cancer Inst*. 2016;29:108(9).
4. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(2):111-21.
6. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2 negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(18):6012-20.
7. Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, Steffel L, Binns SN, Finkelstein DM, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(14):1036-42.
8. Jansen MP, Sieuwerts AM, Look MP, Ritstier K, Meijer-van Gelder ME, van Staveren IL, et al. HOXB13-to-IL17BR expression ratio is related with tumor aggressiveness and response to tamoxifen of recurrence breast cancer: a retrospective study. *J Clin Oncol*. 2007;25(6):662-8.
9. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor positive breast cancer: a prospective comparison of the breast cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score and IHC4 in the Trans ATAC study population. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1067-76.
10. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5222-32.
11. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res*. 2012;15;18(16):4465-72.
12. Pérez EA, Ballman KV, Mashadi-Hossein A, Tenner KS, Kachergus JM, Norton N, et al. Intrinsic subtype and Therapeutic Response Among HER2 Positive Breast Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(2):djw207.
13. Piccart M, Rutgers E, Van't Veert L, Delaloge S, Veer LV, Rubio IT, et al. Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. *Cancer Res*. 2016;76S:AACR CT039.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON HORMONOTERAPIA

Miguel Ángel Lara Álvarez y Berta Obispo Portero

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 75 % de los cánceres de mama presentan expresión de receptor de estrógenos y/o de progesterona, lo que les hace sensibles a tratamientos con hormonoterapia. Definir el estatus menopáusico de la paciente al diagnóstico es fundamental, dado que la terapia endocrina será diferente si la paciente es o no menopáusica (1).

La terapia endocrina está indicada en todas aquellas pacientes con expresión detectable de receptor hormonal de estrógenos y/o progesterona, definida como aquella superior al 1 %. El tratamiento dependerá del estatus menopáusico y de otros factores tales como las diferencias en eficacia y posibles efectos secundarios. Para definir a una paciente como posmenopáusica se debe cumplir uno de los siguientes criterios (2):

- Intervenida mediante ooforectomía bilateral previamente.
- Edad superior a 60 años.
- Edad inferior a 60 años y amenorrea durante 12 meses o más en ausencia de tratamiento de quimioterapia, tamoxifeno o supresión ovárica con niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol en rango de posmenopausia.

En mujeres que inician tratamiento con quimioterapia, la amenorrea durante el tratamiento no es un marcador real de menopausia, ya que la función ovárica puede mantenerse intacta. Por ello, deben seriarse los niveles de estradiol y FSH de forma periódica.

PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años ha sido el estándar de tratamiento durante mucho tiempo. Recientemente, tras la publicación del estudio ATLAS, se considera ampliar el tratamiento hasta los 10 años por su beneficio en cuanto a disminución del riesgo de recaída y de la mortalidad asociada al cáncer de mama en pacientes de alto riesgo (3). En aquellas pacientes que se conviertan en posmenopáusicas durante los 5 años de tratamiento con tamoxifeno, realizar el cambio a inhibidores de aromatasa (IA) se considera beneficioso dependiendo del riesgo de recurrencia tardía (4).

El tratamiento con quimioterapia induce una supresión ovárica y amenorrea secundaria que están relacionadas con un incremento de la supervivencia (5). Los estudios SOFT y TEXT demostraron un incremento en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en aquellas pacientes que recibían tratamiento con supresión ovárica en combinación con tamoxifeno o con IA, incluso en aquellas que recuperaban la menstruación hasta 8 meses tras el tratamiento de quimioterapia. El beneficio era mayor en aquellas pacientes de alto riesgo (mujeres jóvenes, con afectación ganglionar, tumores poco diferenciados, etc.), por lo que habían recibido tratamiento con quimioterapia (6,7). La duración del tratamiento con supresión ovárica no está claramente establecida, aunque la recomendación son 5 años de tratamiento, 2,5 años podrían ser suficientes en mujeres con mala tolerancia. En caso de suspender la supresión ovárica antes que el inhibidor de aromatasa, se deberá monitorizar estrechamente la función ovárica mediante determinaciones de estradiol y FSH séricos.

Para aquellas pacientes con contraindicación al tratamiento con tamoxifeno se puede emplear supresión ovárica junto con IA y en algunos casos se puede considerar la supresión ovárica sola.

PACIENTES POSMENOPÁUSICAS

El tratamiento con IA (esteroideos y no esteroideos) en este grupo de pacientes supone un 4 % de beneficio absoluto en SLP en comparación con tamoxifeno (8,9). El beneficio en SLP se ha demostrado en su uso tras 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno o en terapia más prolongada, tras 5 años de tamoxifeno. La duración óptima del tratamiento con IA está establecida en 5 años (10), aunque en pacientes de alto riesgo de recaída (N+), y fundamentalmente en aquellos que han recibido los 5 primeros años de tamoxifeno, hay que plantear la extensión del IA hasta 10 años de acuerdo con los resultados publicados en el estudio MA17R (11) y en un metaanálisis reciente (12).

RECOMENDACIONES

- Para mujeres premenopáusicas el estándar de tratamiento es tamoxifeno durante 5-10 años y en aquellas de alto riesgo que se conviertan en posmenopáusicas durante los primeros 5 años de tratamiento con tamoxifeno, se debe considerar el cambio a IA.
- En pacientes premenopáusicas que requieren quimioterapia (por ser de alto riesgo clínico de inicio) y que recuperan la función ovárica (en especial durante el primer año, pero se debe considerar hasta los 2 años tras el tratamiento de quimioterapia), debe ser considerada la adición de castración ovárica a la terapia endocrina.
- En pacientes premenopáusicas menores de 35 años que mantienen la función ovárica, se debe considerar la supresión ovárica independientemente del riesgo inicial.
- En pacientes posmenopáusicas los IA (con un 4 % extra en beneficio) y, en casos de intolerancia a IA, el tamoxifeno son el estándar de tratamiento.
- Los IA pueden utilizarse tras 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno o como terapia extendida tras 5 años de tamoxifeno.
- La extensión de la terapia endocrina debe discutirse individualmente con cada paciente, valorando la relación riesgo-beneficio, sabiendo que el mayor beneficio aparece en pacientes con mayor riesgo clínico (afectación axilar al diagnóstico), o en aquellas que han recibido solo tamoxifeno durante los 5 años iniciales.

ASPECTOS PRÁCTICOS

- Toda paciente con expresión de receptor hormonal superior al 1 % se va a beneficiar de tratamiento con terapia endocrina.
- Es fundamental conocer el estatus menopáusico de la paciente al diagnóstico y, si es el caso, tras el tratamiento quimioterápico, antes de elegir tratamiento hormonal. En caso de duda, realizar controles periódicos de FSH y estradiol.

- Se deben considerar los efectos secundarios de cada una de las terapias endocrinas para seleccionar la más indicada en cada caso. Tener en cuenta la baja adherencia al tratamiento hormonal adyuvante.
- Valorar de forma individualizada la prolongación de la terapia endocrina hasta 10 años según tolerancia al tratamiento y riesgo de recidiva.
- El tamoxifeno se asocia con un incremento del riesgo de trombosis y de carcinoma de endometrio, por lo que está indicado el control con ecografía vaginal anual.
- Las pacientes que vayan a recibir tratamiento con IA y castración ovárica deben ser advertidas del riesgo de osteoporosis, por lo que habrá que considerar la realización de densitometría ósea de forma periódica (bienal).

LECTURAS RECOMENDADAS

ASCO guidelines. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):423-38.

Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019.

Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: A meta-analysis of 22,192 women in 11 randomized trials. SABCS. 2018; Abstract GS3-04.

SEOM. Clinical Guidelines in early breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):18-30.

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-717.
2. Breast Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2019. March 14, 2019.
3. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16. Erratum in: *Lancet.* 2013;381(9869):804.
4. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:1793-802.
5. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, Rudenstam CM, et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer.* 1998;34:632-40.
6. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:436-46.
7. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37.
8. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol.* 2012;30:709-17.

9. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12:1101-8.
10. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2008;26:1948-55.
11. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med.* 2016;375:209-19.
12. 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. Available from: https://www.sabcs.org/SABCS/2018/AllAbstracts_2018-12-03_Updated.pdf

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON QUIMIOTERAPIA

Alberto Arcediano del Amo

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara

TUMORES LUMINALES

Se recomienda el empleo de quimioterapia (QT) adyuvante en cáncer de mama precoz con receptores hormonales positivos y *HER2* negativo para tumores con alto riesgo clínico o genómico de recidiva. Las características clínicas asociadas con un mayor riesgo de recurrencia son: afectación ganglionar axilar (sobre todo N2-N3), tamaño tumoral (T2-T4), baja expresión de receptores hormonales, grado histológico 3, Ki-67 alto, invasión linfovascular y edad joven (1).

El desarrollo de las plataformas genómicas ha permitido predecir qué pacientes se benefician de la QT adyuvante y también estimar mejor el riesgo de recidiva de las mujeres tratadas solo con hormonoterapia. Su uso se ha generalizado para tumores luminales T1-T3 y/o N0-N1, en los que la indicación de QT adyuvante se limita a aquellos casos con riesgo genómico alto o intermedio (véase apartado “Plataformas génicas de evaluación del riesgo”), de este modo se evita su administración innecesaria en muchas pacientes.

En resumen, podemos concluir que la QT adyuvante tiene un papel relevante para tumores luminales en estadio III (principalmente N2 y N3) o con elevado riesgo de recidiva genómico, o características de luminal B. Por el contrario, no parece aportar un beneficio significativo en estadios I y II con bajo riesgo genómico y características de luminal A.

Para estimar la magnitud del beneficio de la QT pueden ser útiles las calculadoras de beneficio-riesgo como: Adjuvant online, PREDICT, Cancermath.net o Finprog.

TUMORES TRIPLE NEGATIVO

La QT adyuvante convencional continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento de los tumores triple negativo (TN) en estadios iniciales operados. Los estadios T1a N0 tienen muy buen pronóstico incluso sin la administración de QT adyuvante y, en general, se acepta que no hay un claro beneficio demostrado de la adyuvancia para tumores $\leq 0,5$ cm sin afectación ganglionar. Otro factor pronóstico que se está incorporando al algoritmo terapéutico es la presencia de alta infiltración ($\geq 30\%$) por TIL en el tumor, lo que conlleva una reducción notable en el riesgo de recaída aun en ausencia de quimioterapia adyuvante. Dado el comportamiento clínico agresivo de muchos carcinomas TN y la ausencia de otros tratamientos complementarios eficaces, se recomienda la QT adyuvante para todos los tumores $> 0,5$ cm sin afectación axilar y para aquellos con afectación axilar independientemente del tamaño tumoral (2).

A diferencia de lo publicado en neoadyuvancia, por el momento no existen estudios aleatorizados que demuestren el beneficio de la utilización de platino adyuvantes en pacientes con carcinomas TN no seleccionados ni en mujeres con mutación de *BRCA*.

En la actualidad se recomienda el uso preferente de QT neoadyuvante para la mayoría de los tumores TN (véase apartado “Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo”). Para aquellos casos tratados con QT neoadyuvante en los que hay persistencia de enfermedad tumoral

en la pieza quirúrgica, se puede valorar el empleo de capecitabina adyuvante de acuerdo con los resultados del estudio CREATE-X (3). Sin embargo, los datos presentados del ensayo CIBOMA/2004-01 (4) no han mostrado un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión ni de la supervivencia global con capecitabina adyuvante.

TUMORES HER2 POSITIVOS

Las indicaciones de quimioterapia adyuvante asociada a tratamiento anti-HER2 y los esquemas recomendados para tumores *HER2* positivos en estadios precoces se detallan a continuación, en el apartado “Tratamiento adyuvante con terapia anti-HER2”.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El uso de QT adyuvante disminuye el riesgo de recidiva y aumenta la supervivencia global de las pacientes. Según el metaanálisis del EBCTCG, el empleo de los regímenes modernos con antraciclinas (comparado con no QT) consigue reducir aproximadamente en un tercio la mortalidad por cáncer de mama (RR 0,64). Sin embargo, en los casos de bajo riesgo de recaída, el beneficio absoluto puede ser pequeño, por lo que la decisión de ofrecer QT adyuvante debe individualizarse de acuerdo con los factores de riesgo del tumor y con las características de la paciente (edad, comorbilidades, etc.).

Los esquemas recomendados para la mayoría de las pacientes incluyen la combinación de antraciclinas y taxanos (preferentemente de forma secuencial). El más empleado en nuestro medio es AC x 4 ciclos cada 3 semanas seguidos de paclitaxel semanal x 12 (Tabla II).

Los resultados del último metaanálisis del EBCTCG (7), que compara las dosis densas de antraciclinas frente a las dosis estándar, muestran una pequeña pero significativa reducción del riesgo de recidiva a 10 años (28 frente a 31,4 %), de la mortalidad por cáncer de mama (18,9 frente a 21,3 %) y de la mortalidad global (22,1 frente a 24,8 %). De acuerdo con estos datos, cabría considerar el empleo de esquemas de dosis densas (cada 2 semanas) sobre todo en pacientes de mayor riesgo, como aquellas con afectación ganglionar axilar o tumores TN.

Para las pacientes de bajo riesgo de recidiva o con historia de enfermedad cardiaca previa pueden ser apropiados esquemas sin antraciclinas como TC (docetaxel + ciclofosfamida) x 4 ciclos, que es superior en eficacia a AC x 4; o bien TC x 6 ciclos, que en un reciente metaanálisis (8) parece no inferior en supervivencia global a antraciclinas + taxanos secuenciales, aunque con una tendencia favorable a los esquemas convencionales en las pacientes de mayor riesgo: N2 y tumores TN. Otra opción posible es CMF x 6 ciclos, que ha demostrado un beneficio similar a AC x 4.

En las pacientes con un riesgo incrementado de toxicidad cardiaca también pueden sustituirse las antraciclinas convencionales por antraciclinas liposomales (FAC con Myocet®).

En mujeres ancianas es recomendable una valoración geriátrica integral antes de establecer la indicación terapéutica, ya que en función de las características de cada paciente (fragilidad, comorbilidades asociadas, etc.) puede ser adecuado usar esquemas convencionales, esquemas adaptados o bien no administrar QT.

- Tabla II -
Esquemas de tratamiento quimioterápico adyuvante más empleados en cáncer de mama

AC x 4 → paclitaxel x 12: - Adriamicina 60 mg/m ² día 1 - Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1, cada 21 días x 4 ciclos seguidos de paclitaxel 80 mg/m ² /semana x 12 ciclos	“Dosis densas” AC x 4 → paclitaxel: - Adriamicina 60 mg/m ² día 1 - Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1 cada 14 días x 4 ciclos (con profilaxis primaria con G-CSF) seguidos de paclitaxel 175 mg/m ² cada 14 días x 4 ciclos (con profilaxis primaria con G-CSF) o bien 80 mg/m ² /semana x 12 ciclos (esquema de paclitaxel semanal preferido)
AC x 4 → docetaxel x 4: - Adriamicina 60 mg/m ² día 1 - Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1 cada 21 días x 4 ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/m ² cada 21 días x 4 ciclos	TAC x 6: - Docetaxel 75 mg/m ² día 1 - Adriamicina 50 mg/m ² día 1 - Ciclofosfamida 500 mg/m ² día 1 cada 21 días x 6 ciclos con soporte de G-CSF
FEC ₁₀₀ x 3 → docetaxel x 3 - 5-fluorouracilo 500 mg/m ² día 1 - 4-epirubicina 100 mg/m ² día 1 - Ciclofosfamida 500 mg/m ² día 1 cada 21 días x 3 ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/m ² cada 21 días x 3 ciclos	FAC con Myocet® x 4 → paclitaxel x 12: - 5-fluorouracilo 500 mg/m ² día 1 - Myocet® 50 mg/m ² día 1 - Ciclofosfamida 500 mg/m ² día 1 cada 21 días x 4 ciclos seguidos de paclitaxel 80 mg/m ² /semana x 12 ciclos
TC x 4-6: - Docetaxel 75 mg/m ² día 1 - Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1 cada 21 días x 4 o 6 ciclos	CMF x 6: - Ciclofosfamida 600 mg/m ² días 1 y 8 - Metotrexate 40 mg/m ² días 1 y 8 - 5-fluorouracilo 600 mg/m ² días 1 y 8 cada 28 días x 6 ciclos

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Trasl Oncol. 2019;21:18-30.
2. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019;321:288-300.
3. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376:2147-59.
4. Martín M, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Efficacy results from CIBO-MA/2004-01_GEICAM/2003-11 study: A randomized phase III trial assessing adjuvant capecitabine after standard chemotherapy for patients with early triple negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2018;Abstract GS2-04.
5. Denduluri N, Somerfield MR, Eisen A, Holloway JN, Hurria A, King TA, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016;34:2416-27.
6. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, 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. Ann Oncol. 2017;28:1700-12.
7. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet. 2019;393:1440-52.
8. Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat. 2019;174:27-37.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TERAPIA ANTI-HER2

Diego Malón Giménez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

INTRODUCCIÓN

El *HER2/neu* es un receptor de membrana que pertenece a la familia de receptores de factores de crecimiento con actividad de tirosina quinasa implicados en la diferenciación, proliferación y supervivencia celular y que se encuentra amplificado o sobreexpresado en aproximadamente el 20 % de las pacientes con tumores de mama y se asocia a peor pronóstico. Generalmente van a requerir tratamiento adyuvante o neoadyuvante con QT y terapia anti-HER2 concomitante con los componentes no antraciclinas, a excepción de tumores muy pequeños con poco riesgo de recaída (usualmente < 3-5 mm). Beneficio demostrado también en T1a, T1b y T1c en supervivencia global (SG). Habitualmente pacientes con estadios II y III reciben tratamiento neoadyuvante (véase apartado “Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz *HER2* positivo”) y la cirugía como tratamiento inicial es la opción de preferencia en pacientes con tumores pequeños (< 2 cm) y ganglios negativos.

Los ensayos clínicos confirman el beneficio de la adición de *trastuzumab* a la QT. En un metaanálisis realizado en 2012 con ocho ensayos clínicos con más de 12.000 pacientes, se demuestra la mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) con disminución relativa del riesgo de recaída aproximado del 40 % (HR: 0,6; 95 % IC: 0,50-0,71) y en SG del 36 % (HR: 0,66; 95 % IC: 0,57-0,77) independientemente del esquema utilizado en concurrencia con componentes no antraciclinas de QT. La significación estadística en SG no se alcanza con la administración de trastuzumab durante menos de 6 meses (HR: 0,55; 95% IC: 0,27-1,11). En la tabla III encontramos los principales ensayos clínicos en cáncer de mama adyuvante HER2+ con QT basada en taxanos y antraciclinas y sin antraciclinas (TCH) anteriores a la era del doble bloqueo y anticuerpos conjugados.

– Tabla III –
Ensayos clínicos de fase III en cáncer de mama HER2+ en estadios iniciales, adyuvancia

Estudio	n	SLE			SG			Seguimiento	Referencia
		HR	QT	QT + H	HR	QT	QT + H		
NSABP B-31 / N9831	4.046	0,52	74 %	86 %	0,61	86 %	93 %	4 años	Pérez EA, JCO.2014;32
		0,60			0,63			8,4 años	
BCIRG-006*	3.222	0,61	75 %	84-81 %	0,59-0,66	87 %	92-91 %	5 años	Slamon DJ. Can Res. 2015
			68 %	75-73 %		79 %	86-83 %	10 años	

*Incluye brazo sin antraciclinas TCH. H: *trastuzumab*; HR: hazard ratio; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Respecto a la duración del mantenimiento de la terapia anti-HER2 con *trastuzumab* en adyuvancia, en el estudio HERA no se demostró que prolongar la terapia durante 2 años fuese superior a 1 año ni en SLE (69 % en ambos brazos; HR: 1,02; 95 % IC: 0,89-1,17) ni en SG (79-80 %). Respecto a la duración del tratamiento, 6 meses frente 12 meses, ni el estudio PHARE ni el estudio Short-HER consiguieron demostrar la no inferioridad del brazo de 6 meses en SLE (HR: 1,08; 95 % IC: 0,93-1,25 y HR: 1,15; IC: 0,91-1,46, respectivamente). Sin embargo, el estudio PERSEPHONE sí ha conseguido demostrar la no inferioridad de los 6 meses de adyuvancia con trastuzumab, en SLE a 4 años (89,4 frente a 89,8 %; HR: 1,07; 95 % IC: 0,93-1,24). Hay que recalcar que el PERSEPHONE incluye esquemas secuenciales y, en el subgrupo de concurrencia, práctica habitual en la actualidad, hubo beneficio con el mantenimiento 12 meses. Como conclusión, la recomendación actual en las diferentes guías clínicas es mantener el tratamiento con trastuzumab durante 12 meses, pese al aumento reversible de la cardiotoxicidad.

En pacientes con tumores pequeños < 2 cm con ganglios negativos en quienes se opta inicialmente por la cirugía, podría ser apropiado ofrecer adyuvancia con *paclitaxel* durante 12 semanas concurrente con trastuzumab hasta completar 1 año, de acuerdo con los resultados de un estudio de fase II realizado con 410 pacientes con el que se alcanza una SLE no invasiva a los 3 años superior al 98 %.

Disponemos de alternativas a la formulación IV de trastuzumab, como la formulación subcutánea de trastuzumab y biosimilares de trastuzumab, que han demostrado eficacia equivalente con similar seguridad, inmunogenicidad y farmacocinética en esta indicación.

DOBLE BLOQUEO

La adición de *pertuzumab* en pacientes de alto riesgo (> 2 cm y N+) en contexto de adyuvancia mejora la supervivencia libre de enfermedad invasiva (estudio APHINITY). En este estudio de fase III realizado con 4.800 pacientes con cáncer de mama operado N+ o N- de alto riesgo, tras 45 meses de seguimiento, se objetiva que las pacientes asignadas al doble bloqueo con pertuzumab mejoran la SLE invasiva a los 3 años (94,1 frente a 93,2 %; HR: 0,81; 95 % IC: 0,66-1,00). El beneficio es significativo en el subgrupo de ganglios positivos preplanificado (92 frente a 90,2 %; HR: 0,77; 95 % IC: 0,62-0,96). En el seguimiento a 6 años del estudio, el beneficio se mantiene fundamentalmente en el subgrupo con afectación axilar de inicio (HR 0,72; p = 0,0008) con una reducción absoluta del riesgo de recaída a 6 años del 4,5 %.

TERAPIA SECUENCIAL

En el estudio ExteNET el tratamiento durante un año de neratinib tras 1 año de trastuzumab adyuvante también mostró beneficio en SLE, particularmente en tumores ER+, aunque no existen datos de la adición con los esquemas actuales en neoadyuvancia/adyuvancia con bloqueo dual con pertuzumab. La diarrea de grado 3-4 alcanza un 40 %.

PACIENTES TRAS NEOADYUVANCIA CON ENFERMEDAD RESIDUAL

(Véase apartado “Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz HER2 positivo”.)

En pacientes que no alcanzan una respuesta completa patológica tras la neoadyuvancia, podemos continuar con 14 ciclos de T-DM1 (ado-trastuzumab emtasine), un anticuerpo conjugado de trastuzumab

con el agente citotóxico emtasina (inhibidor de microtúbulos). En el estudio KATHERINE realizado en 1.486 pacientes con cáncer de mama HER2+ en estadio temprano y con enfermedad residual invasiva tras neoadyuvancia con QT que contenía taxanos y anti-HER2, 14 ciclos de TDM1 frente a trastuzumab, mejoró la SLE a los 3 años de un 77 a un 88 % (HR: 0,50; 95 % IC: 0,39-0,64). El riesgo de recurrencia a distancia fue también menor (HR: 0,60; 95 % IC: 0,45-0,79). En el subgrupo de pacientes que recibieron bloqueo dual de HER2 (habitualmente con pertuzumab) también se comprobó el beneficio en SLE invasiva (HR: 0,54; 95 % IC: 0,27-1,06), si bien se trata de un análisis retrospectivo.

En la tabla IV se muestran los principales esquemas de tratamiento adyuvante para el cáncer de mama HER2+ y en la figura 1 la propuesta de algoritmo de manejo.

- Tabla IV -
Principales esquemas para cáncer de mama HER2+ adyuvancia

TCH	Docetaxel 75 mg/m ² , día 1 Carboplatino AUC 6, día 1 Trastuzumab 8 mg/kg (inducción) /6 mg/kg mantenimiento	6 ciclos cada 21 días Trastuzumab cada 21 días, mantener 1 año
AC-docetaxel + trastuzumab	Doxorubicina 60 mg/m ² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1	4 ciclos cada 21 días
	Docetaxel 100 mg/m ² día Trastuzumab 8 mg/kg (inducción) /6 mg/kg mantenimiento	4 ciclos cada 21 días Trastuzumab cada 21 días, mantener 1 año
AC-paclitaxel + trastuzumab	Doxorubicina 60 mg /m ² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1	
	Paclitaxel 80 mg/m ² día 1 Trastuzumab 8 mg/kg (inducción) /6 mg/kg mantenimiento	12 administraciones semanales Trastuzumab cada 21 días, mantener 1 año
FEC 100-docetaxel + trastuzumab	5-FU 600 mg/m ² día 1 Epirubicina 100 mg/m ² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1	3 ciclos cada 21 días
	Docetaxel 100 mg/m ² día Trastuzumab 8 mg/kg (inducción) /6 mg/kg mantenimiento	3 ciclos cada 21 días Trastuzumab cada 21 días, mantener 1 año
Esquemas anteriores + pertuzumab	Pertuzumab 840 mg (inducción) /420 mg mantenimiento IV	Cada 21 días iniciando en primer ciclo de taxano concurrente con trastuzumab y continuando hasta un máximo de 18 ciclos
Paclitaxel - trastuzumab	Paclitaxel 80 mg/m ² día 1 Trastuzumab 8 mg/kg (inducción) /6 mg/kg mantenimiento	12 administraciones semanales Trastuzumab cada 21 días, mantener 1 año

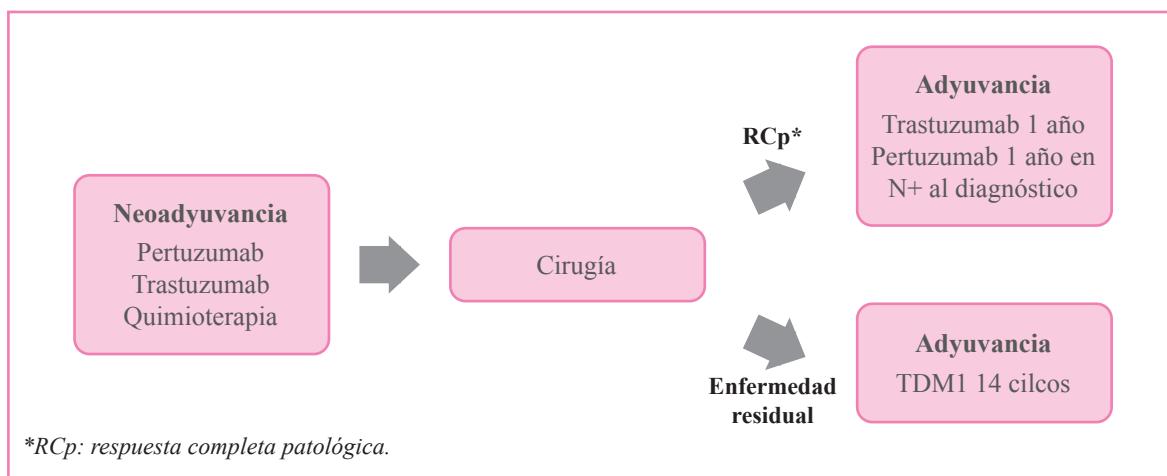


Figura 1. Propuesta de algoritmo de manejo del cáncer de mama HER2+ estadios iniciales si $T > 2$ y/o afectación ganglionar.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Jackish C, Stroyakovskiy D, Pivot X, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the Hanna Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; Apr 18:e190339.
- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Apr 18;(4):CD006243.
- Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):632.
- Piccart M. Oral presentation SABCS 2019. Available from: <https://www.sabcs.org/2019-SABCS-sup-sup-/2019-SABCS-Overview>
- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617. Epub 2018 Dec 5.
- Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

• • • • •

JUSTIFICACIÓN E INDICACIONES DE LA NEOADYUVANCIA

Santos Enrech Francés

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

INTRODUCCIÓN

Estrategia terapéutica que consiste, en contraposición a la adyuvancia, en administrar un tratamiento sistémico contra el cáncer después del diagnóstico histológico del tumor, pero antes del tratamiento locorregional (habitualmente cirugía), en la enfermedad no metastásica. También se la conoce como tratamiento *preoperatorio, primario o de inducción*.

El tratamiento neoadyuvante tiene ventajas fundamentales que han hecho que se implemente su utilización en aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de mama que tratamos en las diferentes unidades multidisciplinares. Respecto a la supervivencia, numerosos ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado una eficacia similar para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Con esta premisa, el tratamiento neoadyuvante permite aumentar las posibilidades de conservación de la mama (conversión de mastectomías en cirugías conservadoras), e incluso en casos candidatos a cirugía conservadora de entrada permite obtener mejores resultados cosméticos. Otra ventaja adicional de la neoadyuvancia es cuantificar la quimiosensibilidad del tumor midiendo la respuesta durante el tratamiento y, tras este, cuantificar el grado de respuesta patológica obtenida, lo que se asocia con un mejor pronóstico a largo plazo.

El empleo del tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz está avalado por diversas guías clínicas nacionales e internacionales como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la European Society for Medical Oncology (ESMO) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

VENTAJAS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA

1. Tratamiento precoz de las micrometástasis.
2. Infraestadificación → facilitar cirugías menos mutilantes:
 - Hacer operables tumores considerados irresecables (indicación original).
 - Aumentar la tasa de cirugías conservadoras (CC) de la mama entre candidatas a mastectomía.
 - Disminuir la tasa de linfadenectomías axilares (en caso de biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia).
3. Facilita importante información pronóstica, fundamentalmente en tumores triple negativo (TN) y HER2 positivo (HER2+).
4. Sirve como test de “quimiosensibilidad” *in vivo* (valorar la respuesta clínica/radiológica/patológica).
5. Puede condicionar y ayudarnos a optimizar el tratamiento adyuvante (A).

El clásico estudio NSABP B18 (que comparaba directamente la adyuvancia con la neoadyuvancia) dejó el punto 1 en una ventaja solo teórica, al revelar que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a largo plazo eran independientes del momento en el que se administrara la quimioterapia. Sin embargo, sí mostró la importancia de la neoadyuvancia a la hora de favorecer la realización de más CC y el gran valor pronóstico (claro impacto favorable en SLE y SG) de alcanzar con ella una respuesta completa patológica (RCp) en pacientes individuales (ventajas 2 y 3) (1).

El metaanálisis Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC), promovido por la Food and Drug Administration (FDA), además de identificar la definición de RCp que mejor se correlacionaba con la evolución (SLE y SG) a largo plazo (ypT0/is ypN0), confirmó la RCp como un robusto marcador pronóstico de beneficio a largo plazo, muy fuerte en tumores con subtipos más agresivos (TN, HER2+/RH- y RH+ de alto grado) y mucho más débil en tumores RH+ de bajo grado y HER2+/RH+ (ventajas 3 y 4) (2,3).

Recientemente se han desarrollado estrategias para dar en la adyuvancia una “segunda oportunidad” a aquellas pacientes identificadas como de peor pronóstico por detectarse enfermedad invasiva residual en la pieza quirúrgica posneoadyuvancia, tanto para tumores *HER2* negativos (estudio Create-X, ya mencionado anteriormente) como positivos (ensayo Katherine) (ventajas 4 y 5) (4,5).

En esta misma línea, pero de momento solo en el contexto investigacional, se está monitorizando el comportamiento del tumor en el seno de la neoadyuvancia (a “tiempo real”) con estudios de imagen (RM, PET/TC, etc.) y/o biológicos (biopsias seriadas, marcadores en plasma y niveles de células circulantes), con la intención de conseguir predecir la respuesta incluso antes de que se produzca; es decir, para identificar de forma *precoz* (tras solo 1-2 ciclos de neoadyuvancia) al colectivo de “pobres respondedoras” y así poder modificar “sobre la marcha” el esquema de neoadyuvancia y evitarles un tratamiento tóxico e inútil y mejorar con el cambio las tasas de RCp. Las características biológicas y genéticas del tumor residual posneoadyuvancia (de los subclones resistentes, al fin y al cabo “seleccionados” por la propia neoadyuvancia) también son fuente potencial de información a la hora de definir el pronóstico y el mejor tratamiento adyuvante.

La neoadyuvancia ofrece resultados en semanas (mientras que la adyuvancia lo hace en años), lo que la transforma en una *excelente plataforma de investigación* para testar nuevas terapias y biomarcadores predictivos (3). Sin embargo, el aumento en la tasa de RCp (objetivo principal en la mayoría de los ensayos de neoadyuvancia), y pese a su alto valor pronóstico en pacientes individuales, no ha sido aún validado como marcador subrogado de incremento de SLE ni SG (2,6) para aprobar el uso de nuevos agentes en cáncer de mama precoz.

INCONVENIENTES POTENCIALES DE LA NEOADYUVANCIA

- Riesgo de sobretratamiento sistémico (si el estadio clínico se sobreestima).
- Riesgo de progresión tumoral en el seno de la neoayuvancia.

El primero es, casi por definición, inexistente en la enfermedad HER2 + y TN (y fácilmente evitable en la luminal). El segundo es cada vez menos relevante gracias a la mejora de la eficacia de los tratamientos sistémicos, pero nos obliga a hacer una monitorización estrecha de la respuesta tumoral durante el tratamiento preoperatorio con la exploración física y los estudios de imagen oportunos.

Es necesario el abordaje integral de cada paciente candidato a tratamiento neoadyuvante en unidades multidisciplinares de trabajo.

RECOMENDACIONES Y ASPECTOS PRÁCTICOS (3,7)

Valorar indicar neoadyuvancia en toda paciente con diagnóstico histológico y estadio II-III clínico, sobre todo si:

- El tumor pertenece a los subtipos HER2+ o TN y/o,
- El único motivo por el que no puede beneficiarse, si lo desea, de una cirugía conservadora sobre la mama es el tamaño tumoral (o una relación desfavorable volumen tumoral/volumen mamario).
- En tumores inoperables o de dudosa resecabilidad (inflamatorios, T4, N2-N3, etc.) su indicación está fuera de toda duda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2483-93.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-72.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines) (2019). Breast Cancer (Version 1.2019). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after pre-operative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.
5. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
6. Prowell TM, Beaver JA, Pazdur R. Residual disease after neoadjuvant therapy-Developing drugs for high-risk early breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):612-5.
7. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margeli M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer. *Clin Trans Oncol.* 2019;21:18-30.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON HORMONOTERAPIA

Pablo Tolosa Ortega

Unidad de Cáncer de Mama y Ginecológico. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La terapia neoadyuvante endocrina (TNE) con inhibidores de la aromatasa (IA) de tercera generación (letrozol, anastrozol, exemestano) es una opción de tratamiento válida para tratar de evitar la poliquimioterapia (PQT) en pacientes posmenopáusicas, sin embargo, las recomendaciones sobre la TNE en las guías internacionales son poco precisas (1,2). La TNE con monitorización del Ki-67 es un tratamiento coste efectivo en el carcinoma de mama en estadios II y III con receptores hormonales positivos y HER2 negativo (3). Consiste en administrar un tratamiento hormonal previo a la cirugía con el objetivo de conseguir tasas de cirugía conservadora más altas, testar la hormonosensibilidad del tumor *in vivo* y valorar el pronóstico y/o la necesidad de quimioterapia adyuvante posterior en función de la respuesta y los factores pronósticos del cáncer de mama en la pieza quirúrgica según el Postneoadjuvant Endocrine Pronostic Index (PEPI-score) (4).

La indicación de la TNE debe discutirse en el comité multidisciplinar; se debe valorar en pacientes posmenopáusicas diagnosticadas de un carcinoma de mama luminal en estadios II o III en las que no se espera una respuesta a la quimioterapia por el fenotipo luminal o donde no hay *a priori* clara indicación de tratamiento con quimioterapia adyuvante, y que no sean candidatas a cirugía conservadora de entrada.

Otro escenario clínico diferente es el de aquellas pacientes posmenopáusicas diagnosticadas de un carcinoma de mama de perfil luminal, no candidatas por edad o comorbilidad a tratamiento agresivo (quimioterapia/cirugía) o con tumores localmente avanzados irresecables que serían candidatas a hormonoterapia +/- inhibidores CDK4/6 como tratamiento con intención paliativa (5-7).

ASPECTOS CLAVES

- *Tipo de TNE recomendada.* Se recomienda tratamiento con IA de tercera generación debido a que son más activos y consiguen mayores tasas de respuesta y de cirugía conservadora en comparación con tamoxifeno. Fulvestrant no se ha comparado con tamoxifeno ni IA en el escenario neoadyuvante (8). En pacientes premenopáusicas letrozol + goserelina podría ser una opción en situaciones excepcionales (9) que debe considerarse como tratamiento experimental.
- *Duración de TNE recomendada.* Se recomienda un mínimo de 16 semanas de TNE, la mayoría de los estudios indican que la máxima reducción tumoral se obtiene tras al menos 6 meses de tratamiento. Se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar resistencia hormonal.
- *Valoración de respuesta clínica.* Se recomienda examen físico mensual y prueba de imagen, como la ecografía, si existen dudas sobre la respuesta.

- Tabla V -
Cálculo del PEPI score

	RFS HR	Puntos (PEPI score)
Tamaño tumoral		
T1/2	-	0
T3/4	2,8	3
Adenopatías		
N0	-	0
N+	3,2	3
Ki-67		
0-2,7 %	-	0
2,7-7,3 %	1,3	1
7,3-19,7 %	1,7	1
19,7-53,1 %	2,2	2
+53,1 %	2,9	3
ER		
Negativo	0	0
Positivo	2,8	3
<i>Grupo 1 (PEPI = 0), grupo 2 (PEPI = 1-3), grupo 3 (PEPI > 4).</i>		

– *Valoración de la respuesta patológica.* Se recomienda evaluar el PEPI-score que valora el Ki-67, nivel de receptor de estrógenos, tamaño tumoral y afectación ganglionar en la pieza quirúrgica (Tabla V). Se establecen tres grupos de riesgo: grupo 1 (PEPI score 0): recidiva 3 % con o sin quimioterapia; grupo 2 (PEPI score 1-3): recidiva 5 % con PQT frente a 22 % sin quimioterapia, y grupo 3 (PEPI score > 4): recidiva 17 % con PQT y 35 % sin PQT. No se recomienda quimioterapia adyuvante en los pacientes del grupo 1 (4).

– *Monitorización de Ki-67 como predictor de respuesta.* Se podría realizar una biopsia para monitorizar el Ki-67 entre la 2.^a y 4.^a semanas de tratamiento. Un Ki-67 > 10 % se asocia con probabilidad menor del 2 % de obtener PEPI score 0 (10).

– *Tumores localmente avanzados irresecables.* Se recomienda terapia combinada con IA + inhibidores CDK4/6 (5-7).

BIBLIOGRAFÍA

- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. Breast Cancer. 2019;215.
- Reinert T, Gonçalves R, Ellis MJ. Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(5):23.
- Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2008;100(19):1380-8.
- Ficha técnica: Ibrance® 100 mg capsulas duras n.d. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161147003/FT_1161147003.html [Accessed: June 21, 2019].
- Ficha técnica: Kisqali® 200 mg comprimidos recubiertos con película n.d. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171221001/FT_1171221001.html [Accessed: June 21, 2019].
- Ficha técnica: Verzenios® 150 mg comprimidos recubiertos con película n.d. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181307015> [Accessed: June 21, 2019].
- Lerebours F, Rivera S, Mouret-Reynier M-A, Alran S, Venat-Bouvet L, Kerbrat P, et al. Randomized phase 2 neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficacy for postmenopausal, estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients: Results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial (UCBG 0609). Cancer. 2016;122:3032-40.
- Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:345-52.
- Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99:167-70.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Luis M. Manso Sánchez

Unidad de Cáncer Ginecológico y de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo (TN) es una enfermedad heterogénea, que afecta aproximadamente al 15 % de las pacientes con tumores mamarios. Con la excepción de los tumores medulares, los adenoides quísticos y los carcinomas apocrinos que tienen mejor pronóstico, el TN tiene en general un comportamiento agresivo.

El tratamiento neoadyuvante de los tumores TN obtiene una tasa de respuestas completas patológicas (RCp) en torno al 30-40 % de los casos, lo que se asocia a un excelente pronóstico (1). Se recomienda de manera general el uso secuencial de quimioterapia basada en taxanos y antraciclinas en la mayoría de los pacientes (evidencia I, B). En un estudio de fase III se obtuvo una mejoría en la tasa de RCp (43 frente a 34 %) cuando se compara nab-paclitaxel con paclitaxel convencional (2) mientras que en otro no se encontraron diferencias significativas en RCp (41 vs. 37 %) (3).

La adicción de platino se asocia con un aumento también de la tasa de RCp, de un 37 % a un 52,1 % (OR: 1,96, 95 %; IC: 1,46-2,62, $p < 0,001$), con un incremento significativo del riesgo de toxicidad hematológica de grado 3 o 4 (evidencia I, A). En un total de 96 pacientes con mutación en *BRCA* incluidos en dos ensayos clínicos aleatorizados, añadir carboplatino no se asocia de manera significativa con un aumento de la tasa de RCp (4). El efecto de estos compuestos a largo plazo aún es desconocido (evidencia I, B); así, el estudio GeparSixto encontró una mejoría en supervivencia libre de enfermedad (SLE) al añadir carboplatino (5), sin embargo, estos mismos resultados no se encuentran en el estudio CALGB 40603 (6).

Añadir de 6 a 8 ciclos de capecitabina adyuvante entre aquellos pacientes que presentan enfermedad residual invasiva tras un tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos fue seguro y eficaz y aumentó la SLE y la supervivencia global (SG) en el estudio de fase III, CREATE-X (7). Basándose en estos resultados y en un reciente metaanálisis (8), el tratamiento adyuvante con capecitabina puede considerarse en paciente con TN de alto riesgo que, tras quimioterapia neoadyuvante, presentan enfermedad residual (evidencia I, B). Este tratamiento, a su vez, tiene que equilibrarse bien con las potenciales toxicidades.

OPCIONES FUTURAS

Dado que la inmunoterapia ha demostrado eficacia en enfermedad metastásica de tumores TN, también se ha explorado su utilidad en enfermedad precoz. Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en taxanos +/- platino alcanzó una RCp del 60-80%, respectivamente, en un estudio de fase Ib/II. Recientemente se han comunicado los datos del ensayo de fase III de pembrolizumab en combinación con quimioterapia secuencial de taxano, platino y antraciclinas con una tasa de RCp del 64,8 % vs. 51,2 % a favor de la rama con inmunoterapia (9), independientemente del estado de expresión de PD-L1.

PUNTOS CLAVES

En resumen, el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo se basa en la combinación de antraciclinas y taxanos de manera secuencial. Añadir platinos puede considerarse una opción en pacientes con este tipo de tumores. En un futuro se verá si la inmunoterapia constituirá parte del tratamiento estándar para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortázar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;12;384(9938):164-72.
2. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:345-56.
3. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. 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: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2018;4(3):302-8.
4. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29:1497-508.
5. Von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, Salat CT, Rezai M, Zahm DM, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 8-12, 2015; Abstract S2-04.
6. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: Outcomes from CALGB 40603 (Alliance). Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 8-12, 2015; Abstract S2-05.
7. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376:2147-59.
8. Natori A, Ethier JL, Amir E, Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2017;77:40-7.
9. Neoadjuvant Pembrolizumab Takes on TNBC. *Cancer Discov*. 2019 Oct;9(10):OF4.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ HER2 POSITIVO

Eva María Ciruelos Gil

Unidad de Cáncer de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

VALOR DE LA REMISIÓN COMPLETA PATOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA

La respuesta patológica completa (RCp) a un tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama, medida como la ausencia de tumor invasivo en la mama y en los ganglios axilares después de dicho tratamiento, es un marcador pronóstico individual tanto de supervivencia libre de recaída como de SG, especialmente en los subtipos de cáncer de mama con mayor agresividad biológica y clínica como el cáncer de mama *HER2+* y *TN*. Esto ha convertido la tasa de RCp en el objetivo primario de los estudios neoadyuvantes en estos subtipos tumorales.

En un metaanálisis publicado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2012, se incluyeron un total de 12 estudios clínicos de neoadyuvancia en cáncer de mama (CTNeoBC), con 11.955 pacientes. De forma global, la RCp en mama y ganglios axilares (ypT0/is ypN0) se asoció con una mejoría significativa tanto en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR = 0,48; IC 95 %: 0,43-0,54) como de SG (HR = 0,36; IC 95 %: 0,31-0,42).

La asociación entre la RCp (ypT0/is ypN0) y el pronóstico a largo plazo es más marcada en subtipos de mayor agresividad biológica (triple negativo y HER2 positivo), y en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo esta asociación es muy relevante (HR de SLE = 0,39; IC 95 %: 0,31-0,50; y HR de SG = 0,34; IC 95 %: 0,24-0,47).

La adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y RRHH positivos se ha asociado a un incremento en la tasa de RCp del 12,6 %, y del 20,1 % en el grupo de pacientes RRHH negativos. A pesar de ello, la tasa de RCp conseguida con los mejores esquemas de quimioterapia más trastuzumab no ha superado el 50-55 % de los pacientes tratados. Por este motivo se han realizado estudios de combinación con nuevos fármacos anti-HER2 para mejorar la tasa de pacientes que en neoadyuvancia consiguen RCp.

PERTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2+

Pertuzumab es un fármaco inhibidor de la heterodimerización del receptor HER2; es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor HER2, inhibiendo la dimerización del receptor. La combinación de pertuzumab con trastuzumab (doble bloqueo anti-HER2), con mecanismos de acción complementarios, proporciona una inhibición más completa de la vía de señalización del receptor HER2 y esto da lugar a una actividad antitumoral superior a la de cualquiera de estos agentes en monoterapia en cáncer de mama HER2 positivo.

La adición de pertuzumab al tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos en cáncer de mama HER2 positivo inflamatorio, localmente avanzado o precoz de alto riesgo se asocia con un aumento significativo en términos de RCp en la mama y en la axila, que a su vez se traduce en un mejor pronóstico individual del paciente, y con un perfil de tole-

rabilidad y seguridad cardiaca favorable, según los resultados de los dos estudios de fase II realizados en el contexto neoadyuvante (Neosphere y Tryphaena) publicados hasta la fecha.

Estudio Neosphere

El estudio Neosphere de fase II, aleatorizado, multicéntrico, internacional y abierto, evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de quimioterapia (docetaxel) más trastuzumab +/- pertuzumab, como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo inflamatorio, localmente avanzado o precoz.

En los 417 pacientes reclutados, la adición de pertuzumab a trastuzumab y quimioterapia se asoció con un incremento significativo en la tasa de RCp en la mama (ypT0/is) del 16,8 % (45,8 % frente al 29 %; $p = 0,0141$), y en la mama y en los ganglios (ypT0/is pN0) del 17,8 % a favor de la adición de pertuzumab (39,3 % frente a 21,5 %), como se expone en la tabla VI.

Todos los pacientes del estudio Nesophere recibieron, tras la cirugía, 3 ciclos de antraciclinas y 1 año de trastuzumab en total como tratamiento adyuvante.

- Tabla VI -
Resultados del estudio Neosphere

	Rama A: trastuzumab + docetaxel (n = 107)	Rama B: pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 107)	Rama C: pertuzumab + trastuzu- mab (n = 108)	Rama D: pertuzumab + docetaxel (n = 94)
RCp (ypT0/is)	29 %	45,8 %	16,8 %	24 %
RCp (ypT0/is ypN0), %	21,5 %	39,3 %	11,2 %	17,7 %
RCp y pN+, %	7,5 %	6,5 %	5,6 %	6,3 %
RCp y receptores hormonales positivos, %	20,0 %	26,0 %	5,9 %	17,4 %
RCp y receptores hormonales negativos, %	36,8 %	63,2 %	27,3 %	30,0 %

Estudio Tryphaena

Se trata de un estudio de fase II cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad cardiaca de tres regímenes diferentes de administración de trastuzumab más pertuzumab más quimioterapia (con antraciclinas o sin ellas) en cáncer de mama precoz *HER2+*. En el estudio Tryphaena, la RCp en la mama (ypT0/is) fue del 61,6 % con el esquema FEC (fluouracilo más epirubicina más ciclofosfamida) más pertuzumab más trastuzumab x 3 ciclos seguidos de 3 ciclos de pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (rama A), del 57,3 % con el esquema FEC x 3 ciclos seguidos de 3 ciclos de pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (rama B), y del 66,2 % con el esquema TCHP (docetaxel más carboplatino más trastuzumab más pertuzumab) x 6 ciclos (rama C). La tasa de RCp en la mama y los ganglios (ypT0/is ypN0) en este estudio fue del 56,2 % para la rama A, 54,7 % para la rama B y del 63,6 % para la rama C (Tabla VII).

En ambos estudios la tasa de RCp fue mayor en el subgrupo de pacientes con RRHH-negativos en comparación con el subgrupo de pacientes con RRHH positivos, y este hallazgo es congruente con los resultados alcanzados por otros estudios y por el metaanálisis CTNeoBC.

– Tabla VII –
Resultados del estudio Tryphaena

	Rama A	Rama B	Rama C
	FEC + T + P x 3 Seguido de docetaxel + T + P x 3	FEC x 3 Seguido de docetaxel + T + P x 3	Docetaxel + carboplatino + T + P
ypT0 (RCp en mama)	61,6 %	57,3 %	66,2 %
ypTONO (RCp en mama y axila)	56,2 %	54,7 %	63,6 %

La actualización de los resultados del estudio Neosphere demostró que las pacientes que obtuvieron una RCp en la mama y en los ganglios (ypT0/is ypN0) tuvieron una mayor probabilidad de SLP a 5 años en comparación con las pacientes que no la obtuvieron (85 % si RCp frente a 76 % si no RCp; HR = 0,54, IC 95 %: 0,29-1,00).

De forma global, en ambos estudios las pacientes que obtuvieron una RCp (ypT0/is ypN0) tuvieron una reducción del riesgo relativo de progresión y recidiva, lo cual está en consonancia con los resultados del metaanálisis CTNeoBC.

También en ambos estudios se ha visto que la adición de pertuzumab no se asocia con una mayor toxicidad general y cardiaca.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

En la tabla VIII se muestran los esquemas de tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama *HER2+*.

– Tabla VIII –
Esquemas de tratamiento neoadyuvante *HER2+*

Quimioterapia neoadyuvante para <i>HER2+</i>	<ul style="list-style-type: none"> - FEC (fluouracilo 600 mg/m² + epirubicina 75 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²) x 3 ciclos + DTP (docetaxel 75 mg/m² + trastuzumab* + pertuzumab**) x 3 ciclos - TCHP: docetaxel 75 mg/m² + carboplatino AUC5-6 + trastuzumab* x 6 ciclos + pertuzumab** x 6 ciclos - AC cada 21 días x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanal x 12 ciclos y trastuzumab 8-6 mg/kg iv o 600 mg sc cada 3 semanas + pertuzumab** hasta cirugía. Posteriormente, completar 1 año de trastuzumab +/- pertuzumab** según respuesta patológica y estado ganglionar de inicio***
--	---

*Trastuzumab: no administrar junto a antraciclinas. Puede administrarse iv, requiriendo dosis de carga en la primera dosis (8 mg/kg seguido de 6 mg/kg en tratamiento trisemanal y 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg si es semanal), o sc (600 mg). Su uso debe ir acompañado de seguimiento de FE mediante MUGA o ecocardiografía cada 3 meses y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento. Puede administrarse durante radioterapia y junto a hormonoterapia.

**Pertuzumab: administrar junto a trastuzumab, a dosis de 840 mg (dosis de carga) seguido de 420 mg (dosis posteriores) iv cada 3 semanas.

***Considerar mantener doble bloqueo en adyuvancia, durante 18 ciclos, en aquellos pacientes con pCR con afectación ganglionar al diagnóstico.

Pacientes candidatas a recibir tratamiento neoadyuvante con enfermedad *HER2+*, basado en antraciclina + taxano + tratamiento anti-*HER2* (pertuzumab + trastuzumab):

- Pacientes con cáncer de mama con tamaño tumoral ≥ 2 cm, o
- Pacientes con cualquier afectación ganglionar clínica de la axila al diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Albanel J, Ciruelos E, de la Haba J, Martín M, Muñoz Molina B, de Salas-Cansado M, et al. Estimated Costs of Locoregional and Metastatic Recurrences in Patients with *HER2+* Breast Cancer in Spain. ISPOR 19th Annual European Congress. 29 october - 2 november 2016. Vienna, Austria.
- Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-19.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3676-85.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-72.
- Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012;486:346-52.
- 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.* 2010;375:377-84.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early *HER2*-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglavov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with *HER2*-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel *HER2*-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15:640-7.
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl); abstr 505.
- Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with *HER2*-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:869-78.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:188-94.
- Von Minckwitz G, Procter M, Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al., for the APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early *HER2*-Positive Breast Cancer. *NEJM.* 2017;377:122-31.
- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al., for the KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive *HER2*-Positive Breast Cancer. *NEJM.* 2019;14;380(7): 617-28.
- Perou CM, Parker JS, Prat A, Ellis MJ, Bernard PS. Clinical implementation of the intrinsic subtypes of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2010;11:718-9.
- 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.* 2013;24:2278-84.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglavov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in *HER2*-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-34.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

• • • • •

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA AVANZADO FENOTIPO LUMINAL

Diana Moreno Muñoz y Clara Olier Gárate

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 65-70 % de los casos de cáncer de mama metastásico presentan expresión de receptores hormonales (RH) y carecen de expresión de *HER2* (1). En este escenario las pacientes pueden beneficiarse de tratamiento hormonal con o sin tratamiento dirigido además de quimioterapia (QT).

TRATAMIENTO HORMONAL

En cáncer de mama metastásico hormonosensible *HER2* negativo se recomienda hormonoterapia (HT) como primera opción y se reserva la QT para casos de enfermedad sintomática/agresiva que requieran una respuesta rápida, así como para situación de resistencia hormonal, que aparece de forma primaria en un tercio de los tumores y de forma secundaria en casi todos los casos a lo largo de la enfermedad (Tabla IX). La elección del tipo de HT se basa en el estado menopáusico de la paciente, la comorbilidad asociada, los fármacos de HT recibidos previamente (ya sea tanto en la enfermedad precoz como durante la fase avanzada) y el perfil de toxicidad, y se recomienda emplear diferentes tratamientos de forma secuencial hasta que se desarrolle dicha resistencia hormonal, sin que exista en estos momentos una secuencia óptima establecida (3). Los fármacos clásicos (Tabla X) se pueden clasificar según el mecanismo de acción, que en última instancia disminuye la producción de estrógenos.

– Tabla IX –
Definición de resistencia hormonal primaria y secundaria o adquirida (2)

Resistencia primaria	Recaída en los primeros 2 años de HT adyuvante o dentro de los primeros 6 meses de HT de primera línea
Resistencia secundaria o adquirida	Recaída durante la HT adyuvante (tras los primeros 2 años), dentro de los 12 meses tras completar HT adyuvante o progresión después de los 6 meses de iniciar HT de primera línea
<i>HT: hormonoterapia.</i>	

Tratamiento en mujeres posmenopáusicas

Primera línea

En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente a partir de la conversión de andrógenos a estrógenos a través de la enzima aromatasa en tejidos periféricos, por ello los inhibidores de aromatasa (IA) de tercera generación se utilizan en esta población. Demostraron ser superiores a tamoxifeno en tasa de respuestas (TR), beneficio clínico y tiempo a la progresión, aunque no hay datos que apoyen la utilización de un IA frente a otro. También se puede bloquear

– Tabla X –
Fármacos de hormonoterapia disponibles, clasificados atendiendo a su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Clase	Fármaco
Bloqueo del RE	Modulador selectivo del RE	Tamoxifeno, toremifeno
Descenso del RE	Bloqueo irreversible del RE	Fulvestrant
Deprivación de estrógenos	Ablación ovárica Supresión ovárica con análogos de GnRH	Cirugía, radiación Goserelina, triptorelina, leuprolide
Inhibición de aromatasa (IA)	IA no esteroideo (3. ^a generación) IA esteroideo (3. ^a generación)	Anastrozol, letrozol Exemestano
Desconocido	Progesterinas Estrógenos a dosis altas	Acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona Dietilestilbestrol (DES)

Adaptado de las guías de práctica clínica SEOM (3). IA: inhibidor de aromatasa; RE: receptor de estrógenos.

el receptor de estrógeno (RE) mediante su degradación, como hace fulvestrant, lo que lleva a una pérdida irreversible de su función e inhibición completa de la vía de señalización del RE. Tras aprobar la dosis estándar de 500 mg en segunda línea, fulvestrant mostró su superioridad frente a anastrozol en primera línea (mediana de supervivencia libre de progresión [SLP] de 16,6 frente a 13,8 meses; *hazard ratio* [HR] 0,79); superioridad que es más significativa en las pacientes sin enfermedad visceral (mediana de 22,3 frente a 13,8 meses; HR 0,59) (4). El mayor avance en el tratamiento del cáncer de mama metastásico luminal ha venido con el desarrollo de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (iCDK). En particular, la inhibición de las CDK 4 y 6 bloquea la fase G1/S del ciclo celular y ello además disminuye la resistencia a la HT. Disponemos de tres iCDK 4/6 reversibles y selectivos aprobados (palbociclib, ribociclib y abemaciclib). En concreto, en mujeres posmenopáusicas, se vio que el tratamiento con iCDK 4/6 más IA es superior a IA en primera línea en términos de SLP (aumento de la mediana de 10 meses aproximadamente, HR 0,5) y tasa de respuestas (5-7). Como principal toxicidad destacó la neutropenia (grado 3-4 en el 62-66 % de los casos con palbociclib y ribociclib, que fue menor con abemaciclib: 23,9 %) y la diarrea en el caso de abemaciclib (grado 3-4: 9,5 %). Asimismo, se observó que la combinación de ribociclib con fulvestrant en comparación con fulvestrant en primera y segunda líneas también aporta beneficio en SLP (mediana de 20,5 frente a 12,8 meses; HR 0,59) y en SG tanto en primera (mediana NR vs. 45,1 meses; HR 0,70) (8) como en segunda línea de tratamiento (mediana 40,2 vs. 32,5 m; HR 0,73) (9). También en pacientes pretratados con HT en adyuvancia (< 12 meses desde fin del tratamiento adyuvante) o en enfermedad avanzada, abemaciclib en combinación con fulvestrant mostró aumento significativo de SG (46,7 vs. 37,3 meses; HR: 0,75) (10).

Recomendaciones: en primera línea (recaída ≥ 12 meses tras finalizar HT adyuvante o cáncer metastásico de inicio) recomendamos iCDK 4/6 con IA, aunque fulvestrant con iCDK 4/6 es una alternativa apropiada en todos los pacientes que no posean contraindicación para esta combinación. El tratamiento con fulvestrant en monoterapia podría elegirse en la primera línea en pacientes de mejor pronóstico (baja carga tumoral, sin enfermedad visceral) con comorbilidad importante que restrinja el uso de los iCDK. También podría utilizarse un IA en aquellos casos en los que no se pueda plantear la combinación o cuando la paciente prefiera la administración oral en lugar de la intramuscular de fulvestrant.

Segunda línea

La segunda línea dependerá del fármaco que se haya empleado en primera línea. Fulvestrant es la opción preferida cuando previamente se haya utilizado un IA. Además, la combinación de palbociclib, ribociclib y abemaciclib con fulvestrant demostró ser superior a fulvestrant en pacientes sin exposición previa a iCDK 4/6 tras progresión a IA, con aumento de SLP (HR 0,5) y tasa de respuestas (9,11,12). Además, la combinación de fulvestrant y palbociclib y ribociclib mostró aumento de SG (HR 0,75 y 0,72, respectivamente) (13,14). La estrategia de cambiar de un IA a otro de otra clase podría también considerarse, si bien es cierto que ofrece una TR generalmente baja. La administración de exemestano a la progresión de un IA no esteroideo (anastrozol o letrozol) se evaluó en una revisión sistemática de 2011 de nueve estudios. La TR osciló entre el 2 y el 26 % y la de beneficio clínico entre el 12 y el 55 % (15). Posteriormente se comprobó que, en esta situación, asociar everolimus (un inhibidor selectivo de mTOR) a exemestano frente a exemestano aumenta la SLP (mediana de 7,8 frente a 3,2 meses; HR: 0,45) y la TR, con una tasa de interrupción del tratamiento por efectos adversos del 29 %, 55 % de efectos de grado 3-4 (mucositis, anemia, disnea, hiperglucemia, astenia y neumonitis) (16). También existen datos en estudios de fase II de la eficacia de la combinación de everolimus más fulvestrant (mediana de SLP 12,3 meses), que puede ser una alternativa a la combinación con exemestano (17,18). Tras estos datos, se ha continuado explorando el bloqueo de la vía PI3K-AKT-mTOR. Aproximadamente el 40 % de los tumores RH + HER2 negativo presentan mutaciones activadoras en el gen *PI3KCA*, lo que induce la hiperactivación de la isoforma alfa (p110 α) de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), implicada en la progresión del cáncer y en la resistencia a HT. En este sentido, alpelisib (un inhibidor selectivo de la isoforma alfa de PI3K) en combinación con fulvestrant demostró mejorar la SLP en comparación con fulvestrant (11 frente a 5,7 meses; HR 0,65) y TR (26,6 frente a 12,8 %) en pacientes que habían progresado a IA y con mutación en *PIK3CA* en tejido tumoral; como efectos secundarios de grado 3-4 destacan: hiperglucemia (36,6 %), erupción cutánea (9,9 %) y diarrea (6,7 %), con una tasa de suspensión del tratamiento por toxicidad del 25 % (19). Sin embargo, solo se incluyó un número limitado de pacientes (11,7 %) que recibieron previamente iCDK 4/6 (el ensayo Bylieve, en reclutamiento activo, evaluará la eficacia de alpelisib en este contexto).

Recomendaciones: en segunda línea (recaída en o dentro de los 12 meses de completar HT adyuvante o progresión tras primera línea de enfermedad metastásica), el tratamiento dependerá del fármaco empleado en primera línea. A la progresión de IA, plantearíamos fulvestrant con iCDK 4/6 (si no se han usado previamente); a la progresión de IA con iCDK 4/6, podríamos optar por fulvestrant (próximamente junto a alpelisib en caso de mutación PIK3CA). Otra alternativa aceptable (por ejemplo en caso de que se quiera evitar inyección intramuscular) sería everolimus con exemestano (considerando su perfil de toxicidad) e incluso fulvestrant con everolimus.

Líneas posteriores

Tras progresión a dos líneas de HT (con o sin agente dirigido), el tratamiento debe basarse en la respuesta al tratamiento anterior, la carga tumoral y las preferencias individuales, pudiendo plantear alguno de los fármacos hormonales no empleados (como tamoxifeno). En general, las pacientes que han progresado después de múltiples líneas hormonales recibirán QT.

Tratamiento en mujeres premenopáusicas

En mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas se recomienda suprimir la función ovárica mediante anexectomía bilateral o el empleo continuo de agonistas de LHRH y, una vez que se ha inducido la menopausia, seguir las recomendaciones de las mujeres posmenopáusicas (2,3).

Si bien las mujeres premenopáusicas tienden a estar infrarrepresentadas en los ensayos clínicos de cáncer de mama metastásico, ribociclib se estudió específicamente en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas y se observó que, junto con tamoxifeno o IA no esteroideo y goserelina en primera línea, mejora la SLP (mediana de 24 frente a 13 meses; HR 0,55) y TR en comparación con el tratamiento hormonal. Se trata del primer estudio que además demostró beneficio en supervivencia global (SG), con una tasa a 3,5 años del 70,2 frente al 46 %; HR 0,71 (19). Dado que se objetivó un aumento del intervalo QTc en el grupo que recibió tamoxifeno-ribociclib, no se recomienda su uso conjunto (20).

En segunda línea, tenemos evidencia de que la combinación de iCDK 4/6 –fulvestrant– supresión ovárica es superior a la terapia endocrina: con palbociclib mediana de SLP 9,5 frente a 5,6 meses; HR 0,50 y TR 25 frente a 11,1 % (21); con abemaciclib mediana de SLP no alcanzada frente a 10,5 meses; HR 0,45 y TR 60,8 frente a 28,6 % (22).

Para aquellas pacientes que no desean la supresión ovárica, el tamoxifeno es una opción razonable.

Tratamiento en varones

Aunque disponemos de pocos datos en esta población, se recomienda castración química con análogos de GnRH y asociar combinaciones como en mujeres posmenopáusicas. Para aquellos que no deseen la castración, tamoxifeno sería una posibilidad aceptable (3).

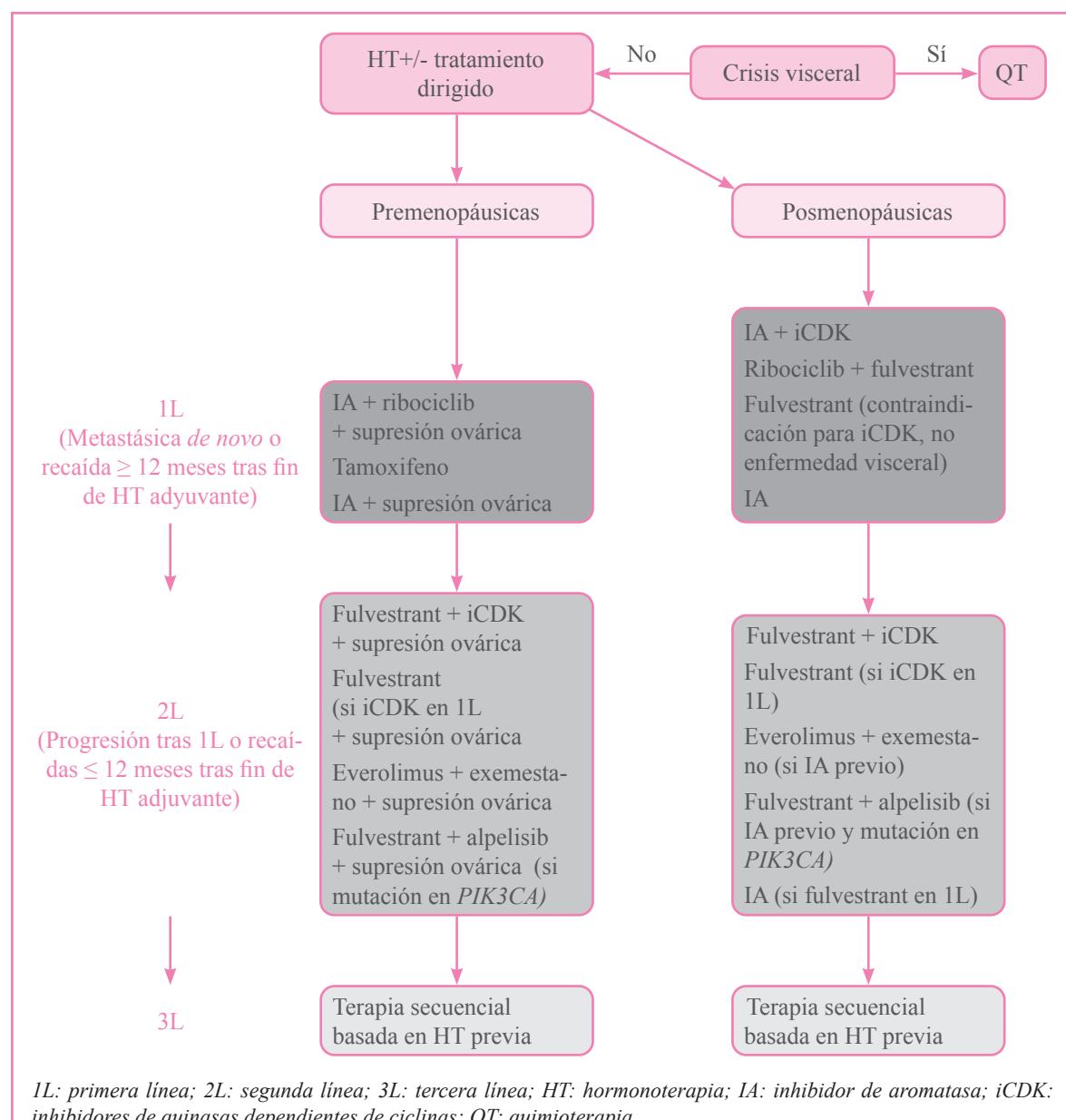
- No hay evidencia clara de que el uso concomitante de HT con QT mejore la supervivencia, por lo que no debe hacerse fuera de ensayo clínico (3).
- La HT ha de mantenerse hasta progresión o toxicidad. En los casos de toxicidad al tratamiento dirigido dentro de la terapia combinada, puede continuarse con el agente hormonal hasta progresión (3).
- Tras QT de primera línea, podría plantearse HT de mantenimiento (3).
- En esta población se ha aprobado el palbociclib en combinación con tratamiento endocrino (IA o fulvestrant) (23).

TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

En general, dado que la QT de combinación es más tóxica y no ha demostrado beneficio en SG, se prefiere elegir esquemas en monoterapia y reservar la combinación para pacientes con tumores agresivos, sintomáticos o que amenacen la vida de la paciente (2,3). El esquema de tratamiento ha de individualizarse considerando estado funcional, comorbilidad, efectos secundarios y preferencias de la paciente, sin una secuencia establecida. En general, en ausencia de contraindicación, las antraciclinas y los taxanos (paclitaxel, docetaxel) son de elección (especialmente en pacientes sin QT adyuvante previa o con recaídas tardías, teniendo en cuenta la dosis máxima acumulada de antraciclinas y valorando la opción de fórmulas liposomales) con TR 33-38 % (24). Cabe destacar la combinación de taxanos con bevacizumab (anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF-A), que ha demostrado aumentar la SLP y la TR y es una opción de QT en primera línea (donde bevacizumab debe continuar hasta progresión o toxicidad, y se puede añadir capecitabina o tratamiento hormonal de mantenimiento) (25). En pacientes tratadas previamente con antraciclinas y taxanos en adyuvancia, puede plantearse capecitabina (26) o vinorelbina (27) en primera línea. La segunda línea dependerá del tratamiento empleado en la primera línea; se puede emplear capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, nab-paclitaxel, doxorubicina liposomal y eribulina (2,3). Por otro lado, en pacientes con mutación germinal de *BRCA1/2* que hayan progresado a tratamiento hormonal (o que

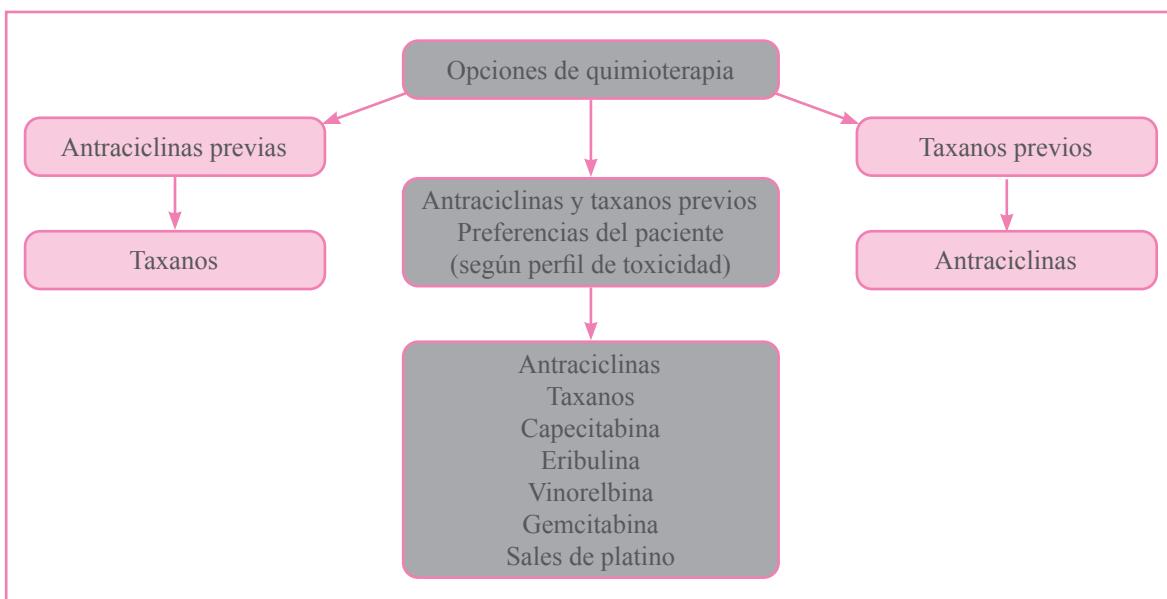
no sean aptas para ello) y que hayan recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en adyuvancia o para la enfermedad metastásica (no más de dos líneas en enfermedad metastásica), puede plantearse tratamiento con inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). En concreto, olaparib ha demostrado ser superior a quimioterapia elegida por el investigador (capecitabina, eribulina o vinorelbina) en términos de SLP (7 frente a 4,2 meses, HR 0,58), TR (59,9 frente a 28,8 %), además de presentar un perfil de toxicidad más favorable. Esta mejora en la SLP fue mayor en el subgrupo triple negativo (HR 0,43) que en pacientes con enfermedad con RH positivos (HR 0,82) (28). Dentro de los inhibidores de PARP también talazoparib ha demostrado una mayor SLP que la quimioterapia (8,6 vs. 5,6 meses, HR 0,54) en población *HER2* negativo portadora de mutación germinal en *BRCA* (29).

ALGORITMOS



1L: primera línea; 2L: segunda línea; 3L: tercera línea; HT: hormonoterapia; IA: inhibidor de aromatasa; iCDK: inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas; QT: quimioterapia.

Figura 2. Algoritmo de manejo en cáncer de mama metastásico fenotipo luminal.

**Figura 3.** Algoritmo de secuencia de quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eggersmann TK, Degenhardt T, Gluz O, Wuerstlein R, Harbeck N. CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *Bio Drugs*. 2019;33(2):125-35.
2. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2018;1;29(8):1634-57.
3. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21:31-45.
4. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541.
7. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). ESMO 2019 Congress; 29 September 2019. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribociclib>
9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465.
10. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Published online September 29, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>

11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425.
12. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot XB, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875.
13. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.
14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, de Laurentiis M, Im SA, et al. (2020). Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24.
15. Beresford M, Tumur I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A, et al. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(3):209-15.
16. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520.
17. Kornblum N. Oral presentation at 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium. Available from: <https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/Documents/SABCS-2016-Abstracts.pdf?v=1>
18. Schmidt P. Oral presentation at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. Available from: <https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/Documents/SABCS-2017-Abstracts.pdf>
19. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *NEJM.* 2019;25;381(4):307-16.
20. U.S. Food and Drug Administration: FDA expands ribociclib indication in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-ribociclib-indication-hr-positive-her2-negative-advanced-or-metastatic-breast-cancer>
21. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Pre-menopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist.* 2017;22(9):1028.
22. Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, Iwata H, Toi Masakazu, et al. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36S:ASCO #1002.
23. ESMO. Extended indication concerns treatment of male patients. Available from: <https://www.esmo.org/oncology-news/FDA-Expands-Approved-Use-of-Palbociclib-for-Metastatic-Breast-Cancer>
24. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1980.
25. Ciruelos E, Pérez-García JM, Gavilá J, Rodríguez A, de la Haba-Rodríguez J. Maintenance Therapy in HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: A New Approach for an old Concept. *Clin Drug Investig.* 2019;39(7):595-606.
26. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, Rosso R, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(9):1247.
27. Vogel C, O'Rourke M, Winer E, Hochster H, Chang A, Adamkiewicz B, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol.* 1999;10(4):397.
28. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523.
29. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753-63.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA AVANZADO FENOTIPO TRIPLE NEGATIVO

María José Echarri González

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo (TN) se define por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) y de *HER2*. Constituye un grupo heterogéneo de tumores que suponen un 15 % de los carcinomas de mama infiltrantes y están asociados en su estadio metastásico a una evolución clínica agresiva, con una supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) cortas, de 3-4 meses y 12-18 meses, respectivamente, con tratamientos basados en quimioterapia. Desde el punto de vista molecular, se han descrito seis subtipos de cáncer de mama TN: *basal-like* de tipo 1 y 2 (BL1 y 2), mesenquimal (M), mesenquimal *stem-like* (MSL) y luminal receptor de andrógeno (LAR). Desde el punto de vista genómico, se caracterizan por una gran inestabilidad genómica; la mutación más frecuente es en *TP53* (70 %) y las mutaciones en genes implicados en la recombinación homóloga (*BRCA1* y *BRCA2*) en un 10-20 %. A pesar de ello, la quimioterapia secuencial sigue siendo el tratamiento estándar para las pacientes con cáncer de mama TN metastásico (1).

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO

Quimioterapia

En pacientes con cáncer de mama TN no portadores de *BRCA* y que no hayan recibido quimioterapia previa, un tratamiento basado en antraciclinas o taxanos en monoterapia o en combinación se considera el tratamiento estándar. Para pacientes que han recibido antraciclinas o taxanos previos o en aquellos que no son subsidiarios a recibirlos por dosis acumulada previa o toxicidad, se pueden considerar como opciones otros fármacos en monoterapia como nab-paclitaxel, vinorelbina o capecitabina. Como esta última se ha introducido en el escenario adyuvante gracias a los resultados del estudio CREATE-X en pacientes que tras neoadyuvancia no alcanzaron respuesta patológica completa, vamos a encontrar pacientes que recaen tras haber recibido antraciclinas, taxanos y capecitabina en el ámbito neoadyuvante. En esta situación también podría valorarse la eribulina como una opción de tratamiento (2).

Las combinaciones de quimioterapia aportan una mayor tasa de respuestas objetivas (ORR) y SLP sin incrementar la SG, por lo que se reservan para pacientes con enfermedad agresiva sintomática o rápidamente progresiva. En este contexto, la combinación de platino con gencitabina se ha considerado como una opción para la primera línea de tratamiento, con una SLP de 7,7 meses y SG de 13 meses. Por otra parte, carboplatino en monoterapia se comparó en primera línea de cáncer de mama TN con docetaxel (fase III, ensayo TNT) y mostró similar eficacia en cuanto a ORR y SLP en población *BRCA* no seleccionada, y en población *BRCA* mutada a nivel germinal mostró superioridad en esos mismos parámetros junto con un mejor perfil de toxicidad, por lo que en ambas poblaciones es una importante opción de tratamiento en primera línea.

Quimioterapia y bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En el análisis conjunto de los ensayos clínicos de fase III en primera línea de cáncer de mama metastásico mostró un incremento de SLP en el subgrupo triple negativo de 8,1 frente a 5,4 meses para la quimioterapia sola, pero sin incremento de SG. A pesar de que en el estudio ATHENA la mediana de SG alcanzara los 18,3 meses, en ausencia de un biomarcador predictivo de respuesta, su indicación puede ser considerada como una opción en casos seleccionados. Bevacizumab también se ha explorado como tratamiento de mantenimiento en combinación con capecitabina para pacientes con respuesta inicial tras docetaxel y bevacizumab (ensayo IMELDA). En la población global del estudio la combinación fue superior en SLP y SG (39 frente a 23,7 meses) con una tasa de SG a 1 año para cáncer de mama TN del 91 %, por lo que esta estrategia se podría considerar en primera línea para evitar la toxicidad acumulada de los taxanos en mantenimiento (3,4).

Inmunoterapia

Dentro de los cánceres de mama TN hay un subtipo inmunoactivado de mejor pronóstico que se caracteriza por la presencia de linfocitos que infiltran el tumor (TIL) o por la expresión por inmunohistoquímica (IHQ) del ligando de muerte programada-1 (PD-L1), lo que además podría suponer un predictor de respuesta a los inhibidores del punto de control inmune (anti-PD-1 o anti-PD-L1). Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-L1 que en combinación con nab-paclitaxel ha demostrado un incremento en SLP y SG en primera línea para pacientes con cáncer de mama TN metastásico con expresión de PD-L1 (estudio IMpassion130). Se consideró PD-L1 positivo al 41 % de los pacientes si el infiltrado linfocitario peritumoral presentaba > 1 % PD-L1 medido por IHQ (SP142 PD-L1 immunohistochemical assay, Ventana Medical Systems). En esta población, la SLP fue de 7,5 meses frente a 5 meses (HR 0,62) y la SG actualizada de forma exploratoria fue de 25 frente a 18 meses a favor de atezolizumab más nab-paclitaxel (HR 0,71), por lo que dicha combinación ha sido aprobada por las agencias reguladoras como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama TN PD-L1+ (5).

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA Y SUCEIVAS

La quimioterapia secuencial con fármacos en monoterapia es generalmente la opción preferida siempre que el estado general de las pacientes y las toxicidades previas lo permitan. En este escenario las opciones pueden ser capecitabina, vinorelbina, eribulina, antraciclinas liposomales, gemcitabina o platino. Dado que no existe un tratamiento estándar, se debe ofrecer la posibilidad de participación en ensayos clínicos. En ausencia de terapias dirigidas para estas pacientes, la única excepción es la población con cáncer de mama TN portadora de mutación germinal para *BRCA*, donde los inhibidores de poliadenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP) han demostrado en dos ensayos clínicos de fase III incremento en SLP comparado con quimioterapia estándar (capecitabina, eribulina o vinorelbina). Se trata de los ensayos OlympiAD con olaparib y EMBRACA con talazoparib, ambos para pacientes *BRCA* mutadas previamente tratadas para la enfermedad metastásica, con una SLP a favor de olaparib frente a QT de 7 vs. 4,2 meses y a favor de talazoparib vs. QT de 8,6 vs. 5,6 meses. Dado que los inhibidores del PARP constituyen una nueva opción de tratamiento para pacientes con mutación de *BRCA*, se plantea la discusión actual de la necesidad de testar a todos los pacientes metastásicos triples negativos.

FUTURAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Actualmente hay varias líneas de investigación en cáncer de mama TN que incluyen inhibidores de EGFR, FGFR, VGFR o de la vía PI3K. Sin embargo, dado el conocimiento de los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama TN, se ha hecho especial hincapié en los inhibidores del receptor androgénico (AR) para los subtipos LAR. Hay en marcha ensayos clínicos de fase II y III con bicalutamida o enzalutamida en monoterapia o en combinación con quimioterapia o inhibidores de CDK para determinar su eficacia en tumores AR positivo. Aunque también está por determinar cuál debería ser la manera estándar de determinar el AR (6).

En cuanto a la activación de la vía PI3K en cáncer de mama triple negativo, se han encontrado mutaciones en PI3KCA o AKT en el subtipo LAR más que en el fenotipo basal. En relación con la inhibición de esta vía, hay en desarrollo dos fármacos paninhibidores de AKT (ipatasertib y capivasertib) que han explorado su eficacia en dos ensayos en fase II en primera línea metastásica en combinación con paclitaxel frente a paclitaxel: estudios LOTUS y PAKT, respectivamente. En ambos se objetivó un incremento modesto en SLP (6,2 meses para ipatasertib frente a 4,9 meses, y 5,9 meses para capivasertib frente a 4,2 meses) en la población por intención de tratar, que fue más marcado en la población con alguna alteración en la vía PI3K/AKT/PTEN (9 vs. 4,9 meses para ipatasertib; 9,3 vs. 3,7 meses para capivasertib). Está por ver cuál puede ser el mejor método de selección biomarcador de respuesta a este grupo de fármacos (pérdida de PTEN por IHQ, secuenciación masiva de alteraciones en la vía PIEK/AKT/PTEN) (7-8), así como los resultados de los estudios confirmatorios de fase III, en marcha.

Finalmente, cabe mencionar un anticuerpo conjugado-fármaco (sacituzumab govitecan IMMU-132) anti-TROP2 con un inhibidor de topoisomerasa-I, que en pacientes con cáncer de mama TN avanzado tras progresión a una mediana de 3 líneas de tratamiento ha demostrado en un ensayo de fase I-II una ORR del 33 % con una SLP de 5,5 meses y SG de 13 meses, por lo que su desarrollo y el de otros anticuerpos monoclonales conjugados está en marcha (9).

CONCLUSIONES

- En ausencia de terapias dirigidas, la quimioterapia sigue siendo el estándar de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama TN metastásico.
- En casos seleccionados de pacientes se podría valorar bevacizumab en combinación con quimioterapia en primera línea y eventualmente mantenimiento con capecitabina.
- Actualmente la combinación de inmunoterapia y nab-paclitaxel se podría considerar en pacientes con PD-L1 positivo (determinado por SP142 ventana) como primera línea de tratamiento (Tabla XI).
- Determinar el estado de la mutación de *BRCA* se debe contemplar en estas pacientes, ya que los inhibidores del PARP serían la mejor opción tras la primera línea de tratamiento.

- Tabla XI -
Resumen de la eficacia de la primera línea de tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico

	Taxanos	Platinos	Platino + gemcitabina	QT + bevacizumab	QT + atezolizumab
ORR	25-45 %	23-35 %	40-65 %	42 %	59 % (PD-L1+)
SLP (meses)	5	3	5	8	7,5 (PD-L1+)
SG (meses)	12	11-12	13	18,9	25 (PD-L1+)

BIBLIOGRAFÍA

1. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in Her-2 negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Curr Oncol.* 2015;22:29-42.
2. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopolous E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC4). *Ann Oncol.* 2018;29:1634-57.
3. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical Guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):31-45.
4. Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutiérrez L, Aparicio Salcedo MI. State of art of advanced triple negative breast cancer. *Breast J.* 2019;25(5):967-70.
5. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Medicine.* 2019;17:90-9.
6. Hwang S, Park S, Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer. *Pharmacol Ther.* 2019;199:30-57.
7. Bardia A, Mayer I, Vahdat L, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in refractory metastatic Triple negative breast cancer. *NEJM.* 2019;380:741-51.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA AVANZADO HER2+

Sergio Hoyos Simón

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Las opciones terapéuticas en cáncer de mama dependen de la expresión de receptores hormonales (RRHH) o si el tumor sobreexpresa *HER2*, un receptor del factor de crecimiento epidérmico, con actividad de tirosina quinasa que presentan aproximadamente el 20 % de estos tumores. Aunque históricamente la sobreexpresión de *HER2* se relacionaba con un aumento del riesgo de recurrencia y un pronóstico global peor, la terapia dirigida anti-*HER2* ha alterado el curso natural de la enfermedad y ha mejorado sustancialmente el pronóstico.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Para pacientes previamente no tratados o aquellos con un intervalo libre de enfermedad (ILE) mayor de 6-12 meses tras el tratamiento adyuvante con trastuzumab, la combinación de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab ha demostrado en el estudio CLEOPATRA (1) una ventaja en supervivencia libre de progresión (SLP) de más de 6 meses y un beneficio en supervivencia global (SG) de más de 15 meses frente a la combinación sin pertuzumab, lo que convierte a este régimen en el tratamiento de elección.

Diversos estudios de fase II han mostrado la actividad y tolerabilidad de pertuzumab y trastuzumab en combinación con otros citotóxicos como vinorelbina, paclitaxel, nab-paclitaxel y capecitabina, por lo que en algunas circunstancias se puede considerar reemplazar el docetaxel (2,3).

La práctica habitual es mantener el tratamiento hasta la mejor respuesta (habitualmente tras 4-6 meses) y posteriormente suspender la quimioterapia citotóxica y mantener el tratamiento con trastuzumab y pertuzumab hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Sin embargo, la duración óptima del tratamiento de mantenimiento con trastuzumab (con o sin pertuzumab) es desconocida.

En aquellos tumores con coexpresión de RRHH es práctica habitual usar terapia endocrina (inhibidores de aromatasa o tamoxifeno) en combinación con el mantenimiento de anti-*HER2* tras suspender la quimioterapia, aunque esta estrategia no se ha estudiado en ensayos clínicos aleatorizados.

En casos seleccionados de pacientes con tumores con receptor hormonal positivo y *HER2* positivo, la combinación de terapia endocrina con tratamiento anti-*HER2* puede ser una opción para aquellas pacientes con contraindicación o fuerte rechazo a la quimioterapia, escasa carga tumoral e intervalos prolongados libres de enfermedad. El estudio PERTAIN mostró una mejoría de la SLP con la combinación de un inhibidor de aromatasa (IA) con pertuzumab y trastuzumab de 18,9 frente a 15,8 meses de la combinación sin pertuzumab; sin embargo, la mitad de las pacientes del estudio habían recibido tratamiento previo de inducción con un taxano y no se ha demostrado beneficio en SG (4). Las combinaciones de letrozol y lapatinib (especialmente atractiva por su disponibilidad oral) o anastrozol y trastuzumab han demostrado beneficio en SLP frente al tratamiento exclusivo con IA.

Aquellos pacientes que recaen tras un intervalo libre de enfermedad (ILE) menor de 6-12 meses después de haber finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab, el tratamiento con ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) mejoró en el estudio EMILIA la SLP (10 frente a 6 meses) y la SG (31 frente a 25 meses) en comparación con el tratamiento con capecitabina y lapatinib, sin riesgo significativo de toxicidad severa (5). Este tratamiento también es una opción para aquellos pacientes que no son candidatos al tratamiento con taxano, pertuzumab y trastuzumab.

SEGUNDA LÍNEA

En pacientes que han progresado al tratamiento basado en trastuzumab, T-DM1 ha demostrado en el estudio EMILIA superioridad en SLP y SG sobre capecitabina/lapatinib (5), lo que hace que este sea el tratamiento recomendado de segunda línea.

TERCERA LÍNEA Y POSTERIORES

Aunque la evidencia disponible es limitada, la continuación del bloqueo de *HER2* a lo largo de las sucesivas líneas está recomendada y es práctica habitual.

La combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia puede considerarse en pacientes no expuestos previamente a pertuzumab (6). Asimismo, si no se ha empleado previamente, T-DM1 ha demostrado en el estudio TH3RESA superioridad sobre otras opciones en tercera o sucesivas líneas, con beneficio en SLP (6 frente a 3 meses) y en SG (22 frente a 15 meses) (7).

La combinación de capecitabina y lapatinib es una alternativa oral para los pacientes que han progresado a tratamiento basado en trastuzumab y es una alternativa de tratamiento frecuente tras el fracasado del tratamiento con T-DM1. Además, cuenta con evidencia significativa de su actividad en tratamiento de las metástasis cerebrales (8).

Trastuzumab y lapatinib son una opción alternativa de tratamiento sin quimioterapia, especialmente para pacientes polirratados y sin coexpresión de RRHH, puesto que en este subgrupo se halló mayor beneficio en SG en comparación con lapatinib en monoterapia. Sin embargo, esta opción no está comparada con otros tratamientos con quimioterapia. En pacientes con coexpresión de receptores hormonales, el estudio ALTERNATIVE (9) mostró un beneficio en SLP de la adicción de un inhibidor de aromatasa a trastuzumab y lapatinib, pero los datos de SG son aún inmaduros.

Trastuzumab en combinación con otras quimioterapias no usadas previamente es una opción para las líneas posteriores de tratamiento. La elección de la quimioterapia acompañante debe individualizarse en función de los perfiles de toxicidad y la exposición previa. Puede combinarse con taxanos, vinorelbina, capecitabina, eribulina, antraciclinas liposomales, platino, gencitabina o regímenes metronómicos, entre otros. Habitualmente se emplea una estrategia de combinación con monoquimioterapias secuenciales; sin embargo, no se ha demostrado beneficio en SG de las combinaciones de quimioterapia con trastuzumab. Si, tras alcanzar la máxima respuesta o debido a toxicidad, se suspende la quimioterapia, debe valorarse la continuación del bloqueo anti-*HER2*. Además, en pacientes con coexpresión de RRHH puede considerarse también la asociación de terapia endocrina.

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN PACIENTES CON PROGRESIÓN CEREBRAL

En aquellos pacientes con progresión exclusivamente cerebral y que hayan recibido un tratamiento local basado en cirugía o radioterapia sobre las metástasis cerebrales, debe mantener sin cambios la misma terapia basada en anti-*HER2* que estaban recibiendo.

Sin embargo, en pacientes con progresión cerebral al tratamiento con radioterapia y que no son candidatos a tratamiento local, debe considerarse usar un régimen alternativo de tratamiento sistémico, si es posible con alguna evidencia de actividad en metástasis cerebrales. Asimismo, cuando la enfermedad se encuentra en progresión también a nivel extracranial, debe plantearse el cambio de tratamiento sistémico de acuerdo con el algoritmo general de tratamiento (10).

CONCLUSIONES

Para la mayoría de los pacientes previamente no tratados o con recaídas después de los 6-12 meses de haber finalizado el tratamiento adyuvante, la primera de línea de tratamiento con trastuzumab, pertuzumab y un taxano es el estándar de tratamiento de acuerdo con el marcado beneficio en SG que se ha demostrado. T-DM1 es la segunda línea de tratamiento más adecuada para la mayoría de las pacientes, ya que ha demostrado aumentar la SG tanto en segunda línea como en líneas posteriores de tratamiento. Tras la progresión a estos agentes, las combinaciones con lapatinib (habitualmente capecitabina y lapatinib) o el uso de otras monoquimioterapias secuenciales en combinación con trastuzumab han mostrado beneficio. El empleo de terapia endocrina en combinación con el bloqueo anti-HER2 está justificado en casos seleccionados de pacientes con coexpresión de RRHH y que no sean adecuados candidatos a quimioterapia.

En líneas actuales de investigación se está explorando la introducción de otros anticuerpos monoclonales conjugados, así como nuevos fármacos inhibidores de la actividad quinasa de HER2, en el algoritmo terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-34.
2. Pérez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res.* 2016;18:126.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos M, Aapro F, André N, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
4. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, Christopher John Poole CJ. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2826.
5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-91.
6. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:1138-44.
7. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689.
8. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:141.
9. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018;36:8:741-8.
10. Ramakrishna N, Temin S, Chandraratnaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32:19:2100-8.

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez y María Cruz Martín Soberón

Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Después del cáncer de pulmón, el cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de metástasis cerebrales (1). Además, según se va consiguiendo mejorar la supervivencia en cáncer de mama, la incidencia de metástasis cerebrales está aumentando y en fases avanzadas de la enfermedad, la extensión en el sistema nervioso central (SNC) es un factor muy importante de morbilidad y mortalidad.

Los factores de riesgo para esta complicación son: presencia de metástasis pulmonares, edad por debajo de 40 años y diagnóstico de los subtipos luminal B y HER2 positivo. El riesgo de metástasis cerebrales es muy bajo, en contraste, en el subgrupo luminal A (2). En las pacientes HER2+ tratadas con trastuzumab adyuvante, el cerebro es uno de los lugares de desarrollo de metástasis más frecuente (2).

Globalmente, la incidencia de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama en estadio IV, ya sea al diagnóstico, ya sea a lo largo de la enfermedad, está situado entre el 25 y el 46 % (3,4).

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Manejo inicial

- Tratamiento local radical: indicado en pacientes con buena puntuación en la escala de Karnofsky (KPS) (70 o mayor), menor de 65 años, con el tumor primario controlado y también con otras metástasis sistémicas controladas.
- Si existe una única lesión, se recomienda realizar una resección de la lesión o radiocirugía. En caso de resección, se recomienda completar el tratamiento con radiocirugía sobre el lecho o radioterapia holocraneal si la radiocirugía no es posible. En el ensayo clínico N107/CEC.3 se aleatorizaron pacientes con resecciones por metástasis a recibir radiocirugía en la cavidad o radioterapia holocraneal. El tiempo a la recurrencia intracraneal fue más corto con radiocirugía, pero no hubo diferencias en supervivencia global (SG). El deterioro cognitivo fue mayor en los tratados con radiocirugía (5).
- Si existen varias metástasis cerebrales, se recomienda tratamiento con radiocirugía si es técnicamente posible. No hay consenso sobre si aporta un beneficio tratar con radioterapia holocraneal tras la radiocirugía. Los pacientes tratados con radioterapia holocraneal tienen una tasa menor de recurrencia intracraneal, pero presentan un mayor deterioro cognitivo y peor calidad de vida (6).
- Para un número de metástasis cerebrales superior a 5, no hay consenso sobre el tratamiento radioterápico óptimo: radiocirugía o radioterapia holocraneal.
- En el caso de que técnicamente no sea posible realizar radiocirugía (tamaño tumoral, número elevado de metástasis), la radioterapia holocraneal puede mejorar los síntomas, pero, si hay una lesión de mayor tamaño, con efecto de masa, puede considerarse su resección en casos seleccionados.
- En pacientes mayores de 65 años, con pobre situación funcional o con enfermedad sistémica no controlada, se recomienda el tratamiento de radioterapia holocraneal o el tratamiento paliativo y de soporte si la situación sistémica es mala o de difícil control.

Consideraciones especiales en el manejo inicial de pacientes HER2 positivo

En estas pacientes, el tratamiento sistémico anti-HER2 puede ser eficaz y evitar o retrasar el tratamiento con radioterapia. La eficacia de capecitabina asociado a lapatinib en metástasis cerebrales se demostró en el ensayo LANDSCAPE, en el que 45 pacientes con metástasis cerebrales no tratadas previamente fueron tratadas con lapatinib (1.250 mg/día) más capecitabina (2.000 mg/m²/día los días 1-14 de cada 21 días). A pesar de que el 90 % de las pacientes habían recibido trastuzumab, la tasa de respuestas fue del 66 %, con una supervivencia libre de progresión de 5,5 meses y una tasa de supervivencia a los 6 meses del 91 % (7).

Tratamiento de soporte

- El tratamiento con anticomiciales no está justificado si no ha habido clínica comicial previa (8).
- En el tratamiento anticomicial se recomiendan fármacos sin interacciones farmacológicas, con pocos efectos secundarios y que tengan presentaciones para administración parenteral, como lacosamida, levetiracetam o ácido valproico.
- El uso de dexametasona debe estar motivado por la presencia de clínica asociada al edema y el efecto de masa.

Tratamiento de la recidiva cerebral

- Dependiendo de la situación sistémica de la enfermedad, el tipo de tratamiento inicial y el tiempo transcurrido desde este, se puede considerar la cirugía, la radiocirugía o la radioterapia holocraneal si no se hubiese utilizado antes.
- En pacientes RRHH+, se han descrito respuestas cerebrales tanto con tamoxifeno como con inhibidores de la aromatasa, que atraviesan adecuadamente la barrera hematoencefálica (BHE) (9).
- Los citotóxicos con mayor actividad en metástasis cerebrales son capecitabina, 5-fluouracilo, ciclosfosfamida, carboplatino y metotrexate. Aunque algunos de ellos tienen poca capacidad para atravesar la BHE, posiblemente el aumento de la permeabilidad causada por el tumor facilite la difusión de estos fármacos. Sin embargo, la tasa de respuesta a quimioterapia en metástasis cerebrales es baja y de duración escasa.
- En las pacientes con metástasis cerebrales pretratadas, lapatinib junto a capecitabina tiene una tasa de respuestas del 20 %, con una SLP y SG de 4 y 11 meses, respectivamente (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22:2865.
2. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, Speers C, Knowling M, Gelmon K. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:753.
3. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, Speers C, Knowling M, Gelmon K, et al. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:753.
4. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113:2638.
5. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whittton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1049.

6. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31:65.
7. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:64.
8. Manejo y tratamiento de crisis epilépticas en pacientes con tumores cerebrales y cánceres. GEIMO. Disponible en: <https://www.geimo.es/privado/guias/ManejoCrisisEpilepticas.pdf>
9. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, Srivastava PK, Srivastava M, Kumar S, et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer-a case report. *Breast.* 2006;15:440.
10. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:141.

OTROS TRATAMIENTOS DE SOPORTE

Cristina Pernaut Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Cáncer de mama precoz

Las mujeres con cáncer de mama precoz pueden presentar pérdida de masa ósea por la menopausia inducida por los tratamientos (quimioterapia o de la ablación de la función ovárica u ooforectomía) o por la toma de inhibidores de la aromatasa. En estas mujeres con osteopenia u osteoporosis (T-score ≥ 2 o T-score $\geq 1,5$ y un factor de riesgo adicional), además de las recomendaciones generales (ejercicio físico, suplementos de calcio y vitamina D, y evitar el consumo de alcohol y tabaco), podemos plantear el uso de antirresortivos.

Los bifosfonatos actúan causando la apoptosis de los osteoclastos y, con ello, disminuyen la tasa de resorción ósea. Se pueden utilizar bifosfonatos tanto orales (ibadronato, risedronato o alendronato) como intravenosos (ácido zoledrónico) en este escenario. Como alternativa, el denosumab (un anticuerpo monoclonal dirigido frente al RANKL, que bloquea la activación de los osteoclastos) también ha demostrado mejorar la masa ósea.

Se ha estudiado el impacto de los antirresortivos en la supervivencia libre de recidiva del cáncer de mama. En un metaanálisis del EBCCTG parecía haber un beneficio en supervivencia en aquellas pacientes que recibieron bifosfonatos en la adyuvancia, pero este era marginal y no está aprobado su uso con esta indicación. Por otro lado, un estudio con denosumab adyuvante no encontró diferencias frente a placebo en el riesgo de recidiva.

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El lugar más frecuente de diseminación del cáncer de mama es el esqueleto, y hasta el 70 % de las pacientes acaban desarrollando metástasis óseas. Los eventos relacionados con el esqueleto (ERE) generan una importante morbimortalidad e incluyen las fracturas patológicas, la necesidad de cirugía o radioterapia óseas, la hipercalcemia tumoral y la compresión medular.

En este escenario, el ácido zoledrónico intravenoso ha demostrado ser superior a los bifosfonatos orales. La administración del ácido zoledrónico cada 3 meses en lugar de mensualmente ha demostrado no ser inferior en la prevención de ERE, y además es menor la tasa de osteonecrosis de maxilar (ONM). Es fundamental la monitorización de la función renal (ya que requiere ajuste de dosis con aclaramientos de creatinina de entre 60 y 30 ml/hora y está contraindicado por dejado de esas cifras), y el control de los iones (ya que causa hipocalcemia y es necesario añadir suplementos de calcio con vitamina D). La ONM, que genera mucha morbilidad, aparece más frecuentemente cuando se realizan manipulaciones dentales, por lo que es fundamental que el paciente conozca esta posible complicación.

El denosumab, la alternativa al ácido zoledrónico iv, ha demostrado superioridad frente a este en la prevención de ERE en mujeres con cáncer de mama metastásico, con un perfil de seguridad algo diferente (Tabla XII).

– Tabla XII –
Resultados de eficacia y de eventos adversos más frecuentes de denosumab frente a ácido zoledrónico en cáncer de mama metastásico

	Denosumab (120 mg sc cada 4 semanas)	Ácido zoledrónico (4 mg iv cada 4 semanas)
Número de pacientes	1.026	1.020
Mediana al primer ERE	32,4 meses	26,4 meses
	HR 0,82, p > 0,001	
ONM	2 %	1,4 %
Hipocalcemia	5,5 %	3,4 %
Síndrome pseudogripal	10,4 %	27,3 %
Insuficiencia renal	0,2 %	2,5 %

ERE: eventos relacionados con el esqueleto; HR: hazard ratio; ONM: osteonecrosis de maxilar.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Factores estimulantes de la eritropoyesis

Están indicados en pacientes oncológicos que están recibiendo quimioterapia, con anemia sintomática con cifras de Hb < 10 g/dl o asintomática con Hb < 8 g/dl, y tras corregir otras deficiencias (hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico, etc.). El objetivo es mejorar los síntomas derivados de la anemia disminuyendo las necesidades de transfusiones de hematíes. El objetivo es alcanzar niveles de Hb < 12 g/dl, debido al incremento del riesgo de trombosis. Si no ha habido respuesta a estos fármacos tras 4-8 semanas de tratamiento, debe suspenderse (excepto si se ha empleado la epoetina theta, en la que sí se escala la dosis).

Las dosis empleadas se muestran en la tabla XIII.

– Tabla XIII –
Estimulantes de la eritropoyesis aprobados en pacientes con cáncer y su dosificación

Epoetina alpha	450 IU/kg sc semanal o 150 IU/kg sc 3 veces por semana
Epoetina beta	30.000 IU sc semanal
Epoetina theta	20.000 IU sc semanal, la dosis debe ser doblada si tras 4 semanas la Hb no ha subido al menos 1 g/dl
Epoetina zeta	450 IU/kg sc semanal o 150 IU/kg sc 3 veces por semana
Darbepoetina alpha	500 µg (6,75 µg/kg) sc cada 3 semanas o 2,25 µg/kg sc semanal

Factores estimulantes de colonias de granulocitos

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) se pueden emplear para reducir el riesgo de neutropenia asociada a quimioterapia de forma secundaria (tras un episodio de neutropenia

febril) o primaria. Se recomienda profilaxis primaria si el esquema de quimioterapia que se va a emplear tiene una tasa de neutropenia febril elevada (superior al 20 %), o moderada (entre el 10 y el 20 %) si el paciente tiene factores de riesgo: edad ≥ 65 años, mala situación general o desnutrición, cifras bajas de neutrófilos pretratamiento, neutropenia afebril en ciclos previos o líneas de quimioterapia previas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aapro MS, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(February):iv271.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47(1):8-32.
- Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2014;25(April):124-37.
- Coleman R, Gray R, Powles T, Paterson A, Gnant M, Bergh J, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1353-61.
- DeVita Jr V, Hellman LTS, Rosenberg SA. Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Wolters Kluwer; 2018.
- Ewelina B, Fengfeng C, Marcus V. Bone targeted therapies in advanced breast cancer. Swiss Medical Weekly. 2017;147(June):1-11.

CAPÍTULO

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Pastora Caballero Guerra, Sara Montemuiño Muñiz, María José Expósito Casas, Begoña Caballero Perea,
María Victoria de Torres Olombrada, Tamara García Cañibano, Soraya Marcos Sánchez,
Virginia García Jarabo y Blanca Ludeña Martínez

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

La radioterapia es un arma terapéutica esencial en el tratamiento del cáncer de mama, ya que mejora no solo el control local de la enfermedad, sino también la supervivencia (1) (Tabla I).

RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA (SOBRE LA GLÁNDULA MAMARIA)

Indicación y volúmenes de tratamiento

Está indicada la irradiación de toda la glándula mamaria en todos los casos de tumores infiltrantes, aunque se puede considerar la irradiación parcial en aquellos casos que cumplan determinados criterios (pacientes de > 60 años, tumor ≤ 2 cm, unifocal, de histología no lobulillar, ganglios negativos, receptores hormonales positivos, ausencia de carcinoma *in situ* extenso y sin invasión vascular) (2).

Se valorará la irradiación de toda la glándula mamaria en todos los casos de carcinoma ductal *in situ* y se considerará la opción de no hacerlo en casos seleccionados de buen pronóstico.

Se realizará sobreimpresión (*boost*) sobre el lecho de la tumorectomía en todas las pacientes menores de 70 años, independientemente del estado de los márgenes de resección, y en todas aquellas con márgenes próximos/positivos no ampliables (3).

- Tabla I -
Radioterapia adyuvante en cáncer de mama

	Mama (cirugía conservadora)	Boost	Pared torácica (mastectomía)	Axila niveles I, II, III y FSC	Axila solo nivel III y FSC	Mamaria interna
Indicación	Siempre si tumor infiltrante (valorar irradiación parcial). Individualizar en <i>in situ</i>	Siempre en < 60-70 años. Si márgenes próximos o positivos no ampliables	T3-T4 N+ T2 con factores de riesgo	Tras BSGC si N+ o T4N0. Tras LA, si insuficiente, enfermedad residual o infiltración de grasa axilar	Tras LA, si N+ sin criterios para irradiar todos los niveles	Siempre si afectación demostrada Valorar en $\geq T3$, cuadrantes central/interno, o N2/N3
Dosis/fracción (Gy)	40,05/2,67 50/2	13,35/2,67 SIB a 2,4 (25 fx) o 3,2 (15 fx)	40,05/2,67 50/2	40,05/2,67 50/2	40,05/2,67 50/2	40,05/2,67 50/2
Técnica de tratamiento	3D/IMRT	3D/IMRT/ SIB/ BQ	3D/IMRT	3D/IMRT	3D/IMRT	3D/IMRT

Dosis, fraccionamiento y técnicas de tratamiento

Se considera tratamiento estándar el hipofraccionamiento moderado (4) con dosis a la mama de 40,05 Gy y *boost* de 13,35 Gy (dosis total de 53,4 Gy) con fraccionamiento de 5 fracciones (fx) de 2,67 Gy por semana. También se puede emplear un fraccionamiento clásico de 50 Gy a la mama y *boost* de 16 Gy (dosis total 66 Gy) con fraccionamiento de 5 fx de 2 Gy por semana o técnicas de *boost* integrado (SIB), que se administra en 15 fracciones (una dosis por fracción a la mama de 2,67 Gy y al *boost* de 3,2 Gy), o en 25 fracciones con dosis por fracción a la mama de 2 Gy y al *boost* de 2,4 Gy. El *boost* se podrá realizar también con braquiterapia (BQ) de alta tasa de dosis (HDR), por ejemplo en 2 fx de 10 Gy.

La radioterapia conformada tridimensional (RTC3D) es la técnica de tratamiento considerada como estándar, aunque también se pueden utilizar técnicas de intensidad modulada (IMRT) si se precisa y técnicas de decúbito prono o *breath-hold* en aquellas pacientes que lo requieran.

RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA RADICAL (SOBRE LA PARED TORÁCICA)

Indicación y volúmenes de tratamiento

Está indicada la irradiación de la pared torácica en todos los casos de T3-T4 y en todos los N+ independientemente del T. En T1-T2 se valorará de forma individual la irradiación de la pared cuando existan alguno de estos factores de riesgo: invasión linfovascular, grado 3, T ≥ 2 cm o margen estrecho o afecto no ampliable, sobre todo en pacientes < 50 años. Se valorará la sobreimpresión en la cicatriz solo en caso de enfermedad residual.

Dosis, fraccionamiento y técnicas de tratamiento

Se pueden emplear los mismos fraccionamientos que para la irradiación de la glándula mamaria, tanto el fraccionamiento convencional (50 Gy a la pared torácica en 5 fx de 2 Gy por semana) como hipofraccionamiento moderado (40,05 Gy con fraccionamiento de 5 fx de 2,67 Gy por semana).

El tratamiento se podrá realizar con técnicas de RTC3D, IMRT y si se precisara se pueden emplear técnicas de *breath-hold*.

RADIOTERAPIA SOBRE CADENAS GANGLIONARES

Indicación y volúmenes de tratamiento

Tras *biopsia selectiva del ganglio centinela* (BSGC), se irradiarán las cadenas ganglionares de los niveles I, II, III y la fosa supraclavicular (FSC) en todos los casos con ganglios positivos, independientemente del número o carga tumoral, y en caso de T4 tras mastectomía.

Tras *linfadenectomía (LA)*, se irradiarán los niveles III y la FSC en todos los casos de ganglios positivos o vaciamiento insuficiente (< 10 ganglios). Los niveles I y II se irradiarán solo en caso de enfermedad residual, infiltración masiva de grasa periganglionar o vaciamiento insuficiente. La irradiación de la *cadena mamaria interna* (5) estará indicada siempre si hay afectación clínica o histológica, y habrá que considerarla en caso de los siguientes factores de riesgo: pacientes premenopáusicas, tumores $\geq T3$, tumor de cuadrantes central/internos o afectación axilar N2/N3.

Dosis, fraccionamiento y técnicas de tratamiento

La dosis a las áreas ganglionares será la misma y con el mismo fraccionamiento seleccionado para la mama o la pared torácica (50 Gy a 2 Gy/fx en 25 fx o 40,05 Gy a 2,67 Gy/fx en 15 fx) y se emplearán técnicas de RTC3D o IMRT.

Nota: Cuando se administre QT neoadyuvante, para indicar el tratamiento de RT se considerará siempre el estadio más desfavorable.

LECTURAS RECOMENDADAS

Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol. 2015;114(1):3-10. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.030. Epub: 2015 Jan 24

Oncoguía SEGO. Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2017. Disponible en: https://www.semnim.es/grupos_trabajo/viewer/getAnnex/349

BIBLIOGRAFÍA

- McGale P, Taylor C, Correa C, Cutler D, Duane F, Ewertz M, et al. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). 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;21;383(9935):2127-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: Lancet. 2014;22;384(9957):1848.

2. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;18;7:CD007077. DOI: 10.1002/14651858.CD007077.pub3. Review
3. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs NO Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017;1;3(1):42-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3031
4. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Breast Cancer Res Treat. 2017;162(3):409-17. DOI: 10.1007/s10549-017-4118-7. Epub: 2017 Feb 3. Review.
5. Haffty BG, Whelan T, Poortmans PM. Radiation of the Internal mammary Nodes: Is There a Benefit? J Clin Oncol. 2016;1;34(4):297-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.7552. Epub: 2015 Nov 30.

TRATAMIENTO PALIATIVO

Rosa María Prados Losa

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La radioterapia ofrece múltiples opciones de control local en las pacientes con carcinoma de mama en estadio metastásico, tanto para el alivio de síntomas como para la prevención de eventos adversos. Además, en los últimos tiempos cada vez desempeña un papel más relevante en la enfermedad oligometastásica.

En este apartado se desarrollarán las indicaciones clásicas de tratamiento de metástasis cerebrales, dolor, prevención de fracturas óseas y síndrome de compresión medular, junto con una introducción a las indicaciones de tratamiento en enfermedad oligometastásica.

METÁSTASIS CEREBRALES

La radioterapia desempeña un papel primordial en el manejo de las metástasis cerebrales junto con la cirugía. Existen distintas opciones y combinaciones teniendo en cuenta la situación de la paciente, número de metástasis y control de la enfermedad en otras localizaciones (expectativas de vida).

Siempre que exista la posibilidad de resección, este será el tratamiento inicial seguido de radioterapia de consolidación, preferentemente focal.

En el caso de lesiones localizadas en número inferior a 3-4 y menores de 3 cm, en pacientes con buena situación general y expectativas de vida superior a 6 meses, se valorará la posibilidad de radiocirugía. En el caso de lesiones de mayor tamaño, la técnica de elección será la radioterapia estereotáctica fraccionada focal.

Cuando nos encontramos ante metástasis cerebrales múltiples o pacientes con ECOG 2 –escala del Eastern Cooperative Oncology Group–, el tratamiento de elección será la radioterapia holocraneal (con preservación de hipocampo en los casos de expectativa de vida superior a 6 meses). La dosis habitual suele ser 30 Gy administrada en 10 fx. Tras este tratamiento, si hay respuesta se puede utilizar la radiocirugía de consolidación en casos seleccionados.

En las pacientes con mala situación general la radioterapia holocraneal normalmente no ofrece ventajas frente al tratamiento esteroideo.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Enfermedad localmente avanzada

Progresión local irresecable o en pacientes inoperables tanto en mama/lecho de mastectomía como a nivel ganglionar. Puede ofrecer alivio del dolor y control de lesiones sanguíneas.

Metástasis óseas

En el marco de un manejo multidisciplinar, la radioterapia es el tratamiento de elección en las metástasis dolorosas líticas sin riesgo de fractura a corto plazo. Se combina con tratamiento quirúrgico cuando la fractura es inminente o ya se ha producido.

Manejamos distintos esquemas de tratamiento dependiendo de la situación de la paciente y de la localización de la lesión, que varían entre la administración de una única sesión y los que tienen una duración de 3 semanas.

Se consigue alivio del dolor en el 80-90 % de las pacientes, con mantenimiento del efecto al menos durante 1 año en más del 50 % de los casos.

Otras localizaciones

Puede valorarse tratamiento sobre afectación visceral, partes blandas, etc.

PREVENCIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS

Fractura inminente es aquella situación en la que puede producirse una fractura por una carga fisiológica, en ausencia de traumatismo. Este tipo de lesiones deben tratarse mediante estabilización quirúrgica profiláctica, administrándose posteriormente tratamiento radioterápico.

En ausencia de dolor, la afectación de huesos de carga sin riesgo de fractura inminente también supone una indicación de tratamiento con radioterapia.

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

Es la única indicación de valoración de tratamiento radioterápico urgente (dentro de las 24-48 horas desde su instauración) y para su diagnóstico es imprescindible la realización de exploración neurológica compatible y resonancia magnética.

ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

La radioterapia en pacientes oligometastásicas ofrece un mejor control local, que puede llegar a traducirse en un aumento de la supervivencia, puesto que las técnicas disponibles en la actualidad permiten administrar altas dosis de radiación con preservación del tejido sano circundante. En otras localizaciones tales como pulmón, hueso o hígado, fundamentalmente, pueden emplearse técnicas de radioterapia estereotáctica (SBRT).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. Johns Hopkins University; 2015.
- Lee NY, Riaz N, Lu JJ, editors. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. Springer; 2015.
- Manual Práctico de Oncología Radioterápica. SEOR; 2013. Disponible en: <http://www.seor.es/manual-practico-de-oncologia-radioterapica/>

8 CAPÍTULO

SITUACIONES ESPECIALES

CÁNCER DE MAMA EN EL EMBARAZO

Juan Antonio Guerra Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama durante el embarazo es una patología poco frecuente (1,3 cánceres por cada 10.000 nacimientos). Habitualmente se diagnostica con afectación ganglionar y mayor tamaño tumoral. Los tumores suelen ser pobremente diferenciados, a menudo son receptores hormonales negativos, y aproximadamente el 30 % son *HER2* positivos.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial debe incluir exploración física, mamografía con protección, ecografía mamaria y axilar (sensibilidad 100 %), así como biopsia con aguja gruesa (para el diagnóstico histológico e inmunohistoquímica [IHQ]) y resonancia magnética (recomendable solo a partir del segundo trimestre).

En la evaluación inicial es imprescindible descartar la presencia de metástasis, lo que puede alterar el plan inicial y modificar la decisión de la paciente de mantener el embarazo. Para ello se recomienda radiografía de tórax con protección abdominal y ecografía abdominal. Es necesario además una valoración inicial por Obstetricia (y seguimiento posterior en caso de continuar el embarazo como embarazo de alto riesgo) y una evaluación de riesgo de comorbilidades o complicaciones en anteriores embarazos. La estimación de la fecha probable de parto ayudará con la planificación de los tratamientos que se deban administrar.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico más habitual es la mastectomía, pero la cirugía conservadora no está contraindicada si es posible retrasar la administración de radioterapia complementaria hasta después del parto. Si la cirugía se realiza en la semana 25 de gestación o después, se debe contar con la presencia de obstetras y pediatras por la posibilidad de provocar el parto de forma anticipada. No hay datos suficientes para recomendar el uso de técnica de biopsia del ganglio centinela durante el embarazo.

Las indicaciones para quimioterapia son las mismas que en pacientes no embarazadas, aunque la quimioterapia no debe ser administrada durante el primer trimestre de embarazo. La posibilidad de malformaciones en el segundo y tercer trimestres llega al 1,3 % (similar al de fetos no expuestos a quimioterapia). La mayor experiencia se tiene con antraciclinas y agentes alquilantes (ciclofosfamida, 5-FU). Hay datos limitados del uso de paclitaxel durante el embarazo y en caso de utilizarse debe ser en régimen semanal. Si está indicado el uso de trastuzumab, debe posponerse hasta después del parto (por riesgo de oligohidramnios). No debe administrarse quimioterapia después de la semana 35 de gestación o dentro de las 3 semanas próximas a la fecha probable del parto para evitar complicaciones del parto derivadas de la toxicidad hematológica del tratamiento.

El uso de hormonoterapia y radioterapia están contraindicados durante el embarazo y su utilización debe retrasarse hasta después del parto.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- García-Manero, M Royo, Espinos J, Pina L, Alcázar JL, López G. Pregnancy associated breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2009;35:215-8.
- Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J. 2008;14:250-4.
- Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer. 2003;98:1055-60.
- Mir O, Bervellier P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast chemotherapy during pregnancy. Ann Oncol. 2008;19:607-13.

CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

José Ignacio Martínez Pueyo, Beatriz López de la Torre Molina y Almudena Martínez Pozuelo

Unidad de Cirugía Endocrina y de la Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama en el varón es una entidad poco común que supone aproximadamente el 1 % de todos los cánceres de mama (1). Este hecho suele retrasar su diagnóstico, con el consiguiente empeoramiento del pronóstico. Aparece principalmente entre la 6.^a y 7.^a décadas de la vida.

Los principales factores de riesgo son: exposición a radiaciones; exposición a niveles altos de estrógenos por alcoholismo, hepatopatía, enfermedades testiculares y obesidad y el síndrome de Klinefelter, que también constituye un factor de riesgo por cursar con niveles bajos de andrógenos. Entre los factores hereditarios, el principal es la mutación BRCA 2 (entre el 4 y el 16 % de los varones con cáncer de mama) y, en menor proporción, de BRCA 1 (entre el 0 y el 4 %) (2,3).

DIAGNÓSTICO

Generalmente el paciente acude a consulta porque presenta una masa retroareolar no dolorosa y, en ocasiones, por cambios en el pezón, como secreción y/o retracción.

Tras realizar una valoración clínica que incluya los antecedentes personales y los factores de riesgo de padecer cáncer de mama, se procederá a la exploración física. Suele palparse una masa dura retroareolar de mayor o menor volumen. Aunque la mayoría de los casos suelen ser evidentes a la exploración, en ocasiones puede ser difícil diferenciar un carcinoma de una ginecomastia. La exploración debe incluir las cadenas ganglionares locorregionales correspondientes.

Si existe sospecha clínica de carcinoma, debe completarse el estudio mediante pruebas diagnósticas (Figura 1). La mamografía es el eje principal del diagnóstico; tiene una sensibilidad de 92-94 % y su imagen típica es la de un área espiculada sin microcalcificaciones. La ecografía es la segunda prueba que se debe realizar, con una especificidad del 95,3 %. También se realizará ecografía axilar para descartar metástasis ganglionares y de cara a realizar una posible técnica del ganglio centinela.

Los pacientes con hallazgos sugestivos de malignidad deberán ser sometidos a una biopsia, que nos dará la certeza de malignidad. En este caso es preferible la biopsia con aguja gruesa (BAG) habitualmente guiada por ecografía, dado el reducido tamaño de la mama masculina.

Si la exploración fuese indeterminada se realizará mamografía o ecografía en función de la edad: se recomienda ecografía a los menores de 25 años y mamografía para el resto (4).

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante con expresión de receptores a estrógenos y progesterona positivos, seguido de los carcinomas papilares y mucinosos. Solo el 10 % son carcinoma *in situ* (5).



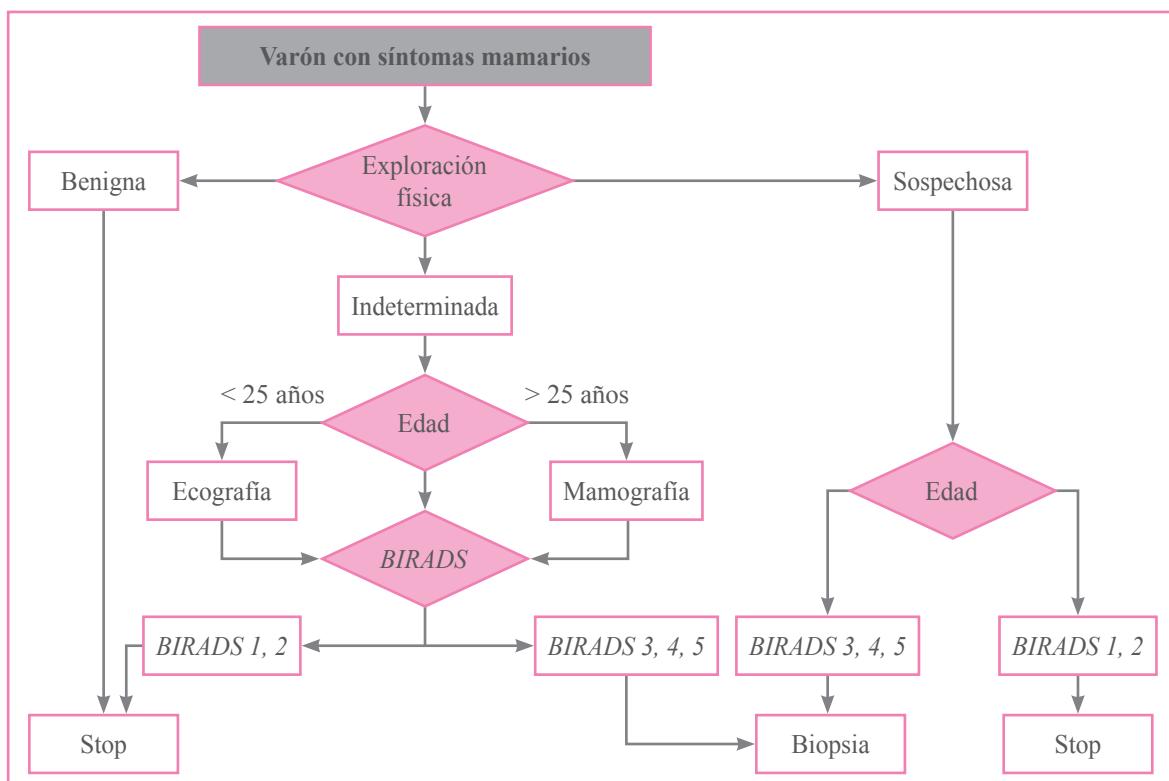


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del varón con síntomas mamarios.

TRATAMIENTO

El *tratamiento local* habitual es la mastectomía con biopsia del ganglio centinela (BSGC), que si fuera positiva se completará con la linfadenectomía axilar. En casos muy seleccionados se podrá plantear la cirugía conservadora, que consiste en tumorectomía con margen de tejido sano y también la BSGC.

En cuanto al *tratamiento sistémico*, y dado que hay pocos estudios prospectivos en varones con cáncer de mama, se extrapolan los resultados en mujeres (1), exceptuando que la eficacia de los inhibidores de la aromatasa es inferior en varones que en mujeres. En aquellos varones en los que esté contraindicado el tamoxifeno, habría que plantear el uso de análogo de la GnRH combinado con el inhibidor de la aromatasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med. 2018;378:2311-20.
2. Little MP, McElvenny DM. Male breast cancer incidence and mortality risk in the Japanese atomic bomb survivors - differences in excess relative and absolute risk from female breast cancer. Environ Health Perspect. 2017;125:223-9.
3. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, Johnson KC, Olsson H, Casagrande JT, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. J Natl Cancer Inst. 2014;106(3):djt465.
4. Mainiero MB, Lourenco AP, Barke LD, Argus AD, Bailey L, Carkaci S, et al. ACR appropriateness criteria evaluation of the symptomatic male breast. J Am Coll Radiol. 2015;12:678-82.
5. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. 2018;29:405-17.

CÁNCER OCULTO DE MAMA

Marta Gallego Álvarez e Irene Hernández Muñoz

Unidad Multidisciplinar de Patología Mamaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

El cáncer oculto de mama es una forma infrecuente de presentación del cáncer de mama, supone un 0,5-1 % de los casos.

Esta entidad fue descrita por primera vez por Halsted en 1907 y se define como la presencia de metástasis de un carcinoma de origen mamario en ganglios axilares con evaluación clínica y radiológica de la mama sin hallazgos.

DIAGNÓSTICO

Ante la presencia de una adenopatía axilar sospechosa, se debe llevar a cabo un proceso diagnóstico exhaustivo para filiar su origen (Tabla I):

- Estudio histológico/inmunohistoquímico de la muestra ganglionar para orientar el tumor primario (los tumores de origen mamario suelen ser CD7+, CK20-, RE +, GATA-3+, GCDPF-15) y de esta manera descartar el origen en otros órganos (linfoma, melanoma, pulmón, etc.).
- En caso de ser positivo para adenocarcinoma de origen mamario, se deberá llevar a cabo un estudio completo de la mama con mamografía con tomosíntesis y ecografía. Si ambos son negativos, es necesario proseguir el estudio con la realización de una RMN y, si es necesario, otros estudios (dóppler, escintimamografía, etc.) (1).
- Estudio de extensión con TC y gammagrafía ósea o PET (limitación en tumores menores a 1 cm) y marcadores tumorales.

El carcinoma oculto de mama se corresponde, según la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), con un cáncer de mama en estadio II-III (Tx N1-2).

– Tabla I –
Adenopatía en el contexto de cáncer de mama oculto

Anamnesis y exploración
BAG de la adenopatía, inmunohistoquímica
Mamografía/ecografía/RNM/otros
Estudio de extensión

TRATAMIENTO

Una vez finalizado el estudio diagnóstico y ante la ausencia de tumor primario, se deberá llevar a cabo un tratamiento adecuado, que es controvertido (Figura 2).

El *tratamiento* primario suele ser *sistémico*, sobre todo en aquellos tumores N2. Una vez finalizado, se proseguirá con el tratamiento *local* y se efectuará un abordaje quirúrgico estándar sobre la axila,

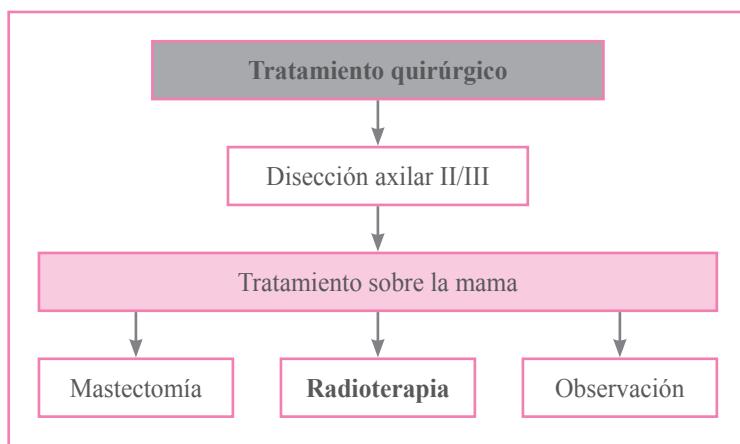


Figura 2. Algoritmo de tratamiento.

mediante linfadenectomía axilar, y sobre la mama se contemplan diferentes opciones (2): mastectomía, radioterapia sobre la región mamaria homolateral u observación sin tratamiento. La práctica de una mastectomía no ha demostrado mejorar la supervivencia en comparación con la radioterapia y las tasas de recurrencia regional son similares. En cuanto a la observación sin tratamiento, se objetiva mejor control locorregional y supervivencia cuando se administra radioterapia adyuvante tras la linfadenectomía.

Por tanto, la *recomendación general* es la linfadenectomía axilar seguida de radioterapia sobre la región mamaria homolateral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brem RF, Ruda RC, Yang JL, Coffey CM, Rapelyea JA. Breast Specific γ -imaging for the detection of mammographically occult breast cancer in woman at increased risk. J Nucl Med. 2016;57(5):678-84.
2. Hessler LK, Molitoris JK, Rosenblatt PY, Bellavance EC, Nichols EM, Tkaczuk KHR, et al. Factors influencing management and outcome in patients with occult breast cancer with axillary lymph node involvement: Analysis of the National Cancer Database. Ann Surg Oncol. 2017;24(10):2907-14.

9

CAPÍTULO

SEGUIMIENTO EN EL CÁNCER DE MAMA PRECOZ

Lourdes García Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial de Segovia. Segovia

Debido a la implementación de forma generalizada en nuestro país de la mamografía como método de detección precoz y a la mayor eficacia de los tratamientos, las pacientes que son diagnosticadas de cáncer de mama viven más y sin evidencia de enfermedad; las tasas de supervivencia a 10 años son ya superiores al 85 %.

El objetivo del seguimiento es diagnosticar recaídas tempranas de la enfermedad, segundas neoplasias, manejo y tratamiento de efectos secundarios tardíos de los tratamientos, así como promover un estilo de vida saludable como prevención no solo de enfermedades oncológicas, sino también de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, infecciosas y ocupacionales (1).

A pesar de las altas tasas de curación, las supervivientes de cáncer de mama pueden tener secuelas, tanto físicas como psicológicas y psicosociales, que afectan a su calidad y de vida e interfirieren en la reincorporación a la vida social y laboral (2). Por ello, recomendamos unas sencillas medidas para intentar abordar precozmente las posibles secuelas de los tratamientos oncológicos (Tabla I).

En la bibliografía médica encontramos multitud de estudios que permiten comparar diferentes modelos de seguimiento en pacientes con cáncer de mama. Se ha demostrado que el seguimiento exhaustivo tanto analítico, con determinación frecuente de marcadores tumorales, como radiológico (radiografías, ecografías, gammagrafías óseas y escáneres) no impacta en la supervivencia (3).

Por ello, como seguimiento de estas pacientes se recomienda la realización de anamnesis, dirigida a descartar signos de recaída o presencia de secuelas de los tratamientos, comorbilidades o segundas

- Tabla I -
Secuelas y abordajes de los tratamientos oncológicos

Efecto secundario	Actitud-recomendación
Linfedema	Higiene, hidratación, evitar pesos y heridas. Rehabilitación.
Fallo ovárico: repercusión de la función ovárica	Remitir a Unidad de Reproducción. No recomendar la concepción hasta pasados 3-6 meses de finalizar el tratamiento sistémico.
Actividad sexual	Apoyo psicológico. Lubricantes vaginales.
Sofocos secundarios a la menopausia	En caso de intensidad severa se puede utilizar tratamiento con venlafaxina o gabapentina.
Riesgo de patología endometrial	En las pacientes que toman tamoxifeno se recomienda exploración ginecológica anual y remitir al ginecólogo en caso de sangrado vaginal en posmenopáusicas.
Salud ósea	Densitometría basal, con administración de suplementos de calcio y vitamina D si reciben inhibidores de aromatasa. En caso de osteoporosis, añadir inhibidores de la resorción ósea. Recomendar ejercicio aeróbico y no fumar.
Artromialgias (en especial en las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa)	Incrementar frecuencia y duración del ejercicio físico. Analgésicos menores.
Sobrepeso	Vigilancia y control del peso. Dietas hipocalóricas. Práctica de ejercicio físico. Apoyo psicológico.
Cardiotoxicidad y otras toxicidades vasculares	Control de factores de riesgo cardiovascular. Remitir al cardiólogo en caso de signos de insuficiencia cardiaca. Si trombosis venosa profunda, remitir al oncólogo para evaluar la continuidad del tratamiento endocrino.
Neurotoxicidad	No existe un tratamiento específico. La duloxetina, gabapentina y pregabalina pueden mejorar los síntomas.
Toxicidad ocular	Remitir al oftalmólogo si aparece sintomatología de visión borrosa.
Astenia	Descartar una causa orgánica. Apoyo psicoemocional. Actividad física.
Deterioro cognitivo	Valoración por el neurólogo. Ejercicios de concentración y memoria visual. Lectura.
Alteraciones cutáneas (sequedad, alopecia, otras)	Evaluación por dermatólogo.

neoplasias, detallada exploración física que incluya exploración mamaria, pared costal, zonas de reconstrucción mamaria y regiones ganglionares adyacentes, además de evaluar la adherencia al tratamiento hormonal y sus efectos secundarios y la realización de mamografía anual (4).

Tampoco se ha demostrado que exista reducción de la supervivencia global si el seguimiento se realiza en Atención Primaria o en Atención Especializada, siempre que las pacientes tengan garantizado el acceso precoz a esta última ante la presencia de síntomas de alarma. Por ello, es fundamental la coordinación de estos dos servicios de salud y que el oncólogo facilite al médico de Atención Primaria un informe que detalle la historia oncológica y el tratamiento recibido, así como los efectos secundarios que hayan podido o puedan acontecer durante el periodo terapéutico.

Se propone la clasificación de las pacientes ya tratadas en el entorno hospitalario en tres grupos, según estadios, criterios clínico-patológicos, riesgo de recaída por plataforma genómica, tratamiento sistémico administrado, para realizar el seguimiento, junto con Atención Primaria (Tabla II).

– Tabla II –
Grupos de riesgo de cáncer de mama

Riesgo	Definición	Recomendación
Bajo riesgo	Tumor hormonosensible Tamaño \leq 2 cm Ausencia de metástasis axilares Bajo riesgo por plataforma genómica Carcinoma <i>in situ</i>	Control clínico cada 6 meses, de forma alternada, compartido con la Atención Primaria (AP) durante 5 años Tras los 5 años, control solo por AP Mamografía anual
Riesgo intermedio	Tumor hormonosensible Tamaño entre 2-5 cm Ausencia de metástasis ganglionares o bien metástasis axilares entre 1 y 3 ganglios Riesgo intermedio por una plataforma genómica	Control cada 4 meses compartido con AP durante los 2 primeros años Después, cada 6 meses hasta el 5. ^o año Posteriormente, control solo por AP Mamografía anual
Riesgo alto	Tumor sin expresión de receptores hormonales Tumor con amplificación de <i>HER2</i> Tumor de alto riesgo por una plataforma genómica Tumor con metástasis en más de 3 ganglios axilares Tumor tratado con neoadyuvancia Tumor localmente avanzado	Control cada 4 meses compartido con AP durante 5 años Tras el 5. ^o año, cada 6 meses compartida con AP hasta los 10 años Posteriormente, control solo por AP Mamografía anual

Las recomendaciones generales para nuestras pacientes podemos resumirlas en mantener un peso adecuado, realizar ejercicio de forma habitual e intenso, intentando seguir una dieta mediterránea, no fumar, moderar el consumo de alcohol, vigilar síntomas que puedan indicar una recaída o aparición de segundas neoplasias (dolor óseo mecánico, caídas, disnea, tos persistente, astenia, anorexia y pérdida de peso no explicada, alteraciones del ritmo intestinal, hemorragias digestivas y ginecológicas, cefaleas frecuentes o déficits neurológicos) y vigilar los síntomas de cardiopatía incipiente (si la paciente ha recibido antraciclinas) (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;34(6):611-35.
2. Barnadas A, Algara M, Córdoba O, Casas A, González 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;20:687-94.
3. Grunfeld E, Julian JA, Pond G, Maunsell E, Coyle D, Folkes A, et al. Evaluating survivorship care plans: results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4755-62.
4. Barnadas Molins A, Algara López M, Córdoba Cardona O, Casas Fernández de Tejerina A, González Béjar M, López Fernández T, et al. Recomendaciones en el seguimiento de las mujeres con cáncer de mama. Guías SEOM; 2017.

10

CAPÍTULO

TRATAMIENTO REHABILITADOR

Esperanza de Carlos Iriarte

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN: TIPO DE MORBILIDAD Y DIAGNÓSTICO

La morbilidad de la extremidad superior generalmente se asocia con la disección completa de los ganglios linfáticos axilares (ALND) y la radioterapia ganglionar. El linfedema, la movilidad limitada de hombro/brazo y el dolor regional son algunas de las consecuencias más frecuentes (1).

En los estudios longitudinales, a partir los 6 meses de la cirugía se inicia el linfedema, que incrementa el déficit de función y el dolor regional a lo largo del tiempo (1). La incidencia de linfedema en ALND es variable según el tiempo transcurrido (oscila entre el 13 % y el 40 %) (2). La biopsia del ganglio centinela reduce significativamente el riesgo de morbilidad (3).

Valoración de linfedema: circometría (≥ 2 cm de diferencia) o cálculo de volúmenes ($> 10\%$) (1). Otros métodos incluyen: volúmetro de extremidad, absorciometría dual de rayos X o bioimpedancia. La linfografía dinámica sirve para valorar el tratamiento quirúrgico (4).

Clasificación del *linfedema*:

- Estadios 0 (subclínico), I (desaparece en elevación), IIa (edema persistente), IIb (edema con fibrosis), III (fibrosis y cambios cutáneos).
- Según el incremento de volumen: leve ($< 20\%$), moderado (20-40 %) o severo ($> 40\%$) (5).

El dolor y disfunción de la extremidad superior se evalúan con cuestionarios o con escalas.

TRATAMIENTO

Programa de rehabilitación temprana

En pacientes con ALND: ejercicios sin resistencia y medidas de autocuidado y prevención del linfedema. Las revisiones posteriores se realizan según la situación clínica individual (1) (Tabla I).

– Tabla I –
Propuesta de seguimiento en el Servicio de Rehabilitación de las pacientes con cáncer de mama
(versionado del protocolo del Hospital Universitario 12 de Octubre)

Periodo de seguimiento	
Inmediatamente después de la cirugía	Todos los pacientes que se someten a ALND
Un mes después de la cirugía	Todos los pacientes que se someten a ALND
Seis meses tras la cirugía	Todos los pacientes que se someten a ALND
Un mes después de la radioterapia axilar	En pacientes irradiados en la axila
En cualquier otro momento	Pacientes con nuevo diagnóstico de linfedema Pacientes con dolor regional o sin reconstrucción mamaria Pacientes con limitación de la movilidad
Cada año	Linfedema en estadio I, durante los primeros 2 años
Cada 6 meses	Linfedema en estadio II o III
Cada 2 años	Pacientes sin linfedema

Limitación de la movilidad

En el síndrome axilar de Web se realiza una movilización pasiva completa con tracción del cordón axilar previa infiltración con anestésico local. Posteriormente continuará ejercicios en el domicilio. Si persiste, tratamiento con fisioterapia y ejercicio terapéutico.

Linfedema

- *Estadio 0:* no tratamiento.
- *Estadio I:* manga de compresión de grado I (14-18 mmHg) en actividades de esfuerzo. Presoterapia (entre 30-40 mmHg).
- *Estadio II-III:* presoterapia (entre 30-60 mmHg) + drenaje linfático manual + ultrasonido + vendaje multicapa. Posteriormente: manga de compresión de grado II (20-25 mmHg o 25-30 mmHg) (1,5).

Dolor

Uso de analgésicos asociado a pregabalina o gabapentina si es de características mixtas. Como medidas físicas: ejercicio aeróbico y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) en pacientes con dolor de hombro asociado. En los casos que presenten contractura dolorosa del músculo pectoral, se realiza infiltración ecoguiada mediante toxina botulínica.

Ejercicio

Existe amplio consenso sobre el beneficio de su práctica en pacientes con cáncer. El ejercicio aeróbico es el más recomendado. Estudios recientes indican que el entrenamiento con ejercicio de resistencia puede no incrementar el riesgo de linfedema (6).

Los programas de rehabilitación inmediata permiten realizar el diagnóstico y tratamiento precoz (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. De Carlos E, Mosquera M, Alonso M, Andrés MJ, Machota E, Hernández JM, et al. Upper limb morbidity in patients undergoing a rehabilitation program after breast cancer surgery: A 10-year follow-up study. *Rehab Oncol.* 2019;37(2):70-6.
2. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast.* 2017;36:67-73.
3. Wetzig N, Gill PG, Espinoza D, Mister R, Stockler MR, Gebski VJ, et al. Sentinel-Lymph-Node-Based Management or Routine Axillary Clearance? Five-Year Outcomes of the RACS Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (SNAC) 1 Trial: Assessment and Incidence of True Lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(4):1064-70.
4. Yamamoto T, Narushima M, Yoshimatsu H, Yamamoto N, Kikuchi K, Todokoro T, et al. Dynamic Indocyanine Green (ICG) lymphography for breast cancer-related arm lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2014;73(6):706-9.
5. ISL Consensus Documents. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of International Society of Lymphology (ISL). *Lymphology.* 2016;49:170-84.
6. Nelson NL. Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2016;30(9):2656-65.

11

CAPÍTULO

Apoyo psicológico

Almudena Narváez Arróspide y Anhara García Valverde

Unidad de Psicooncología. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Una de las primeras preguntas que se formula una mujer recientemente diagnosticada de un cáncer de mama es la de si va a morir, que suele ir seguida inmediatamente por la duda acerca de si perderá la mama o podrá conservarla. A pesar de las mejorías en los índices de supervivencia y en el desarrollo de técnicas quirúrgicas menos invasivas, estos temores persisten actualmente en las mujeres. Este temor lleva a un incremento de la ansiedad y la depresión y a puntuaciones más bajas en calidad vida.

Debido a que la mama es un órgano con una carga afectiva importante, el impacto psicológico que produce el diagnóstico, el tratamiento y las secuelas de un cáncer es enorme, y afecta a la mujer en diferentes ámbitos: calidad de vida, estado de ánimo, imagen corporal, sexualidad, roles familiares, maternidad, etc.

EVALUACIÓN

El primer paso para realizar una intervención psicológica adecuada es la evaluación. Esta evaluación debe tener en cuenta diversos aspectos generales:

- Los *factores psicológicos* que influyen en la adaptación emocional: la etapa evolutiva en el momento del diagnóstico, los rasgos de personalidad y la estabilidad emocional premórbida, el apoyo emocional y la presencia de estresores adicionales.

- Los *factores médicos* que influyen en la adaptación emocional: el estadio de la enfermedad, los diferentes tipos de tratamientos administrados, el pronóstico de la enfermedad, la posibilidad de rehabilitación, historia familiar o contacto previo con el cáncer y la relación con el médico.

La evaluación debe realizarse desde el momento del diagnóstico mediante una entrevista clínica. Para realizar un cribaje sencillo y observar qué pacientes necesitan intervención psicológica se recomienda administrar:

- *Termómetro de distrés*: es una medida para el manejo del malestar. Se compone de un termómetro de malestar (0-10), cuyo punto de corte es de 4 y que consta de 36 ítems (sí/no) que evalúan 5 dominios: problemas prácticos, familiares, emocionales, espirituales/religiosos y físicos (1).
- *Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD)*: se compone de 14 ítems con respuesta de tipo Likert de 4 puntos. Se divide en dos subescalas: ansiedad y depresión. Tiene un punto de corte de 14 en la puntuación total y 7 en cada subescala (2).

INTERVENCIÓN

Desde el momento del diagnóstico, se debe realizar un acompañamiento psicológico y realizar intervención psicoeducativa, de expresión emocional, comunicación e información.

Si la paciente, una vez realizada la evaluación, presenta puntuaciones por encima de los puntos de corte, susceptibles de diagnóstico psicopatológico, se debe realizar una intervención psicológica. Existen diferentes intervenciones, en función de los problemas que presenta. Algunas de ellas son: técnicas de exposición, técnicas de relajación, hipnosis, cognitivo-conductual, inoculación de estrés, intervención de pareja y familiar, sexualidad, etc. (3).

RECOMENDACIONES. ASPECTOS PRÁCTICOS

El grupo de pacientes dentro del cáncer de mama más susceptible de intervención psicológica son: mujeres jóvenes, con historia familiar de cáncer de mama, historia psiquiátrica previa, bajo apoyo social, sin hijos y que presentan estresores adicionales en el momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Distress Management Screening Measure, DMSM. National Comprehensive Cancer Network, NCCN; 2007.
2. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatry Scand. 1983;67(6): 361-70.
3. Cruzado Rodríguez JA. Manual de Psicooncología. Madrid: Ediciones Pirámide; 2013.



Innovaciones que cambian la vida de los pacientes