

CÁNCER DE MAMA RH (+) HER2 (-)

HOT TOPICS

CÁNCER DE MAMA RH (+) HER2 (-)

HOT TOPICS

UNA PUBLICACIÓN REALIZADA POR



SPOM Sociedad Peruana de
Oncología Médica

JUNTA DIRECTIVA DE SPOM:

Dra. Silvia Neciosup
Dr. Alejandro Figueroa
Dr. Hugo Fuentes
Dr. Oscar Carnero
Dr. Carlos Desposorio
Dr. Paola Montenegro
Dra. Essy Madariegue
Dr. Marco Gálvez

COMITÉ EDITOR:

Dr. Hugo Fuentes
Dra. Zaida Morante
Dr. Guillermo Valencia
Dra. Patricia Rioja

COORDINADORES DEL TEMA

Dr. Henry Gómez
Dr. Hugo Fuentes
Dra. Zaida Morante
Dra. Patricia Rioja
Dr. Guillermo Valencia

LIMA - PERÚ 2022



Este documento está bajo la Licencia de Creative Commons:
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).
Para mayor información sobre los usos de este documento visite:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



ABREVIATURAS

BGC	Biopsia de ganglio centinela
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
TE	Terapia endocrina
SLEI	Sobrevida libre de enfermedad invasiva
SLRD	Sobrevida libre de recurrencia a distancia
SLED	Sobrevida libre de enfermedad a distancia
SLP	Sobrevida libre de progresión
PK	Farmacocinética
PARPi	Inhibidores de la enzima Poli ADP ribosa polimerasa
pCR	Respuesta patológica completa
RH	Receptores hormonales
RE	Receptor de estrógeno
QT	Quimioterapia
IA	Inhibidores de Aromatasa
ORR	Tasa de respuesta objetiva
SERD	Degradadores selectivos de los receptores de estrógenos
CDK	Cinasas dependientes de ciclinas
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ILE	Intervalo libre de enfermedad
IPM	Irradiación Parcial de la Mama
TAM	Tamoxifeno
AC	Adriamicina-Ciclofosfamida
TC	Ciclofosfamida- Docetaxel
ABC	Advanced breast cancer



ABREVIATURAS

GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
NST	carcinoma no tipo especial
IMC	Índice de masa corporal
GPC	Guías de Práctica Clínica
RS	score de recurrencia



CONTENIDO

01	PRÓLOGO	08
02	ENFERMEDAD TEMPRANA	
	Omitiendo Disección Axilar: Era del Z-0011	10
	Rol de Plataformas Genómicas	12
	Manejo Adyuvante en Enfermedad Temprana	16
	Nuevas Terapias Adyuvantes	21
	Rol de Neoadyuvancia	24
03	ENFERMEDAD METASTÁSICA	
	Tratamiento Médico: 1era Linea, 2da Linea	29
	Rol de La Cirugía en Enfermedad Metastásica	33
	Radioterapia: Desescalamiento de tratamiento en Cáncer de Mama Rh (+) Her2 (-)	36

PRÓLOGO

01

PRÓLOGO

El cáncer de mama es actualmente un grave problema de salud pública, y es tal su magnitud que es considerado una prioridad nacional según las últimas políticas públicas de salud peruanas. Por lo tanto, resulta fundamental el conocimiento básico del tratamiento de pacientes con esta neoplasia, basados en un enfoque multidisciplinario.

Este manual sobre Cáncer de mama RH (+) HER2 (-) involucra a algunas especialidades médicas que participan en el manejo de esta patología, dividida en 2 grandes grupos los cuales son enfermedad temprana y avanzada. La finalidad es mostrar los tópicos más actuales y relevantes en este escenario.

En el bloque de cáncer de mama temprano, se incluye: un tema de manejo quirúrgico (manejo de la axila en ganglio patológicamente positivo), rol de plataformas genómicas, así como el manejo médico adyuvante (con una breve revisión de las terapias innovadoras) y algunos alcances sobre terapia neoadyuvante.

En el caso de la enfermedad metastásica, se aborda un tema quirúrgico (rol de la cirugía en la enfermedad metastásica), médico (manejo de primera y segunda línea) y de radioterapia (de-escalamiento de enfermedad luminal).

Cada capítulo ha sido redactado por un grupo de expertos que laboran dentro de las diversas instituciones de salud pública y privada, quienes dentro de su práctica clínica diaria han cultivado información vital sobre este tema.

Nuestro agradecimiento a cada uno de los médicos especialistas relacionados en el área de la Oncología (Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica, Patología) encargados en la redacción de cada capítulo, por el análisis y por la capacidad de transmitir información útil y de forma sencilla.

Un agradecimiento especial a la Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPOM) y a su presidenta Dra. Silvia Neciosup Delgado por su apoyo incondicional en la idealización y desarrollo de este proyecto. Finalmente, agradecer al grupo de oncólogos editores por la iniciativa y el tiempo dedicado a este proyecto.

Atentamente

Dr. Henry Gómez
Medicina Oncológica

ENFERMEDAD TEMPRANA

OS

OMITIENDO DISECCIÓN AXILAR: ERA DEL Z-0011

Dr. Martín Falla

Cirujía Oncológica de Mamas, Piel y Tumores en Partes Blandas

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, por lo que es muy importante el abordaje multimodal, en el que la cirugía es una pieza clave. Distinto a lo que podríamos pensar, no solo es importante el tratamiento quirúrgico de la mama afectada, sino también el abordaje de la axila.

En las últimas décadas, tuvimos grandes avances en las técnicas de cirugía mamaria, pasando de mastectomías radicales a tratamientos cada vez más conservadores, en los que aplicamos el principio de Veronesi, yendo de lo máximo tolerable a lo mínimo efectivo.¹

Este prometedor escenario se desarrolló también en cirugía axilar, siendo fundamental para determinar el pronóstico y servir como guía respecto a los tratamientos adyuvantes que se podrían necesitar. Sabemos que en los inicios, todas las mujeres eran sometidas a disección axilar, pues se creía que la diseminación del cáncer seguía un orden escalonado. Sin embargo a partir de 1990, comienza a surgir la biopsia de ganglio centinela, limitando la disección axilar únicamente para aquellos pacientes con ganglios centinela positivos.²

La disección de los ganglios linfáticos axilares es un método eficaz para mantener el control regional, pero se asocia con un riesgo significativo de complicaciones siendo el linfedema, la principal.³ Por otro lado, la biopsia de ganglio centinela (BGC) se estableció como un procedimiento oncológico seguro, que evita el sobretratamiento y contribuye a disminuir la morbilidad, demostrando exactitud, viabilidad y baja tasa de falsos negativos si es realizada adecuadamente.^{4,5} Además, luego de un resultado de ganglio centinela negativo y

omitiendo la disección axilar, las tasas de recurrencia son extremadamente bajas.⁶

El ensayo clínico aleatorizado Z0011 del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG Z0011) se diseñó para determinar si la biopsia de ganglio centinela por sí sola, podía tener resultados de sobrevida global similares a los obtenidos con la disección axilar en mujeres con un número limitado de metástasis en el ganglio centinela que se sometieron a cirugía conservadora de la mama y recibieron irradiación adyuvante de toda la mama.⁷

Este ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (ACOSOG Z0011), multicéntrico, que enroló pacientes desde mayo de 1999 hasta diciembre de 2004. Las pacientes elegibles fueron mujeres con cáncer de mama invasivo clínico T1 o T2, sin adenopatía axilar palpable y 1 o 2 ganglios centinela positivos para metástasis.⁸ Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía de conservación, irradiación tangencial planificada de toda la mama y terapia sistémica adyuvante. El objetivo primario fue sobrevida global (SG) y el objetivo secundario fue sobrevida libre de enfermedad (SLE).⁸

Entre 891 mujeres que fueron aleatorizadas, la mediana de edad fue de 55 años. El 96% de las pacientes completaron el ensayo (446 en el grupo de centinela y 445 en el grupo de disección). En una mediana de seguimiento de 9.3 años (rango de 6.93 - 10.34 años), la supervivencia general a 10 años fue del 86.3 % en el grupo de centinela y del 83.6 % en el grupo de disección axilar. La supervivencia sin enfermedad a 10 años fue de 80.2 % en el grupo de centinela y de 78.2 % en el grupo de disección.

Entre el año 5 y el año 10, se observó 1 recurrencia regional en el grupo centinela frente a ninguna en el grupo de disección axilar. La recurrencia regional a diez años no difirió significativamente entre los 2 grupos.⁸

En conclusión, las mujeres con cáncer de mama T1 o T2, sin adenopatía axilar palpable y 1 o 2 ganglios linfáticos centinela con metástasis, se podría omitir la linfadenectomía axilar. Considerando que la disección axilar rutinaria en este grupo de pacientes, no aporta beneficios en cuanto a SG, SLE o tasa de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Umberto Veronesi, Alberto Luini, Radiotherapy after Breast-Preserving Surgery in Women with Localized Cancer of the Breast *N Engl J Med* 1993; 328:1587-1591 June 3, 1993

2. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.

3. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3657-3663.

4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-401.

5. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222(3):394-9.

6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast

cancer: overall survival findings from de NASBP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):927-33.

7. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(3):426-432.

8. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. 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 Sep 12 ; 318 (10) : 918 - 926 . doi : 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.

ROL DE PLATAFORMAS GENÓMICAS

Dr. Henry Gómez
Medicina Oncológica

Las plataformas genómicas son herramientas útiles para el manejo adyuvante de cáncer de mama receptor hormonal (RH) positivo (+) HER2 (-) temprano (sin diseminación a ganglios linfáticos, o que ha invadido a 3 o menos ganglios linfáticos). De forma general, son pruebas que analizan la actividad de genes tumorales relacionados con el cáncer en tejido tumoral, y va a permitir predecir la probabilidad de recurrencia de cáncer de mama. Los resultados de la prueba permitirán elaborar un plan de tratamiento según resultados sin considerar quimioterapia en muchos casos.

Las plataformas genómicas tienen un rol pronóstico: permiten predecir recurrencia local, recurrencia a distancia, y sobrevida; así como el beneficio o no de añadir quimioterapia según el riesgo genómico (bajo, intermedio, alto). Algunas plataformas genómicas recientes están considerando sólo 2 tipos de recurrencia (bajo, alto), otras sólo tienen valor pronóstico, y otras predictores (de respuesta a quimioterapia).

RACIONAL DE UTILIZAR PLATAFORMAS GENÓMICAS

Estudios han demostrado que a pesar de que las pacientes reciben terapia adyuvante (quimioterapia + hormonoterapia), hasta un 30% de ellos presenta recurrencia de enfermedad. La decisión de la terapia adyuvante está basada generalmente en el riesgo individual de recaída y la sensibilidad a un tratamiento (de acuerdo con la presencia o ausencia de receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2). Además del riesgo de recurrencia, se debe considerar la magnitud del beneficio de utilizar terapia adyuvante, la toxicidad, comorbilidades, y las preferencias del paciente.

Históricamente, se dividió la decisión de terapia adyuvante con quimioterapia según el riesgo de recurrencia. Se consideran tumores de "bajo riesgo" a las que presentan las siguientes características clínico-patológicas: pT1a, pT1b, grado histológico bajo (grado 1), alta expresión de receptor de estrógeno, tipos histológicos (papilar sólido, papilar encapsulado, mucinoso). Se consideran como tumores de "alto riesgo" a las siguientes: edad joven, tamaño tumoral > T1b, grado histológico moderado (grado 2) o alto (grado 3), infiltración linfovascular positiva, ki67 alto, compromiso ganglionar.

Recientemente, se incluye a las pacientes de "bajo riesgo genómico" a los criterios de bajo riesgo, y de igual forma se incluye a las pacientes de "riesgo intermedio" y "alto riesgo" genómico a los criterios de alto riesgo (de acuerdo a los criterios de riesgo de plataformas genómicas como MINDACT)

PLATAFORMAS GENÓMICAS VALIDADAS

Existen diversas plataformas genómicas validadas, y dentro de ellas, se considera a la plataforma Oncotype DX (21 genes) como la preferida por las Guías de Práctica Clínica (GPC) internacionales y locales por su valor pronóstico y predictivo del beneficio de añadir quimioterapia adyuvante, con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia. Otras plataformas pueden otorgar información pronóstica, pero no se conoce su beneficio en añadir quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama luminal temprano y sin compromiso ganglionar (1,2).

Otras plataformas validadas incluyen: Mammaprint (70 genes) (3), EndoPredict (12

genes) (4), Breast Cancer Index (5), etc. Las plataformas proveen información sobre el pronóstico y predictiva de terapia que se complementa al TNM y características clínico-patológicas.

ESTUDIO TAILORX

La plataforma Oncotype DX (21 genes) es una de las más utilizadas y validadas, y permite predecir el beneficio de añadir quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia. Se utiliza para pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas y premenopáusicas pN0 y pN1mi y pN1 (1,2). Dentro de sus parámetros de evaluación, considera un score de recurrencia (RS), que se clasifica de la siguiente manera

- En pacientes RH (+) HER2 (-) con T1b/c y T2, ganglio negativo (N-) con un score de recurrencia (RS) entre 0-10, el riesgo de recurrencia a distancia es bajo y no se benefician de añadir quimioterapia a la terapia endocrina.

- En pacientes con cáncer de mama RH (+) HER2 (-), N-, con alto RS (≥ 26), tienen un mayor riesgo de recurrencia a distancia. Se ha demostrado un claro beneficio de añadir quimioterapia adyuvante (15% de beneficio absoluto).

- No estaba claro el beneficio de añadir quimioterapia a la terapia endocrina en las pacientes con RS intermedio (11-25). El estudio TAILORx, fase III, randomizado, evaluó mujeres postmenopáusicas con RH (+) HER2 (-), N- de riesgo intermedio (n = 6711) y utilizó la plataforma de 21 genes. Este estudio mostró similares tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI, definida como recurrencia de la enfermedad invasiva ipsilateral, contralateral, regional, o un segundo primario, o muerte por cualquier causa) a los 9 años en aquellas pacientes que recibieron terapia endocrina adyuvante sola vs. quimioterapia adyuvante seguido de terapia endocrina (HR: 1.08, IC 95%, 0.94-1.24, P= 0.26). A 9 años de seguimiento, ambos grupos de tratamiento alcanzaron similares tasas de

SLEI (83.3% vs. 84.3%), ausencia de recurrencia a distancia (94.5% vs. 95.0%) o locoregional (92.2% vs. 92.9%), y supervivencia global (SG) (93.9% vs. 93.8%). Si bien no hubo beneficio de añadir quimioterapia adyuvante a las pacientes de riesgo intermedio, se observó un beneficio de añadir quimioterapia a las mujeres menores de 50 años o más jóvenes con un RS 16-25 (6).

ESTUDIO RXPONDER

- El beneficio absoluto de la quimioterapia en pacientes con ganglio positivo (N+) (1-3 ganglios) y un RS ≤ 25 fue evaluado en el estudio RxPONDER, con la finalidad de determinar el beneficio de añadir quimioterapia a la terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama luminal temprano postmenopáusicas y premenopáusicas con ganglio positivo (1-3 ganglios) y un riesgo de recurrencia (RS) ≤ 25 (n = 5018). En este estudio se incluyeron pacientes premenopáusicas (n = 1665), siendo 1/3 del total de pacientes. El objetivo primario de RxPONDER fue supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI). Dentro de sus resultados, no se observó un beneficio de la quimioterapia en pacientes postmenopáusicas (iDFS a 5 años: 91.9% para TE + quimioterapia vs. 91.6% para TE sola, HR: 0.97, P = .82), pero las mujeres premenopáusicas tuvieron una reducción de riesgo de SLEI en un 46% (iDFS a 5 años: 94.2% para terapia endocrina + quimioterapia vs. 89.0% para terapia endocrina sola, HR: 0.54, P = .0004). Se ha señalado que existe la duda si este resultado fue un beneficio directo de la quimioterapia, o un efecto indirecto de la supresión de la función ovárica (7).

- Un análisis del estudio RxPONDER respalda la utilidad clínica del uso del Oncotype DX en la decisión de omitir quimioterapia adyuvante: luego de una mediana de seguimiento de 6.1 años, las mujeres postmenopáusicas con 1-3 ganglios positivos y un riesgo de recurrencia (RS) de 0-25 continúan sin beneficiarse del uso de quimioterapia adyuvante (91.9% con terapia endocrina sola vs. 91.3% con quimioterapia + terapia endocrina, HR: 1.02, IC 95%, 0.82 -

1.26, P = .89). En este análisis se demostró beneficio de la quimioterapia + terapia endocrina en las mujeres premenopáusicas: la SLEI a 5 años fue 89.0% con terapia endocrina sola vs. 93.9% con quimioterapia + terapia endocrina (HR: 0.60, IC 95%, 0.43 – 0.83, P = 0.002), y una mayor supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD, definida como el tiempo a la recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama) (HR: 0.58, IC 95%, 0.39 – 0.87, P = 0.009) en las pacientes que recibieron quimioterapia + terapia endocrina. El beneficio de la quimioterapia no aumentó con el aumento de puntuación de recurrencia: las mujeres premenopáusicas con RS 0-13 tuvieron un modesto beneficio absoluto de 2.3% a los 5 años, mientras que en las pacientes con RS 14-25 el beneficio fue 2.8%. En conclusión, las mujeres premenopáusicas con N+ (1-3 ganglios) y un RS \leq 25 que recibieron quimioterapia + terapia endocrina tuvieron una mayor SLEI y SLRD comparada con aquellas que recibieron terapia endocrina sola, mientras que las postmenopáusicas no se beneficiaron de quimioterapia adyuvante (8).

RECOMENDACIONES DE GPC PARA USO DE PLATAFORMAS GENÓMICAS

Las GPC internacionales (NCCN, 2022) (9) y locales (INEN, 2022) (10) recomiendan lo siguiente, acerca del uso de plataformas genómicas:

Pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas RH (+) HER2 (-) con pT1-3 y pN0 o pN+ (histología ductal/NST, lobulillar, mixto, micropapilar):

- Tumores \leq 0.5 cm y pN0: considerar terapia endocrina adyuvante (categoría 2B).

- Tumores $>$ 0.5 cm o pN1mi (ganglios metastásicos axilares \leq 2 mm) o pN1 (1-3 ganglios positivos): se recomienda la plataforma genómica de 21 genes si son candidatos para quimioterapia (categoría 1) [otras plataformas genómicas pueden ser consideradas para evaluar el riesgo, pero no han sido validadas para predecir respuesta a la quimioterapia]:

- Si la plataforma no fue realizada: considerar quimioterapia adyuvante, seguido de terapia endocrina adyuvante (categoría 1), o terapia endocrina sola.

- Score de recurrencia (RS) $<$ 26: terapia endocrina adyuvante (categoría 1)
- RS \geq 26: quimioterapia, seguida de terapia endocrina adyuvante (categoría 1)
- pN2/pN3 (\geq 4 metástasis ganglionar ipsilaterales $>$ 2 mm): quimioterapia adyuvante, seguida de terapia endocrina (categoría 1)

Pacientes con cáncer de mama premenopáusicas RH (+) HER2 (-) con pT1-3 y pN0 (histología ductal/NST, lobulillar, mixto, micropapilar):

- Tumores \leq 0.5 cm y pN0: considerar terapia endocrina adyuvante (categoría 2B).

- Tumores $>$ 0.5 cm y pN0: se recomienda la plataforma genómica de 21 genes si son candidatos para quimioterapia (categoría 1) [otras plataformas genómicas pueden ser consideradas para evaluar el riesgo, pero no han sido validadas para predecir respuesta a la quimioterapia]:

- Si la plataforma no fue realizada: considerar quimioterapia adyuvante seguido de terapia endocrina adyuvante (categoría 1), o terapia endocrina adyuvante sola +/- supresión de la función ovárica.

- Score de recurrencia (RS) \leq 15: terapia endocrina adyuvante +/- supresión de la función ovárica.

- RS 16-25: terapia endocrina adyuvante +/- supresión de la función ovárica, o quimioterapia adyuvante seguido de terapia endocrina adyuvante

- RS \geq 26: quimioterapia adyuvante seguido de terapia endocrina adyuvante.

Tumores con pN1mi o pN1: evaluar si son candidatos para quimioterapia:

- Si no es candidato para quimioterapia: terapia endocrina adyuvante + supresión función ovárica.

- Si es candidato para quimioterapia: considerar plataforma genómica para determinar el pronóstico, y considerar:

- Quimioterapia adyuvante, seguido de terapia endocrina adyuvante, o

- Terapia endocrina adyuvante + supresión función ovárica

pN2/pN3 (≥ 4 metástasis ganglionar ipsilaterales > 2 mm): Quimioterapia adyuvante, seguido de terapia endocrina adyuvante (categoría 1)

- Se tiene escasa información sobre el rol de las plataformas genómicas en pacientes con pN2/pN3. La decisión de administrar quimioterapia adyuvante para este grupo debe estar basada en factores clínico-patológicos.

- Las guías NCCN mencionan que los tumores T1b con grado histológico bajo e infiltración linfovascular (-) deben ser tratadas con terapia endocrina adyuvante, debido a que el estudio TAILORx no incluyó a pacientes con estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2817–26.

2. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1829–34.

3. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):717–29.

4. 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 Sep 15;17(18):6012–20.

5. Ma X-J, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell.* 2004 Jun;5(6):607–16.

6. 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 12;379(2):111–21.

7. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25 : SWOG S1007 (RxPonder). In: General Session Abstracts. American Association for Cancer Research; 2021.

8. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:2336-2347. December 16, 2021.

9. NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer. Version 4.2022 – June 21, 2022.

10. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II. Resolución Jefatural N° 270-2022-J-INEN. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). 01 setiembre 2022

MANEJO MÉDICO ADYUVANTE DE ENFERMEDAD TEMPRANA

Dra. Silvia Falcón, Dr. Enrique Alanya
Medicina Oncológica

El cáncer de mama Luminal es una enfermedad heterogénea. Para la decisión del tratamiento adyuvante, la separación de pacientes en pre, peri, post menopáusicas y la amenorrea inducida por quimioterapia (QT), es crítica en la elección de la terapia endocrina (TE). Esta amenorrea inducida por QT no es suficiente para la decisión de tratamiento con inhibidores de aromatasa (IA), aún después de 2-3 años con Tamoxifeno (TAM), ya que hasta 12% de pacientes recupera la función ovárica y el 28% de estas pacientes son mayores de 50 años (1).

Las pacientes premenopáusicas han mostrado menor sobrevida comparado con las pacientes postmenopáusicas. El subtipo luminal, que expresa receptores hormonales positivos y HER-2 negativo, en pacientes premenopáusicas tiene un comportamiento biológico más complejo y peor pronóstico, lo que ha llevado a enfoques terapéuticos más agresivos, sin embargo, es importante hacer un minucioso balance riesgo/beneficio para no sobretratar a algunas pacientes de bajo riesgo, solo por el hecho de ser premenopáusicas (2). Por lo tanto, la evaluación multidisciplinaria de cada caso es fundamental, teniendo siempre en consideración las características biológicas, clínicas, y genómicas de cada paciente para un adecuado tratamiento adyuvante.

Para optimizar este tratamiento se requiere una adecuada estratificación del riesgo de recurrencia. Para esto existen algunas herramientas online (por ejemplo: Predict Breast Cancer, <https://breast.predict.nhs.uk>) que usan factores clínico-patológicos y, plataformas genómicas, las cuales deben ser interpretadas conjuntamente con el riesgo clínico.

Es más, en pacientes premenopáusicas, una herramienta que ayuda en la estratificación de riesgo es el Composite Risk (3), basado en los datos clínicos de las pacientes ingresadas a los estudios SOFT y TEXT (4).

La herramienta es de acceso libre en: <https://rconnect.dfc.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

En pacientes premenopáusicas con ganglios comprometidos, existe mayor sobrevida libre de enfermedad invasiva a 5 años (diferencia absoluta: 4.9%) con el uso de QT adyuvante, independientemente de los resultados del riesgo genómico, como lo ha mostrado el estudio RxPONDER (5), por lo debemos ofrecer tratamiento de QT adyuvante a todas estas pacientes.

En las pacientes premenopáusicas con ganglios negativos el escenario es algo más complicado. El estudio TAILORx (6) encontró que las pacientes con RS de 11-25, la sobrevida libre de enfermedad invasiva no es inferior en la cohorte de pacientes que recibieron terapia endocrina sola versus las pacientes que recibieron quimioterapia seguida de terapia endocrina. Un análisis de subgrupos no planificado mostró que en las pacientes menores de 50 años con RS entre 16 a 25 tuvieron mayor sobrevida libre de enfermedad invasiva a 9 años, con el uso de quimioterapia, aunque no se encontraron diferencias en sobrevida global.

De similar forma, en el estudio MINDACT (7), muestra que en las pacientes con cáncer de mama y hasta 3 ganglios comprometidos, con riesgo clínico alto y riesgo genómico bajo la

tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años es 95.1% con HT sola, sin aparente beneficio de la QT. Sin embargo, en un análisis de esta cohorte, muestra que en las pacientes menores de 50 años existe un beneficio absoluto del uso de QT de 5 % en la tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a 8 años en favor de las pacientes que recibieron QT.

Estos resultados en su conjunto muestran que existe un grupo de pacientes premenopáusicas (que se entiende son una proporción importante de las pacientes menores de 50 años) que se beneficiarán del uso de QT. Lo que no queda claro es que si este beneficio se produce por el efecto citotóxico de las drogas usadas o por su efecto supresor de la función ovárica.

En las pacientes que se considere tendrán beneficio del uso QT, tanto en pre y postmenopáusicas, las opciones se pueden plantear de acuerdo a la extensión de enfermedad. La opción de tratamiento de QT en las pacientes con ganglios negativos o hasta 3 ganglios es TC x 4 de acuerdo a los resultados del estudio US 9735 (8) que en pacientes con tumores de mama con hasta 3 ganglios comprometidos, y con un seguimiento de 7 años, mostró que 4 ciclos de TC comparados a 4 ciclos de AC, alcanzan mayor SLE (81% vs 75%, $p = 0.033$) y mayor SG (87% vs 82%, $p = 0.032$).

Los resultados de los estudios ABC (9) que comparan regímenes de antraciclinas seguidas de taxanos vs. regímenes con taxanos en pacientes con ganglios positivos o de alto riesgo sin compromiso ganglionar, muestra mejor supervivencia libre de enfermedad para la cohorte que incluyó antraciclinas especialmente en las pacientes con más de 4 ganglios comprometidos o con receptores hormonales negativos, por lo que este será el esquema de elección en las pacientes con gran compromiso ganglionar.

El estudio alemán PlanB (10), con un seguimiento de 5 años muestra resultados similares, tanto en SLE y en SG con el uso de TC x 6 comparado con esquemas de antraciclinas seguidos de taxanos, por lo que será la alternativa de tratamiento en las pacientes de alto riesgo que no puedan recibir

antraciclinas.

TERAPIA ENDOCRINA ADYUVANTE EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

Un aspecto muy importante a considerar en el manejo adyuvante en las pacientes premenopáusicas, es que mientras no se asegure supresión de la función ovárica, el uso de IA está contraindicado. La presencia de amenorrea inducida por QT, no significa que la función ovárica esté suprimida. La amenorrea que se produce por el uso de análogos GnRH tampoco asegura supresión de la función ovárica, tal como lo muestra un subestudio realizado en las pacientes incluidas en los estudios SOFT y TEXT, que muestra que hasta 17% de las pacientes que recibieron análogos GnRH no logran supresión adecuada de la función ovárica (11).

Existen varios estudios que han evaluado a terapia de supresión ovárica como tratamiento adyuvante(4,12), y en su conjunto muestran que las pacientes menores de 35 años y con características clínico-patológicas de riesgo, se benefician de al menos 2 años de terapia de supresión ovárica.

El estudio SOFT (13) muestra que el uso de supresión ovárica en la cohorte de pacientes que no recibieron QT y que eran predominantemente mayores de 40 años, tumores pequeños y ganglios negativos no añade beneficio en SLE, por lo que el uso de TAM por 5 años es la terapia de elección. En la cohorte de pacientes que recibió QT y que permanecen premenopáusicas luego de esta, existe beneficio de añadir análogos GnRH al TAM y si bien es cierto parece haber beneficio del uso de IA, es importante asegurar la función ovárica está adecuadamente suprimida previamente al uso de IA.

Actualmente no existe evidencia que sustente el uso de supresión ovárica por más de 5 años.

Con respecto a la TE extendida, existe evidencia que en pacientes de alto riesgo existe beneficio de continuación de tratamiento con TAM más allá de 5 años o el switch a IA hasta completar entre 7 a 10 años

de terapia endocrina. Sin embargo, estos estudios han sido predominantemente en pacientes postmenopáusicas, por lo que es complicado extrapolar esta información a las pacientes premenopáusicas, y en el caso de plantear TE extendida, se recomienda continuar TAM hasta completar 10 años (14,15).

TERAPIA ENDOCRINA ADYUVANTE EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS

En las pacientes postmenopáusicas, con RH positivos, la elección permanece entre diferentes regímenes de tratamiento: monoterapia con inhibidores de aromatasa (IA) ya sea esteroideos y no esteroideos por 5 años, tratamiento secuenciado con TAM e IA durante 5 años, monoterapia prolongada con TAM durante 10 años o TAM seguido de IA prolongada durante 10 años.

En 2015, el tercer metaanálisis del EBCTCG, describió el beneficio adicional de los inhibidores de aromatasa (IA) en comparación con TAM: Cinco años de un IA reduce las tasas de mortalidad por cáncer de mama a 10 años en aproximadamente un 15 % en comparación con 5 años de TAM, por lo tanto, en aproximadamente un 40 % (proporcionalmente) en comparación con ningún tratamiento endocrino, y los IA, reducen las tasas de recurrencia en aproximadamente un 30 % (proporcionalmente) en comparación con el TAM, en regímenes continuos o secuenciales (16).

No hay datos que respalden la preferencia de los IA disponibles para los carcinomas NST, pero puede haber algún beneficio de anastrozol sobre exemestano en los carcinomas lobulillares (17). Así mismo algunos estudios demuestran la influencia del IMC (índice de masa corporal) para escoger el IA y en pacientes con IMC alto, el letrozol produjo mayor supresión de estrógenos que el anastrozol (18).

Debido al riesgo de recurrencia tardía, ya que al menos 50% de las recurrencias ocurren después de los 5 años del diagnóstico, se plantea la hormonoterapia extendida.

Metaanálisis recientes mostraron que IA más allá de los 5 años redujo la aparición de cáncer de mama como segundo primario, pero tuvo impacto mínimo o nulo en la sobrevida libre de metástasis a distancia, así como en sobrevida global (19–22). y el beneficio de usar IA prolongada, se restringe a pacientes con alto riesgo (ganglios positivos y/o tumores grandes) o después de tratamiento inicial con TAM por 5 años.

La extensión de la TE se debe discutir con todas las pacientes, excepto con las de muy bajo riesgo de recurrencia, por los efectos colaterales que produce, pero se desconoce la duración y el régimen óptimo de TE adyuvante. La necesidad de tratamiento osteo-protector se debe valorar precozmente, teniendo en cuenta los factores de riesgo para osteoporosis.

El cumplimiento de la TE adyuvante es un tema importante porque influye en la eficacia. El análisis del ensayo BIG-1-98 analizó la adherencia del tratamiento y su impacto en la sobrevida libre de progresión (23). Si existe indicación para quimioterapia (QT) adyuvante, la TE debe ser administrada después del final de QT, es decir en forma secuencial.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Van Hellemond IEG, Vriens IJH, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, Seynaeve CM, et al. Ovarian Function Recovery During Anastrozole in Breast Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Ovarian Function Failure. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017 Dec 1;109(12).
2. Vaz-Luis I, Francis PA, di Meglio A, Stearns V. Challenges in Adjuvant Therapy for Premenopausal Women Diagnosed With Luminal Breast Cancers. *American Society of Clinical Oncology Educational Book [Internet]*. 2021 Jun;(41):e47–61. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_320595
3. Pagni O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine

Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Apr 20;38(12):1293–303. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.01967>

4. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jul 12;379(2):122–37. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803164>

5. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 16;385(25):2336–47.

6. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jul 12;379(2):111–21.

7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Aug 25;375(8):717–29.

8. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Mar 10;27(8):1177–83.

9. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Aug 10;35(23):2647–55.

10. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W,

Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Apr 1;37(10):799–808.

11. Bellet M, Gray KP, Francis PA, Láng I, Ciruelos E, Lluch A, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 May 10;34(14):1584–93.

12. Kim HA, Lee JW, Nam SJ, Park BW, Im SA, Lee ES, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Feb 10;38(5):434–43.

13. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 29;372(5):436–46.

14. 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. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9869):805–16.

15. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jun 20;31(18_suppl):5–5.

16. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 2015 Oct;386(10001):1341–52.

17. Strasser-Weippl K, Sudan G, Ramjeesingh R, Shepherd LE, O'Shaughnessy J, Parulekar WR, et al. Outcomes in women with invasive ductal or invasive lobular early stage breast

cancer treated with anastrozole or exemestane in CCTG (NCIC CTG) MA.27. *Eur J Cancer*. 2018 Feb;90:19–25.

18. Folkerd EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'Hern RP, Dowsett M. Suppression of Plasma Estrogen Levels by Letrozole and Anastrozole Is Related to Body Mass Index in Patients With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Aug 20;30(24):2977–80.

19. Corona SP, Roviello G, Strina C, Milani M, Madaro S, Zanoni D, et al. Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: A literature-based meta-analysis of randomized trials. *The Breast*. 2019 Aug;46:19–24.

20. Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo – Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *The Breast*. 2016 Apr;26:106–14.

21. Clement Z, Kollias J, Bingham J, Whitfield R, Bochner M. Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gland Surg*. 2018 Oct;7(5):449–57.

22. Goldvaser H, AlGorashi I, Ribnikar D, Seruga B, Templeton AJ, Ocana A, et al. Efficacy of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer among common clinicopathologically-defined subgroups: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Nov;60:53–9.

23. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, Price KN, Ejlertsen B, Debled M, et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jul 20;34(21):2452–9.

NUEVAS TERAPIAS ADYUVANTES

Dr. Fernando Valencia
Medicina Oncológica

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama luminal no metastásico no tendrán recurrencia de enfermedad. Sin embargo, sabemos que aquellas con enfermedad de alto riesgo tienen una probabilidad de recurrencia a 5 años de 11% a 24%, aún con quimioterapia (1,2).

INHIBIDORES DE CICLINAS

En el estudio monarchE (3), un estudio fase III, de etiqueta abierta, se incluyeron pacientes mujeres (99.4%) y varones (0.6%) con enfermedad RE (+) y HER2 (-) de alto riesgo, que evalúa abemaciclib en enfermedad temprana.

Se definió alto riesgo:

- ≥4 ganglios linfáticos axilares patológicos positivos o,
- 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos y al menos uno de:
 - Tamaño del tumor ≥ 5 cm
 - Grado histológico 3
 - Ki-67 ≥ 20% (evaluado centralmente)(4)

Las pacientes podían haber recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante y terapia endocrina hasta por 12 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) dentro de los 16 meses siguientes a la cirugía definitiva del cáncer de mama, para recibir abemaciclib adyuvante (150mg 2 veces al día hasta por 2 años) más terapia endocrina (TE) o TE sola (durante al menos 5 años).

El objetivo principal fue demostrar superioridad en la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI), y los objetivos secundarios fueron SLEI en los pacientes con un índice de Ki-67 ≥20%, sobrevida libre de recurrencia a distancia (SLRD), sobrevida global (SG), farmacocinética (PK) y cambios

en calidad de vida(5).

La intervención demostró un beneficio absoluto de 2.7% (90 vs 92.7%) a los 2 años y de 5.4% (83.4 vs 88.8%) a los 3 años, en SLEI; una reducción del riesgo relativo en SLEI de 30% (HR de 0.70, IC 95%: 0.59-0.82; p<0.0001), reducción del riesgo de relativo de SLRD de 31% (HR = 0.69, IC 95% 0.57-0.83; P < 0.0001). Se evidenció que el beneficio en SLEI ocurrió independientemente del estado de Ki67 (alto o bajo); sin embargo, el pronóstico es peor en aquellas pacientes con Ki67 alto. Aún no hay datos de, ni calidad de vida. Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea (82%), neutropenia (45%), cansancio (38%), dolor abdominal (34%), náuseas (28%), anemia (23%); los efectos adversos grado 4 se presentaron en el 2.5% de las pacientes que recibieron Abemaciclib y los de grado 3 en el 43%, siendo neutropenia y leucopenia los más frecuentes(6).

INHIBIDORES PARP

Los genes BRCA 1 y 2, están localizados en los brazos largos de los cromosomas 17 y 13 respectivamente; las proteínas codificadas por estos genes participan en la reparación del ADN(7). Las variantes patogénicas o probablemente patogénicas de estos genes confieren mayor riesgo de cáncer y se encuentran en 5% de las pacientes con cáncer de mama(8,9). Asimismo, confieren particular sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la enzima Poli ADP ribosa polimerasa (PARPi), mediante el mecanismo de letalidad sintética(10).

Olaparib, es un PARPi, fue testado frente a placebo en el ensayo clínico fase III OlympiA(11), para tratamiento adyuvante de

pacientes con cáncer de mama HER2 (-), portadoras de variantes patogénicas o probablemente patogénicas de los genes BRCA1 o BRCA2, quienes hayan completado tratamiento local y tratamiento adyuvante o neoadyuvante (antraciclinas, taxanos y/o platinos) y que además cumplieran las condiciones que se muestran en la siguiente tabla 1:

RE positivo	RE negativo
<p>Pacientes que recibieron QT adyuvante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq pN2$ <p>Pacientes que recibieron QT neoadyuvante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No pCR y • CPS+EG score(12,13): ≥ 3 	<p>Pacientes que recibieron QT adyuvante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN+ ó • $\geq pT2$ <p>Pacientes que recibieron QT neoadyuvante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No pCR

La intervención fue Olaparib 300 mg cada 12 horas por 52 meses, el comparador fue placebo. El objetivo primario fue la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI). Los objetivos secundarios fueron sobrevida libre de enfermedad a distancia (SLED), sobrevida global y seguridad. Se demostró que existe un beneficio absoluto de 8.8% en SLEI a los 3 años con Olaparib (85.9 vs 77.1%) y una reducción relativa de 42% en el riesgo de SLEI (HR, 0.58; IC 99.5, 0.41 - 0.82; $P < 0.001$). El beneficio absoluto en SLED fue de 7.1% (87.5 vs 80.4%), con una reducción relativa de 43% del riesgo de SLED (HR, 0.57; 99.5% CI, 0.39 - 0.83; $P < 0.001$). En relación a sobrevida global, hubo una reducción del riesgo relativo de 56%, pero esta no fue estadísticamente significativa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas (57%) cansancio (40%), anemia (23.5%) y las de grado ≥ 3 , fueron anemia (8.7%) y neutropenia (4.8%).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. JCO. junio de 2005;23(16):3686–96.

2. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin

and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. JCO. abril de 2019;37(10):799–808.

3. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). JCO. diciembre de 2020;38(34):3987–98.

4. Abstracts. Virchows Arch. el 1 de diciembre de 2020;477(1):1–390.

5. Eli Lilly and Company. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients With High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 ene [citado el 28 de julio de 2022]. Report No.: NCT03155997. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>

6. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolane SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Annals of Oncology el 1 de diciembre de

2021;32(12):1571–81.

7. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends in Molecular Medicine*. el 1 de diciembre de 2002;8(12):571–6.

8. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. el 4 de febrero de 2021;384(5):440–51.

9. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. el 1 de septiembre de 2011;22:vi31–4.

10. Zaremba T, Curtin NJ. PARP inhibitor development for systemic cancer targeting. *Anticancer Agents Med Chem*. septiembre de 2007;7(5):515–23.

11. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. el 24 de junio de 2021;384(25):2394–405.

12. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. el 10 de enero de 2008;26(2):246–52.

13. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, et al. Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO*. el 20 de mayo de 2011;29(15):1956–62.

ROL DE NEOADYUVANCIA

Dr. Oscar Carnero
Medicina Oncológica

El término neoadyuvante se refiere al uso de terapia sistémica previo a la cirugía. Inicialmente, este tipo de terapia ha tenido indicación en neoplasias malignas de mama localmente avanzadas e inoperables, con el objetivo de reducir el estadiaje tumoral y lograr el objetivo de una cirugía conservadora, erradicar las micrometástasis y disminuir la probabilidad de recurrencia. Sin embargo, con el transcurso de los años se ha visto que la terapia neoadyuvante ofrece otros tipos de beneficios como es el de evaluar in vivo la respuesta al tratamiento administrado, poder contar con importante información pronóstica a nivel individual, identificando pacientes con enfermedad residual y que tienen un mayor riesgo de recaída. Otras oportunidades que ofrece la terapia neoadyuvante es obtener más tiempo con el fin de realizar pruebas genéticas adicionales o planificar una cirugía reconstructiva en quienes opten por la opción de mastectomía (1).

Actualmente la respuesta a la terapia neoadyuvante es considerada como un importante factor que va a predecir el desenlace y pronóstico de las pacientes, además, ayuda a seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada en el escenario adyuvante (2). La respuesta patológica completa (pCR) ha demostrado que está relacionada con un incremento en la sobrevida en los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama; sin embargo, esta asociación es mucho mayor en pacientes con perfil triple negativo y con expresión HER2 (+), en los que se ha visto un mayor porcentaje de tasas de pCR en comparación con neoplasias con expresión de receptores hormonales [RE (+)]. La tasa pCR, luego de quimioterapia neoadyuvante se alcanza sólo en el 16.9% de los pacientes con cáncer de mama RE (+) (3). En un estudio del mundo real publicado por

Da Silva se vio que la tasa de pCR luego de terapia neoadyuvante endocrina fue de un 7.9% en pacientes s RE (+)/HER2 (-) (4).

Las pacientes candidatas a terapia neoadyuvante son aquellas en la que se considera que la enfermedad es inoperable y que eventualmente podrían volverse resecables: cáncer de mama inflamatorio, enfermedad bulky o adenopatías fijas axilares cN2, pacientes con enfermedad ganglionar cN3, tumores cT4 (tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos macroscópicos). Se recomienda que la terapia neoadyuvante se inicie tan pronto se realice el diagnóstico (idealmente dentro de un periodo de 2 a 4 semanas). Las contraindicaciones de cirugía conservadora de mama luego de quimioterapia neoadyuvante son: la poca probabilidad de obtener márgenes negativos con un resultado desde el punto de vista cosmético poco satisfactorio, la imposibilidad de remover todas las microcalcificaciones sospechosas y cuando existen factores que contraindiquen o impidan la aplicación de radioterapia (5).

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El cáncer de mama luminal es menos sensible al tratamiento con quimioterapia en comparación con otros subtipos, presentando pobres tasas de pCR, a pesar de ello, la tasa de conversión, en paciente no elegibles para cirugía conservadora al momento del diagnóstico y que pasan a ser elegibles es de un 43% a 53% (6).

El esquema de quimioterapia (QT) a utilizar es similar para el escenario de adyuvancia y neoadyuvancia(7)

Por lo tanto la recomendación actual es que los esquemas a utilizar sean basados antraciclinas y taxanos. Se considera que la sobrevida a 9 años de seguimiento es 70% en el grupo de pacientes que recibe tratamiento post-operatorio y 69% en el grupo que recibe terapia sistémica pre-operatoria. ($p = 0.8$). En cuanto a sobrevida libre de enfermedad es 53% y 55% en pacientes que reciben tratamiento post-operatorio y postoperatorio respectivamente ($p = 0.5$).

Se han realizado ensayos clínicos randomizados que han comparado 4 ciclos de QT basados en antraciclinas administrados en el pre y post-operatorio, los mismos han reportado que 23% a 27% de pacientes que requerían una mastectomía al momento de la presentación fueron elegibles cirugía de conservación de mama después de QT neoadyuvante, obteniéndose los mejores resultados mientras mayor era el diámetro tumoral (8). En el intento de identificar qué pacientes presentan un mayor beneficio a la neoadyuvancia, se sabe que un 48% de pacientes RE (+) HER2 (-) con carcinoma ductal infiltrante que tenían indicación de mastectomía en un inicio fueron candidatas de cirugía conservadora después de quimioterapia neoadyuvante, en comparación con sólo 16% de pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante (9).

La interrogante planteada en relación a si la disección ganglionar de axila puede ser evitada después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con estadiaje T4 o N2/N3, aún no tiene una respuesta clara. Existen pocos datos y estudios que permitan definir si la terapia neoadyuvante permite reducir la extensión de cirugía a nivel ganglionar axilar, reduciendo las complicaciones tales como linfedema y disestesias (10). Una aproximación terapéutica razonable ante este tipo de pacientes ganglio positivo, sería el de colocar un clip durante la biopsia ganglionar y si el resultado de la quimioterapia neoadyuvante es una disminución del estadiaje tumoral y una evaluación clínica ganglionar negativa se procedería a realizar ganglio centinela. En caso de que el ganglio centinela sea positivo se procedería a realizar la disección ganglionar

axilar y en caso el ganglio centinela sea negativo se evitaría dicho procedimiento (11).

TERAPIA ENDOCRINA NEOADYUVANTE

Se ha mencionado anteriormente que las neoplasias luminales son menos sensibles a la quimioterapia en comparación con otros subtipos y ello abre la posibilidad de utilizar como alternativa la terapia endocrina neoadyuvante. Este tipo de terapia se ha constituido durante los últimos años como una herramienta de mucha utilidad para disminuir el estadiaje tumoral en pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama luminal. Diversos estudios han demostrado el beneficio de este tipo de terapia al incrementar la tasa de cirugía conservadora, analizar in vivo la efectividad de la terapia hormonal y permitir el estudio de los cambios y comportamiento biológico tumoral para poder identificar biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta.

La terapia endocrina neoadyuvante incrementa la tasa de cirugía de preservación en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RE (+) (12). En relación al tipo de terapia hormonal, se ha visto que los inhibidores de aromatasa (IA) tiene mayor efectividad que el tamoxifeno como terapia neoadyuvante. El estudio P024 comparó el tratamiento neoadyuvante con tamoxifeno versus letrozol en pacientes postmenopáusicas RE (+). Letrozol alcanzó una mayor tasa de respuesta objetiva (ORR) (55% vs 36%, $p < 0.0010$) y una mayor tasa de cirugía conservadora de mama (45% vs 35%, $p = 0.022$) comparado con tamoxifeno (13). Los estudios PROACT e IMPACT compararon anastrozol y tamoxifeno. En el estudio PROACT anastrozol fue superior a tamoxifeno (36.6% vs 24.4% $p = 0.04$) en cuanto a reducción del tamaño tumoral medido por ecografía (14). En el estudio IMPACT el grupo de pacientes que recibió anastrozol presentó una mayor tasa de cirugía conservadora (46% vs 22%; $p = 0.03$) (15). Se conoce que no existen diferencias en efectividad entre los diferentes tipos de IA (16).

En relación al tiempo de duración de la terapia endocrina, en la mayoría de estudios

realizados se han establecido períodos de 4 a 6 meses y en muchos de ellos se ha determinado la reducción del score de Ki67 a los dos semanas como un biomarcador de respuesta a la terapia endocrina neoadyuvante (17).

En relación a la terapia hormonal neoadyuvante en pacientes premenopáusicas, esta no es recomendada ya que no existen datos sólidos que soporten su indicación en este grupo de pacientes.

Por último mencionar que nuevos agentes están siendo evaluados en el contexto neoadyuvante, este es el caso de los inhibidores CDK 4/6 que han demostrado incrementar la actividad de los IA. En los estudios neoMONARCH y PALLET, la combinación de IA con Abemaciclib y Ribociclib respectivamente el escenario neoadyuvante, demostraron una reducción significativa del Ki67 y se muestran como una alternativa terapéutica en este tipo de pacientes (18) (19).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rubens RD, Sexton S, Tong D, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 16:351-356, 1980

2. Tadahiko Shien et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2020, 50(3)225–229.

3. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.

4. Da Silva et al. Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/ HER2-negative breast cancer *Modern Pathology* (2021) 34:875–882 <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00714-5>

5. F. Cardoso et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194–1220, 2019i.

Oncology 30: 1194–1220, 2019i.

6. Korde L. et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28.

7. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005002. NSABP B-18 and NSABP B-27.

8. A meta-analysis of 16 randomized trials of BCT and NAC found no association between pCR and BCT rates Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, et al: Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 97:1-6, 2018.

9. Petruolo O, et al. Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 24:2556-2562, 2017.

10. Morrow M, Khan AJ: Locoregional management after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 38:2281-2289, 2020.

Tara Hyder et al. Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2021:13 199–211.

11. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. GEICAM. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012;23:3069–74.

12. Matthew J. Ellis, et al. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Oct; 105(Suppl 1): 33–43.

13. . Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: *Res Treat*. 2007 Oct; 105(Suppl 1): 33–43.

14. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006;106(10):2095–2103.

15. IMPACT Trialists group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108–16.

16. Ilis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for post-menopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342–2349.

17. Marti C. et al. The Clinical Impact of Neoadjuvant Endocrine Treatment on Luminal-like Breast Cancers and Its Prognostic Significance: Results from a Single-Institution Prospective Cohort Study. *Curr. Oncol*. 2022, 29, 2199–2210. <https://doi.org/10.3390/curroncol29040179>

18. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, et al. Potent cell-cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(3):566–580. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1425

19. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized Phase II Study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):178–189. doi:10.1200/JCO.18.01624 .

ENFERMEDAD METASTÁSICA

03

ENFERMEDAD AVANZADA

TRATAMIENTO MÉDICO: 1ER, 2DA Y 3ERA LÍNEA

Dr. Walter Li
Medicina Oncológica

El manejo y estrategias de tratamiento del cáncer de mama luminal avanzado, es un reto en el cual se ha tenido avances significativos en los últimos años en sobrevivida. Teniendo en cuenta que el 65% aproximadamente del Cáncer de Mama tienen Receptores Hormonales positivos (RH+) Her2(-), es una importante población que se beneficia de las terapias activas dentro de la estrategia de manejo hormonal y su evolución, desde el uso de moduladores selectivos de Receptores estrógenos (RE), inhibidores de aromatasas (IA), degradadores selectivos de los receptores de estrógenos (SERD) hacia moléculas como everolimus (1), inhibidores selectivos de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6 (2), Alpelisib, y otros en investigación, obteniendo con alguna de ellas o en combinaciones aumento de la sobrevivida global (OS) como resultado con datos maduros en la actualidad en los diferentes estudios clínicos.

Si bien es cierto, las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) nos mencionan que es considerado RH+ cuando tengamos expresión de receptor de estrógeno (RE) \geq al 1%, se reconoce que una expresión RE de 1%-10% es reconocido como bajo expresor, teniendo como RE $>$ 10% un mejor escenario para considerar una terapia endocrina(3).

Toda paciente luminal que no se encuentre en crisis visceral, debería ser considerada para terapia endocrina en enfermedad avanzada (4).

Es importante tener en cuenta la sensibilidad endocrina en la elección de nuestras líneas de tratamiento, siendo sensible si pasó 1 año de

haber terminado la adyuvancia endocrina o en pacientes con enfermedad avanzada de novo. Haber recaído durante la adyuvancia endocrina o haber progresado a una línea de terapia endocrina en escenario avanzado, será una enfermedad con resistencia endocrina.

Toda paciente que se encuentre en estado pre o perimenopausia tiene que tener supresión ovárica /ooforectomía bilateral como parte de la estrategia endocrina inicial.

PRE/PERI MENOPÁUSICAS

En pacientes exclusivamente pre/peri menopáusicas tenemos evidencia a través de un estudio realizado en primera línea endocrina:

- **Estudio Fase III, MONALEESA-7**, donde se incluyó pacientes pre/peri menopáusicas, con enfermedad endocrino-sensible, donde evaluó Ribociclib + (Inh. Aromatasas/Tamoxifeno + Goserelina) vs Placebo + (Inhibidor Aromatasas/Tamoxifeno + Goserelina), que tras una mediana de seguimiento de 53.5 meses, logró una OS de 58.7 vs. 48.0 meses (HR = 0.76; 95% CI, 0.61–0.96). PFS de 23.8 vs. 13.0 meses con placebo (HR = 0.55; 95% CI, 0.44–0.69; P < 0.001). (5).

No hay estudios diseñados en 2º línea exclusivamente para pacientes en pre/peri menopausia.

PRE Y POSTMENOPÁUSICAS

Además, contamos estudios que incluyeron dentro su población de estudio tanto pre y postmenopausia, así como paciente tanto en

primera y segunda líneas endocrinas. Algo que se debe tomar en cuenta en estos estudios, es que las características de las pacientes presentaban enfermedad endocrino-resistente. Los estudios son:

- **Estudio Fase III, PALOMA-3**, Se evaluó Palbociclib + (Fulvestrant +/- Goserelina) vs Placebo + (Fulvestrant +/- Goserelina) teniendo como objetivo primario PFS y OS como secundario, y tras 6 años de seguimiento presenta una OS de 34.9 vs. 28.0 meses con placebo (HR:0.81; 95% CI, 0.64–1.03). (6).

- **Estudio Fase III, MONARCH 2**, Se evaluó Abemaciclib + (Fulvestrant +/- Goserelina) vs Placebo + (Fulvestrant +/- Goserelina) teniendo como objetivo primario PFS y OS como secundario, y tras una mediana de seguimiento de 47.7 meses, PFS de 16.87 vs 9.27 meses, OS de 46.72 vs 37.25 meses con placebo (HR 0.757, 95% CI, 0.606 - 0.945). (7)

En el estudio PALOMA-3 existe una tendencia (no estadísticamente significativa) de aumento en OS, en especial en los pacientes sin quimioterapia previa. MONARCH-2 a pesar de contar con mejoría en OS significativa, aún los datos son inmaduros. La población ingresada en dichos estudios, son de un peor pronóstico.

POSTMENOPÁUSICAS

PRIMERA LÍNEA: En la población de paciente exclusivamente postmenopáusicas, tenemos estudios diseñados en Primera Línea como:

- **Estudio Fase III, MONALEESA-2**, Pacientes con enfermedad endocrino-sensible en quienes se evaluó Ribociclib + Letrozole vs. Placebo + Letrozole, que tras una mediana de seguimiento de 80 meses de observó una OS de 63.9 vs. 51.4 meses (HR = 0.76; 95% CI, 0.63–0.93, P = 0.008) y una PFS de 25.3 vs. 16.0 meses con placebo (HR = 0.57; 95% CI, 0.46–0.70, P < .001). (8)

- **Estudio Fase III, MONALEESA-3**, Pacientes con enfermedad endocrino sensible o resistente (de novo o recurrente que hayan recaído/progresado a terapia hormonal, después de 1 año de terminada la terapia endocrina adyuvante y/o tras una línea metastásica endocrina). Se evaluó Ribociclib +

Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, con resultados tras una mediana de seguimiento de 70.8 meses, OS de 67.6 vs. 51.8 meses (HR = 0.67; 95% CI, 0.50–0.90 P = 0.00455). (9)

- **Estudio Fase III, MONARCH-3**, Pacientes con enfermedad endocrino-sensible en quienes se evaluó Abemaciclib + Letrozole/Anastrozole vs. Placebo + Letrozole/Anastrozole, obteniendo tras una mediana de seguimiento de 39 meses, una PFS de 28.2 vs. 14.8 meses (HR = 0.525; 95% CI, 0.415–0.665; p < .0001) y la OS no reportada aún. (10)

- **Estudio Fase III, PALOMA-2** Pacientes con enfermedad endocrino-sensible en quienes se evaluó Palbociclib + Letrozole vs. Placebo + Letrozole, con resultados tras una mediana de seguimiento de 90 meses, con una PFS de 27.6 vs. 14.5 meses (HR = 0.56; 95% CI, 0.46–0.69; P<0.0001) y una OS de 53.9 vs. 51.2 meses (HR = 0.956; 95% CI, 0.777–1.177; P=0.3378). (11).

SEGUNDA LÍNEA: Dentro de estudios relevantes realizados en pacientes que cursan con menopausia, en el escenario de segunda línea tenemos un estudio en terapia dirigida en paciente con PIK3CA mutadas

- **Estudio Fase III, SOLAR-1**, participaron pacientes con Cáncer de Mama RE (+) Her2(-) postmenopáusicas, PIK3CA mutadas, con enfermedad avanzada que hayan progresado a una terapia endocrina para enfermedad avanzada (Enfermedad endocrino resistente), estudió el beneficio de agregar Alpelisib a Fulvestrant monoterapia en segunda línea (Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant). Tras una mediana de seguimiento de 42.4 meses, PFS de 11.0 vs. 5.7 meses (HR = 0.65; 95% CI, 0.50-0.85; P = 0.00065), OS de 39.3 vs. 31.4 meses para el control (HR = 0.86; 95% CI, 0.64-1.15; P = 0.15). (12)

Cerca del 40% de los pacientes con enfermedad luminal presentan la mutación de PIK3CA, que confiere mayor agresividad. Alpelisib demostró un beneficio de 8 meses en comparación a Fulvestrant monoterapia en pacientes que progresaron a inhibidor de aromatasa, el estudio no fue estadísticamente significativo para OS, más si en PFS,

evidenciando una tendencia a la respuesta con Alpelisib en dicha población PIK3CA mutada.

CONCLUSIONES

- En la población pre/peri menopáusica MONALEESA-7 es un estudio estadísticamente significativo con impacto en sobrevida global, que establece a Ribociclib asociado a terapia endocrina como la 1ª línea estándar en pacientes premenopáusicas.

- PALOMA-3 es un estudio positivo para SLP, y MONARCH-2 tiene data inmadura pero con una tendencia inicial a tener un impacto en SG, a pesar de haber ingresado una población de peor pronóstico.

- MONALEESA-2 demostró un aumento significativo de SG de más de 12 meses en comparación al brazo control en enfermedad endocrino sensible.

- MONALEESA-3 también demostró un aumento significativo importante de OS cercano a los 16 meses en comparación al brazo control en enfermedad endocrino sensible, así como en enfermedad resistente endocrina.

- Tras los resultados de MONALEESA-2 y MONALEESA-3, con beneficio significativo tanto en PFS y OS, al momento con data madura obtenida de los estudios, Ribociclib se muestra como el inhibidor CDK 4/6 en pacientes postmenopáusicos con mejor evidencia científica para ser considerado en primera línea endocrina.

- MONARCH-3 nos ofrece al momento un claro beneficio estadístico en PFS, pero no tenemos datos de SG al momento, el perfil de toxicidad de abemaciclib es discretamente distinto a palbociclib y ribociclib. Se esperan los datos en SG.

- PALOMA-2 no alcanzó la significancia estadística en SG a pesar de sí lograrlo en PSLP, en el análisis del estudio se perdió mucha data, algo que pudo haber ocasionado esos resultados. El análisis de los datos excluyendo los pacientes cuya data se perdió, llegó a tener una SG de 51.6 vs. 44.6 meses con letrozole sólo (HR = 0.869; 95% CI = 0.706–1.069), así mismo se analizó los pacientes con DFI >12 meses, obteniéndose

una SG de 66.3 vs 47.4 meses para grupo control (HR: 0.728; 95% CI, 0.528-1.005). Finalmente termina siendo un estudio estadísticamente negativo en SG, pero con publicaciones en real world data a tener en cuenta en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA:

1.- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366:520-529, 2012.

2.- Finn RS, Crown JP, Lang I, et al: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomized phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:25-35, 2015.

3.- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al: Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol* 38: 1346-1366, 2020.

4.- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31: 1623-1649, 2020.

5.- Lu, Yen-Shen et al. "Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2-Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial." *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* vol. 28,5: 851-859, 2022.

6.- Cristofanilli, Massimo et al. "Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study." *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* vol. 28,16 : 3433-3442,2022.

7.- 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 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 6(1):116–124,2020.

8.- Hortobagyi, Gabriel N et al. “Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer.” *The New England journal of medicine* vol. 386,10: 942-950,2022

9.- P. Neven , et al . LBA4 - Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_3): S194-S223. 10.1016/annonc/annonc894

10.- Johnston, S., O’Shaughnessy, J., Martin, M. et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *npj Breast Cancer* 7, 80 (2021).

11.- Richard S. Finn, Hope S. Rugo, et al . Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:17_suppl, LBA1003-LBA1003.

12.- André F. et al. Alpelisib Plus Fulvestrant for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2–Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results From SOLAR-1, *Annals of Oncology* (2020).

ROL DE LA CIRUGÍA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Dr. Mauricio León

Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Tumores en Partes Blandas

Durante muchos años el cáncer de mama metastásico fue considerado incurable por lo que el propósito del tratamiento era prolongar la vida y paliar o prevenir los síntomas. La cirugía solo estaba limitada para los casos complicados (sangrado, ulceración o infección) y era denominada mastectomía "toilette" o de "limpieza".

A nivel mundial del 5 al 10 % de pacientes con cáncer de mama se encuentran en estadio clínico IV de la enfermedad, evidenciándose que del 20 al 30% de pacientes con enfermedad temprana desarrollarán enfermedad metastásica. En el Perú el porcentaje se encuentra alrededor del 5% con una sobrevida media a 3 años del 40% y a 5 años de 20% (1).

Las principales vías de diseminación metastásica en cáncer de mama son la vía linfática y la hemática. En orden de frecuencia la metástasis ósea es la más frecuente con un 67%, seguida de la hepática con un 40% y la pulmonar con un 36%. Así mismo se comprobó que algunos subtipos moleculares se asocian a sitios específicos de metástasis (2), como, por ejemplo, el cáncer de mama subtipo luminal A tiene preferencia por las metástasis óseas en un 79%.

El subtipo HER2 (+) metastatiza al hígado en un 45%, a pulmón en 45% y al cerebro en el 30% de las veces y el subtipo de cáncer de mama triple negativo da metástasis hepática 35%, pulmonar 35% y cerebral 25% de los eventos. Otros sitios menos comunes de metástasis, en lo que respecta a recurrencia regional son los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna 10-40% sobre todo con los tumores de cuadrantes internos, a los ganglios linfáticos supraclaviculares del 1-4% o a la mama contralateral en un 6% (3).

Hellman y Weichselbaum propusieron el término "oligometástasis", lo que sugiere que, en algunos pacientes con un número limitado de tumores metastásicos clínicamente detectables, la extensión de enfermedad existiría en un estado de transición entre el cáncer localizado y la enfermedad sistémica generalizada o diseminada. Esto se presentaría en un 3.5 % de las pacientes con cáncer de mama.

Este modelo de control local de oligometástasis tendría el potencial para producir un mejor control de la enfermedad, yendo en contra del dogma en el cual, el control de la enfermedad oligometastásica no tendría ningún beneficio terapéutico (4).

En la mayoría de estudios no se ha demostrado diferencia respecto de la sobrevida global (SG) pero si se evidencia una disminución en la progresión locorregional del cáncer.

Las opciones de tratamientos sistémicos del cáncer de mama en estadio clínico IV, en estos últimos 25 años, han mejorado notablemente desde que en el año 1995 se publicará el beneficio de la hormonoterapia con supresión ovárica en la enfermedad metastásica con una sobrevida global de 36 meses (5). En la actualidad, contamos con nuevos tratamientos sistémicos de primera línea para pacientes con receptores hormonales (+) como evidenciamos en el estudio MONALLESA-2 (6) que, en el 2018, demostró que la combinación de hormonoterapia (Letrozol) asociada a un inhibidor de ciclinas (Ribociclib) mejoró la SG media a 63.9 meses (7). Así mismo en pacientes con cáncer de mama tipo HER2 (+) estadio metastásico, el estudio CLEOPATRA (8) demostró que el uso del doble bloqueo con trastuzumab + pertuzumab y taxanos (docetaxel) mejoró la SG media en 57 meses.

Para el grupo de pacientes tipo triple negativo metastásico: PDL-1 positivos, el estudio IMpassion131 en el 2021(9) demostró que las pacientes que fueron tratadas con atezolizumab + paclitaxel, presentaron una SG de 21 meses.

Entonces, ¿Por qué tratar quirúrgicamente a una paciente con Cáncer de mama EC IV? ¿Cuál sería el objetivo?

- Prolongar la Sobrevida
- Disminuir la Carga tumoral.
- Disminuir los síntomas.
- Mejorar la calidad de vida.

Prolongar la Sobrevida; basándonos en la evidencia hasta hoy los datos son controversiales, pues en estudios retrospectivos como el del grupo del Dr. Sung Mook Lim en el 2018 en una población de 284 pacientes se demostró que el grupo de pacientes con cáncer de mama en estadio clínico IV que se sometían a cirugía de resección quirúrgica de tumores primarios mostraron una mejor sobrevida global (SG) a 5 años que el grupo sin cirugía 49% vs 29% (P = 0.01) (HR = 0.67) (10) con características clínico patológicas favorables: <50 años, receptores de estrógeno (+) y la presencia de metástasis ósea para una mejor SG en el grupo de pacientes tratadas con cirugía.

Por otro lado la evidencia en estudios prospectivos aleatorizados nos menciona por ejemplo el ensayo clínico fase III aleatorizado ABCSG-28 POSYITIVE Austriaco, que reclutó 90 pacientes desde el 2011 al 2015, con una mediana de seguimiento de 37.5 meses, con una mediana de SG de 34.6 meses en el grupo de cirugía seguida de tratamiento sistémico y 54.8 meses en el de grupo no quirúrgico únicamente con tratamiento sistémico (P= 0.267), el cual no pudo demostrar un beneficio de SG para la remoción quirúrgica del tumor primario en pacientes con cáncer mamario estadio clínico IV de novo (11).

Así mismo el ensayo MF07-01 es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado que compara el tratamiento loco regional seguido de terapia sistémica versus terapia sistémica sola para el cáncer de mama Estadio IV sin tratamiento previo. El ensayo inscribió a 274 pacientes encontrando que el riesgo de muerte

fue del 34% menor en el grupo de tratamiento loco regional que en el grupo terapia sistémica [HR] 0.66; p = 0.005). En el ensayo, no se observó una mejora en la SG a los 36 meses con la cirugía inicial para pacientes con cáncer de mama estadio IV. Sin embargo, un estudio de seguimiento más largo (mediana: 40 meses) mostró una diferencia significativa de la mediana de SG para el grupo de tratamiento quirúrgico 42 vs 24 meses (12).

¿Y a qué se debería que la cirugía no tiene ningún valor una vez que las metástasis han ocurrido? Los detractores de la cirugía creen que la cirugía podría estimular el crecimiento de las metástasis debido al aumento en la angiogénesis por liberación del factor de crecimiento en respuesta a la herida operatoria o por remoción de los inhibidores de la angiogénesis (13).

Como conclusión, el tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado mucho en las últimas décadas, tanto el tratamiento sistémico como el tratamiento quirúrgico. La sobrevida de pacientes con cáncer de mama metastásico también ha mejorado, provocando un nuevo interés en mantener un mayor control locorregional de la enfermedad y con esto la calidad de vida de las pacientes.

La cirugía ha demostrado un potencial beneficio en el Cáncer de mama metastásico debido a una disminución en la carga tumoral y remoción de la fuente de diseminación de la enfermedad, aunque nos encontramos aún a la espera de futuros ensayos clínicos que con evidencia más robusta nos de mayores alcances para el manejo de este tipo de pacientes que cada día son más frecuentes en nuestra práctica clínica, sobre todo en países en vías de desarrollo como el Perú.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Descripción y Evolución del cáncer de mama en el INEN 2000- 2002
- 2.- Razavi, Pedram et al. "The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers." *Cancer cell* vol. 34,3 (2018): 427-438.e6. doi:10.1016/j.ccell.2018.08.008
- 3.- Gote, Vrinda et al. "Drug Resistance in

Metastatic Breast Cancer: Tumor Targeted Nanomedicine to the Rescue." International journal of molecular sciences vol. 22,9 4673. 28 Apr. 2021, doi:10.3390/ijms22094673

4.- Reyes, Diane K, and Kenneth J Pienta. "The biology and treatment of oligometastatic cancer." *Oncotarget* vol. 6,11 (2015): 8491-524. doi:10.18632/oncotarget.3455

5.- Jonat, W et al. "A randomized study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 31A,2 (1995): 137-42. doi:10.1016/0959-8049(94)00415-2

6.- Hortobagyi, G N 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." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 29,7 (2018): 1541-1547. doi:10.1093/annonc/mdy155

7.- Hortobagyi, Gabriel N et al. "Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer." *The New England journal of medicine* vol. 386,10 (2022): 942-950. doi:10.1056/NEJMoa2114663

8.- Swain, Sandra M et al. "Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study." *The Lancet. Oncology* vol. 21,4 (2020): 519-530. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0

9.- Miles, D et al. "Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 32,8 (2021): 994-1004. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.801

10.- Lim, Sung Mook et al. "Effect of primary

tumor resection on overall survival in patients with stage IV breast cancer." *The breast journal* vol. 25,5 (2019): 908-915. doi:10.1111/tbj.13344.

11.- Fitzal, Florian et al. "Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIME Trial." *Annals of surgery* vol. 269,6 (2019): 1163-1169. doi:10.1097/SLA.0000000000002771.

12.- Soran, Atilla et al. "Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01." *Annals of surgical oncology* vol. 25,11 (2018): 3141-3149. doi:10.1245/s10434-018-6494-6.

13. Atkin, G K, and A Chopada. "Tumour angiogenesis: the relevance to surgeons." *Annals of the Royal College of Surgeons of England* vol. 88,6 (2006): 525-9. doi:10.1308/003588406X117106

DE-ESCALAMIENTO DE RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA RH (+) HER2 (-)

Dra. Adela Heredia, Dra. Karen Dávila
Radioterapia

El tratamiento del cáncer de mama ha sufrido una evolución relevante a lo largo de las últimas décadas, el hecho más significativo es el mejor conocimiento de la heterogeneidad de esta neoplasia. Es decir, que se trata de una enfermedad con comportamiento biológico diferente que dan lugar a subtipos con tratamientos específicos.

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario que incluye la cirugía, la radioterapia y la medicina oncológica, apoyada en las disciplinas de diagnóstico por imágenes, patológicos y genómicos. El abordaje quirúrgico del cáncer de mama operable ha dejado de ser una cirugía radical, cruenta, mutilante, la cual existía como única opción de tratamiento, hasta convertirse en una

cirugía más conservadora con sus representantes más conocidos: Fisher con la tumorectomía (1,2) y Veronesi con la cuadrantectomía(3,4); con resultados buenos resultados con respecto al control local y regional en pacientes adecuadamente seleccionadas y con impacto favorable en la calidad de vida.

El manejo sistémico cuenta con una gran variedad de armas que incluyen la hormonoterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias genómicas target. El rol del tratamiento sistémico neoadyuvante en la enfermedad avanzada ha permitido un desescalamiento en las terapias de control local ya sea con cirugía o radioterapia.

Perou et al., contribuyó al estudio del cáncer de mama con marcadores de inmunohistoquímica que determinan su pronóstico e historia de enfermedad,

indispensables para planificar la conducta terapéutica (5). De la misma manera las plataformas genéticas que hoy en día se utilizan, aportan información pronóstica relevante respecto a las terapias sistémicas en el control de enfermedad, evitando caer en el sobretreatmento.

Actualmente, existe evidencia científica que permite catalogar al cáncer de mama como enfermedad de bajo y alto grado de malignidad, con diferencia en el pronóstico de las mismas para brindarles un tratamiento individualizado incluyendo la omisión de algunos tratamientos en pacientes seleccionados y bien estudiadas. La elección de tratamiento sistémico debe basarse en: variables propias del tumor (receptores hormonales, grado histológico, estado HER2, grado histológico, Ki 67 entre otros) y las inherentes al paciente incluyendo la edad y sus comorbilidades. La decisión de omitir o incluir una terapia debe basarse en estudios con fuerte evidencia científica que sean aplicables a cada realidad.

La radioterapia continúa siendo un pilar fundamental en el manejo del cáncer de mama temprano y avanzado, las técnicas contemporáneas difieren significativamente de las utilizadas hace más de 20 años, gracias al desarrollo tecnológico se ha evolucionado a técnicas sofisticadas que permiten administrar dosis altas de radiación a volúmenes blanco, con mínima afectación a órganos circundantes, disminuyendo significativamente los efectos adversos.

La irradiación de mama completa después de la cirugía de conservación, es y ha sido el

estándar de tratamiento en el cáncer de mama temprano a lo largo de los años. Diversos estudios de metaanálisis demostraron la validez e importancia de la irradiación de mama completa en el control local y sobrevida de las pacientes. Considerando que la mayor parte de recurrencia se produce sobre el lecho tumoral inicial surgen los tratamientos localizados sobre el mismo, con resultados equivalentes a la tradicional irradiación de mama completa.

Los esquemas de tratamiento y dosis de prescripción han variado en las últimas décadas desde el fraccionamiento convencional de 1.8 - 2 Gy por sesión con duración de 5 a 6 semanas a esquemas hipofraccionados moderados (6,7,8) considerados actualmente el estándar de tratamiento y esquema ultrahipofraccionados (9,10,11) que se reducen la duración hasta en 5 sesiones en 1 semana e incluso en una sola sesión con la radioterapia intraoperatoria en pacientes con enfermedad temprana de pronóstico favorable y mínimo riesgo (12).

Los esquemas de radioterapia en pacientes de bajo riesgo (luminal, T1-T2, N0, M0) incluyen esquemas ultrahipofraccionados para la irradiación de mama completa, como también la irradiación parcial de la mama (IPM) en sus diferentes modalidades como la braquiterapia y radioterapia externa; bajo criterios internacionales con esquemas cortos, disminuyendo los desplazamientos en zonas de baja cobertura, favoreciendo el apego del paciente al tratamiento, conservando la eficacia y eficiencia sin cambiar el pronóstico de la enfermedad.

Polgar et al., publicó su serie de seguimiento de 20 años en pacientes con cáncer de mama temprana sometidas a irradiación parcial con braquiterapia y teleterapia con electrones, mostrando un control local y sobrevida comparable con el estándar de irradiación de mama completa (9).

RTOG trial 0413, compara la irradiación completa de la mama con la irradiación parcial de la mama (braquiterapia y teleterapia), encontrando que son técnicas con resultados comparables en cuanto a cosmesis y control local en lesiones T1-T2, N0, M0.

El Florence trial, randomizó pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron teleterapia en dos brazos, el primero a dosis convencional de 5000 cGy en 25 sesiones a la mama completa y el segundo brazo irradiación parcial de la mama a dosis de 3000 cGy en 5 sesiones sobre el lecho, en el seguimiento se demostró que ambas técnicas son comparables en cuanto a control local y cosmesis sin afectar la calidad de vida de las pacientes (11).

La radioterapia intraoperatoria como única modalidad de tratamiento en cáncer de mama temprano, descrito en el estudio TARGIT-A a dosis de 20Gy en una sola aplicación, comparó esta modalidad con la irradiación de mama completa, sin diferencias significativas en control local y a distancia, conservación de mama y mortalidad asociada como una técnica de no inferioridad (12).

Todas las técnicas y modalidades de irradiación parcial de la mama cuentan con características específicas para su aplicación clínica tal como son descritas por Orit Kaidar Pearson et al. en "Apple and Oranges: comparing partial breast irradiation techniques" (13). Para la selección de la técnica correcta es importante la evaluación de un grupo experto en un centro especializado.

En pacientes con cáncer de mama temprano mayor de 70 años sometidas a cirugía de conservación con factores de bajo riesgo, la tendencia es omitir la radioterapia (14). El estudio LUMINA (15) incluye una muestra con pacientes de 55 años a más para la omisión de la radioterapia; sin embargo, para su aplicación se requiere resultados de estudios mayores randomizados como EUROPA TRIAL (NCT04134598) y EPOPE que se encuentran en curso.

La omisión de radioterapia en pacientes de bajo riesgo post cirugía de conservación continúa siendo un desafío y es necesario integrar factores relacionados al paciente, al tumor, a la genética y estudios moleculares para poder clasificarlos correctamente como pacientes de muy bajo riesgo de recurrencia. Si bien se conoce que estas pacientes deben cumplir un tratamiento hormonal por 5 años,

sólo 35-60% de las pacientes cumplen este programa poniendo en riesgo el control local y sobreviviendo de no llevar la radioterapia adyuvante (16,17).

Ante esta controversia, es fundamental el trabajo multidisciplinario para la individualización de los tratamientos, con la finalidad de no afectar el pronóstico de la enfermedad brindando un tratamiento eficaz garantizando la calidad de vida, sin ignorar la opinión, elección y deseos de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1.- Fisher, B., Anderson, S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J. Surg.* (Internet) 1994 [Consultado 8 Agosto 2022] 18, 63–69. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF00348193>

2.- Fisher, B., Anderson, S. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med* (Internet) 2002 [Consultado 8 Agosto 2022] 347, 1233-1241. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa022152.

3.- Veronesi, U., Zucali, R., Luini, A. Local control and survival in early breast cancer: The Milan Trial. *International Journal of Radiation Oncology&Biology&Physics* (Internet) 1986 [Consultado 8 Agosto 2022] 12, 717-720. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(86\)90027-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(86)90027-1)

4.- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med* (Internet) 2002 [Consultado 8 Agosto 2022] 347, 127-1232. Disponible en: DOI:10.1056/NEJMoa020989.

5.- Torsten O. Nielsen; Forrest D. Hsu; Kristin Jensen; Maggie Cheang; Gamze Karaca; Zhiyuan Hu; Tina Hernandez-Boussard; Chad Livasy; Dave Cowan; Lynn Dressler; Lars A. Akslen; Joseph Ragaz; Allen M. Gown; C. Blake

Gilks; Matt van de Rijn; Charles M. Perou. Immunohistochemical and Clinical Characterization of Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res* (Internet) 2004 [Consultado 8 Agosto 2022] 10 (16): 5367–5374. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0220>

6.- Andrade T., Fonseca, M., Segreto, H., Segreto, Roberto A., Martella, E., Nazário, A. Meta-analysis of long-term efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. *The Breast* (Internet) 2019 [Consultado 8 Agosto 2022] 48, 24-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.08.001>

7.- Janssen, S., Glanzmann, C., Lang, S., Verlaan, S., Streller, T., Wisler, D., Linsenmeier, C., Studer, G. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer acceleration of the START A treatment regime: intermediate tolerance and efficacy. *Radiat Oncol* (Internet) 2014 [Consultado 8 Agosto 2022] 24;9:165. Disponible en: doi: 10.1186/1748-717X-9-165.

8.- Gupta, A., Ohri, N., Haffty, Bruce G. Hypofractionated radiation treatment in the management of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* (Internet) 2018 [Consultado 8 Agosto 2022] 18(8), 793-803. Disponible en: doi: 10.1080/14737140.2018.1489245.

9.- Polgar, C., Major, T., Takácsi-Nagy, Z., Fodor, J. Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (Internet) 2021 [Consultado 8 Agosto 2022] 15; 109 (4), 998-1006. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.006.

10.- Coles CE, Griffin CL., Kirby et al. Partial Breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5 year results from a multicentre, randomized, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (Internet) 2017 [Consultado 8 Agosto 2022] 390, 1048-1060.

11.- Meattini I., Marrazzo L., Saieva C. et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence Trial.

J Clin Oncol (Internet) 2020[Consultado 8 Agosto 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00650>.

12.- Vaidya, J. et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomized clinical trial. BMJ (Internet) 2020 [Consultado 8 Agosto 2022] 370. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2836>.

13.- Kaidar-Person, O., Meattini, I., Zippel, D., Poortmans, P. Apples and oranges: comparing partial breast irradiation techniques. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy (Internet) 2020 [Consultado 8 Agosto 2022], 25, 780-782. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2020.07.008>

14.- Corradini, S., Pazos, M., Schönecker, S. et al. Radiotherapy in Elderly Breast Cancer Patients. Radiation Oncology&Biology&Physics. (Internet) 2020, [Consultado 8 Agosto 2022] 108(3), e61-e62. Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)32543-8/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)32543-8/fulltext).

15.- Timothy Joseph Whelan, Sally Smith, Torsten O. Nielsen, Sameer Parpia, Anthony W. Fyles, Anita Bane, Fei-Fei Liu, Laval Grimard, Christiaan Stevens, Julie Bowen, Sawyna Provencher, Eileen 16.-Rakovitch, Valerie Theberge, Anna Marie Mulligan, Mohamed A. Akra, K. 15.-David Voduc, Tarek Hijal, Ian S. Dayes, Gregory Russell Pond, and Mark Norman Levine. LUMINA: A prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). Journal of Clinical Oncology. (Internet) 2022, [Consultado 8 Agosto 2022] 40(7).

16.- Franco P., De Rose, F., De Rose, F., De Santis, M, Pasinetti, N., Lancellotta, V., Meduri, B., Meattini, I., Clinical Oncology Breast Cancer Group (COBCG) Investigators. Omission of postoperative radiation after breast conserving surgery: A progressive paradigm shift towards precision medicine. Clinical and Translational Radiation Oncology. (Internet) 2020, [Consultado 8 Agosto 2022] 112-119. Disponible en:

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.02.003>.

17.- Franco P., Ilorio G., Bartoncini, S., Airoidi, M., De Sanctis, C., Castellano, I., Ricardi, U. De-escalation of breast radiotherapy after conserving surgery in low-risk early breast cancer patients. Medical Oncology (Internet) 2018, [Consultado 8 Agosto 2022]35;62.



SPOM Sociedad Peruana de
Oncología Médica

CÁNCER DE MAMA RH (+) HER2 (-) HOT TOPICS

Visite nuestra web

www.spomedica.org

y encuentre más actualizaciones
en Oncología Médica



Agradecemos a:

