

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

HOT TOPICS



CÁNCER DE MAMA 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

ADC	Conjugado anticuerpo fármaco
ADN	Ácido desoxiribonucleico
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BHE	Barrera hemato-encefálica
BTS	Barrera tumoral sanguínea
CAP	Colegio Americano de Patólogos
CC	Cirugía de conservación
ctADN	ADN tumoral circulante
CTC	Células tumorales circulantes
CM	Cáncer de mama
CMM	Cáncer de mama metastásico
CMT	Cáncer de mama temprano
DAS	Disección selectiva de axila
DRA	Disección radical de axila
DSVI	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
EE	Enfermedad Estable
ER	Enfermedad residual
FDA	Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GC	Ganglio centinela
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor de factor de crecimiento humano tipo 2
HER2-E	Her2 enriquecido
HR	Hazard ratio
iDFS	Sobrevida libre de enfermedad invasiva
IC	Intervalo de confianza



ABREVIATURAS

ITK	Inhibidor de tirosin-kinasa
IHQ	Inmunohistoquímica
ki67	Índice de proliferación
MC	Metástasis cerebral
N+	Ganglio positivo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOS	Not otherwise specified (histología)
OR	Odds ratio
ORR	Tasa de respuesta objetiva
P	Pertuzumab
RPC	Respuesta patológica completa
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor hormonal
RLR	Recurrencia loco regional
RP	Receptor de progesterona
RT	Radioterapia
RTPM	Radioterapia post mastectomía
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLP	Sobrevida libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
T	Trastuzumab
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TNA	Terapia Neoadyuvante



CONTENIDO

01	PRÓLOGO	08
02	ENFERMEDAD TEMPRANA	
	Conceptos Actuales de HER2 en Patología (HER2 LOW, Heterogenidad)	10
	Tratamiento Médico Neoadyuvante Actual	12
	Manejo de Enfermedad Residual Post Neoadyuvancia	16
	Manejo de la Axila Post Neoadyuvancia en Axila Clínicamente Positiva	19
	Manejo Adyuvante de ECI y Adyuvancia Extendida	25
	Tratamiento Radioterapia en Respuesta Completa Post Neoadyuvancia	28
03	ENFERMEDAD METASTÁSICA	
	Secuenciamiento ideal para el manejo de enfermedad metastásica HER2	32
	Manejo de enfermedad del sistema nervioso central	35

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 HER2 (+) involucra a las especialidades médicas y quirúrgicas que participan en el manejo de esta patología, dividida en 2 grandes grupos los cuales son enfermedad temprana y metastásica. 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 clínicamente positivo), así como el manejo médico neo/adyuvante, la importancia de lograr respuesta patológica completa, la terapia en enfermedad residual post neoadyuvancia, las modalidades de desescalamiento de tratamiento en tumores pequeños (menores de 2 cm) y la importancia de la radioterapia post neoadyuvancia.

En el caso de la enfermedad metastásica, manejo médico sobre el secuenciamiento de terapias (manejo de primera, segunda línea y líneas subsecuentes) y manejo de la enfermedad del sistema nervioso central

Cada capítulo ha sido redactado por un grupo de expertos que laboran dentro de las diversas instituciones de salud pública y privadas del país, 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

OSI

CONCEPTOS ACTUALES DE HER2 EN PATOLOGÍA TEMPRANA

Dr. Henry Guerra
Patología Oncológica

STATUS ACTUAL DE HER2 EN PATOLOGÍA

El gen HER2/neu, localizado en el cromosoma 17, está amplificado en el 15-25% de los carcinomas infiltrantes de mama; se determina mediante diferentes pruebas, entre las más utilizadas se encuentran pruebas moleculares de hibridación in situ (pruebas cuantitativas) y pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) (pruebas semicuantitativas); estas últimas se correlacionan de manera óptima con las anteriores, mediante su expresión proteica (1).

En términos generales, los carcinomas de mama HER2 positivos son de mal pronóstico, comprenden dos subtipos moleculares: "HER2 puro" y "Luminal B con sobreexpresión HER2" (denominados también "triples positivos"); sin embargo, cabe resaltar que el "tratamiento blanco" mediante las "dianas terapéuticas" (terapia anti-HER2), ha mejorado el pronóstico de este subtipo en todos los escenarios (neoadyuvante, adyuvante, metastásico), lo que hace imprescindible que su tipificación sea veraz y confiable (2).

Es importante mencionar que el status de HER2 ha presentado modificaciones con el transcurrir del tiempo, tanto en su cuantificación como en su interpretación, ya sea dándose importancia en evitar los falsos positivos o en evitar los falsos negativos o en evitar los dobles equívocos, como se ha enfocado en la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP), en los años 2007, 2013 y 2018, respectivamente (3).

"HER2 low" y una nueva oportunidad de tratamiento médico oncológico

DEFINICIÓN DE "HER2 LOW"

En los últimos años, el término "HER2 low" ha cobrado mayor vigencia en Patología oncológica de mama: se refiere a aquellos casos de cáncer de mama catalogados mediante pruebas de inmunohistoquímica como "negativo" (1+) ó "equivoco" (2+) y que no presentan amplificación del gen HER2 con pruebas moleculares de hibridación in situ. La frecuencia de HER2 low es variable, se identifica en el rango del 35-50% de las pacientes con cáncer de mama, siendo más frecuente en aquellos casos con receptores hormonales positivos (rango de 40-65%) que en los casos triples negativos (rango 23-35%). Históricamente, los pacientes con cáncer de mama "HER2 low" han sido considerados y tratados como HER2 (-), y a la progresión tenían limitadas opciones de tratamiento, sólo recibiendo quimioterapia a título paliativo (4-6).

Los diferentes ensayos concluyen que la expresión HER2 low, no está asociado con la sobrevida global (SG) ni con la sobrevida libre de progresión (SLP), tanto en las pacientes HER2 low receptores hormonales (RH) positivos (+) como en las pacientes HER2 low triple negativo; sin embargo, es necesario mencionar, que en el momento actual, la reproducibilidad de HER2 low, entre los patólogos, es subóptima, lo que prioriza la implementación de nuevos y adecuados ensayos reproducibles (7).

ESTUDIO DESTINY-BREAST04: TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXD) EN CÁNCER DE MAMA HER2 LOW METASTÁSICO.

Recientemente, el HER2 low ha cobrado muchísimo interés en la Oncología Médica por los resultados del estudio DESTINY-Breast04,

fase III randomizado, y presentado en el último congreso ASCO 2022. Se evaluó trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (un conjugado anticuerpo fármaco, que había mostrado previamente actividad preclínica en población HER2 low) vs. terapia a elección de investigador en pacientes con cáncer de mama HER2 low metastásico. Las pacientes habían recibido 1 o 2 líneas de quimioterapia para enfermedad metastásica, y si eran RH (+) debían tener resistencia endocrina (8).

Como resultados, las pacientes del grupo T-DXd obtuvieron una mejoría en SLP en 4.8 meses (mediana de SLP: 9.9 meses con T-DXd vs. 5.1 meses con quimioterapia, HR 0.50, IC 95%, 0.40-0.63, $P < 0.0001$) y un incremento de SG de 6.6 meses comparado con terapia a elección del investigador (mediana de SG: 23.4 meses con T-DXd vs. 16.8 meses con quimioterapia, HR 0.64, IC 95%, 0.49-0.84, $P = .0010$) en una población difícil de tratar y con enfermedad avanzada. Estos resultados posicionan a T-DXd como una nueva opción estándar de terapia para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 low como parte del arsenal terapéutico (8).

BIBLIOGRAFÍA

1.. Ahn S, et al. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med.* 2020 Jan; 54(1): 34–44

2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Breast cancer - Version 4.2022. June 21, 2022

3. Gordian-Arroyo AM, et al. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 Guideline Focused Update. *Am J Clin Pathol.* 2019 Jun 5;152(1):17-26

4. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol* 2020;38: 444-53.

5. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7:1

6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:66.

7. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2020;38:1951-62

8. Modi Sh, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):9-20

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

*Dra Silvia Nesiosup
Medicina Oncológica*

El rol de la terapia anti HER2 es fundamental en el cáncer de mama temprano (CMT) y es independiente de las características del paciente y del tumor, incluido el estado del receptor hormonal (RH), como lo demuestra el metanálisis EBCTCG [1].

El consenso de St. Gallen ha destacado el abordaje neoadyuvante como la opción de tratamiento preferida en tumores mayores de 2 cm o con afectación de los ganglios linfáticos axilares [2]. La terapia neoadyuvante se ha convertido en el estándar de tratamiento para la mayoría de los pacientes, ya que la respuesta clínica a la terapia neoadyuvante, así como la respuesta patológica completa (RPC) después de la cirugía, son útiles para individualizar la terapia sistémica adyuvante [3].

La respuesta clínica debe controlarse de cerca con la terapia neoadyuvante, pues, la progresión temprana aún puede ser tratada. Afortunadamente, la progresión temprana de la enfermedad con la quimioterapia y la terapia anti-HER2 de última generación no es frecuente [4]. El estado de RPC se ha convertido en el punto de decisión importante de la individualización de la terapia sistémica. La RPC se correlaciona con un resultado favorable del paciente, particularmente en el CMT HER2 (+) con RH (-), como lo demuestra el metanálisis de la FDA [5]. Además, para los pacientes sin RPC, 14 ciclos de T-DM1 adyuvante es el nuevo estándar de terapia adyuvante según los resultados del ensayo KATHERINE [6].

Para la terapia neoadyuvante, el bloqueo dual de HER2 con trastuzumab (T) y pertuzumab (P) con una quimioterapia fue aprobado en 2013 por la FDA y en 2015 por la EMA basados en los resultados del ensayo NeoSphere [6]. Los resultados actualizados de APHINITY a los 6 años también han confirmado el beneficio de bloqueo adyuvante

dual de HER2 [7].

Las tasas de RPC difieren según el estado de RH y son más altas en RH (-) HER2 (+) que en RH (+) HER2 (+) (triple positivo) en CMT [6]. En el estudio TRYPHAENA, las tasas de RPC (mama) con quimioterapia estándar más TP fueron de alrededor del 70 % en el grupo de pacientes con RH (-) y alrededor del 50 % en el grupo con RH (+) [11].

ROL DE LA QUIMIOTERAPIA

Los regímenes neoadyuvantes establecidos en CMT HER2 (+) son una secuencia de antraciclinas y taxanos asociado a TP o docetaxel y carboplatino más bloqueo dual de HER2. Recientemente, el estudio TRAIN2 demostró que la combinación con antraciclinas no agrega eficacia ni incrementa la RPC [12] [13] en relación al régimen concurrente de taxanos y sales de platino con bloqueo dual. En el estudio TRAIN2, se observó eficacia comparable con respecto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en todos los subgrupos, incluso en la enfermedad con ganglios positivos o en estadio III.

La función cardíaca se redujo significativamente en el brazo que contenía antraciclina, y la disminución de la función de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue irreversible en un tercio de los pacientes. Así mismo, se observaron dos casos de leucemia aguda en el brazo que contenía antraciclinas [13]. Aunque TRAIN-2 es un estudio pequeño con solo 438 pacientes y utiliza un régimen de quimioterapia un tanto inusual, la evidencia de la quimioterapia sin antraciclina en CMT HER2+ es mucho mayor en los estudios TRYPHAENA y BCIRG 006 que también muestran una eficacia similar en el brazo de quimioterapia sin antraciclina vs. regímenes que contienen antraciclinas asociados a terapia estándar anti-HER2.

NUEVOS HORIZONTES Y CONTROVERSIAS

Los ensayos clínicos en CMT HER2 (+) actualmente están evaluando el desescalamiento de la terapia en pacientes con enfermedad de bajo riesgo o RPC, mientras que para los pacientes sin RPC, los ensayos de escalamiento también están en curso.

Así mismo, se espera que tratamientos recientemente aprobados para el cánc4er de mama metastásico (CMM) HER2+ como tucatinib o trastuzumab-deruxtecan, combinaciones de inmunoterapia o la adición de terapia endocrina en CMT RH (+) HER2 (+) sean óptimos en la neoadyuvancia y mejoren la eficacia de T-DM1 al menos en aquellos paciente sin RPC.

Actualmente, T-DXd también se está desarrollando en el entorno neoadyuvante para potencialmente reemplazar a la quimioterapia estándar y la terapia anti HER2.

Con respecto al desescalamiento, el ensayo WSG ADAPT demostró la viabilidad de evitar el sobretamiento e individualizar la terapia neoadyuvante: en el subgrupo HER2 (+) / RH (-), la RPC total fue de alrededor del 90 % con 12 semanas de paclitaxel semanal más bloqueo dual de HER2 (TP). En el subgrupo en pacientes con tumores HER2 (+) / RH (+) (ADAPT TP), las tasas de pCR fueron de alrededor del 40 % con 12 semanas de TDM1 (±) terapia endocrina [13].

El estudio ADAPT TP muestra supervivencia del 93% a los 5 años en los pacientes que obtuvieron RPC, incluso después de una terapia reducida de 12 semanas. Además, la quimioterapia sistémica adicional no parece mejorar el resultado después de la RPC [13]. Con solo 12 semanas de paclitaxel neoadyuvante y bloqueo dual de HER2, WSG

ADAPT HER2 (+) / HR (-) mostró una tasa de RPC del 90,5 % en el grupo de RH (-) [14], y WSG TP II mostró una tasa de RPC del 57 % en el grupo de RH positivos [15].

La experiencia de ADAPT ha demostrado claramente que los ensayos de desescalamiento son seguros y benefician a

desescalamiento son seguros y benefician a los pacientes, así como una RPC o después de un régimen de desescalada es clínicamente significativo

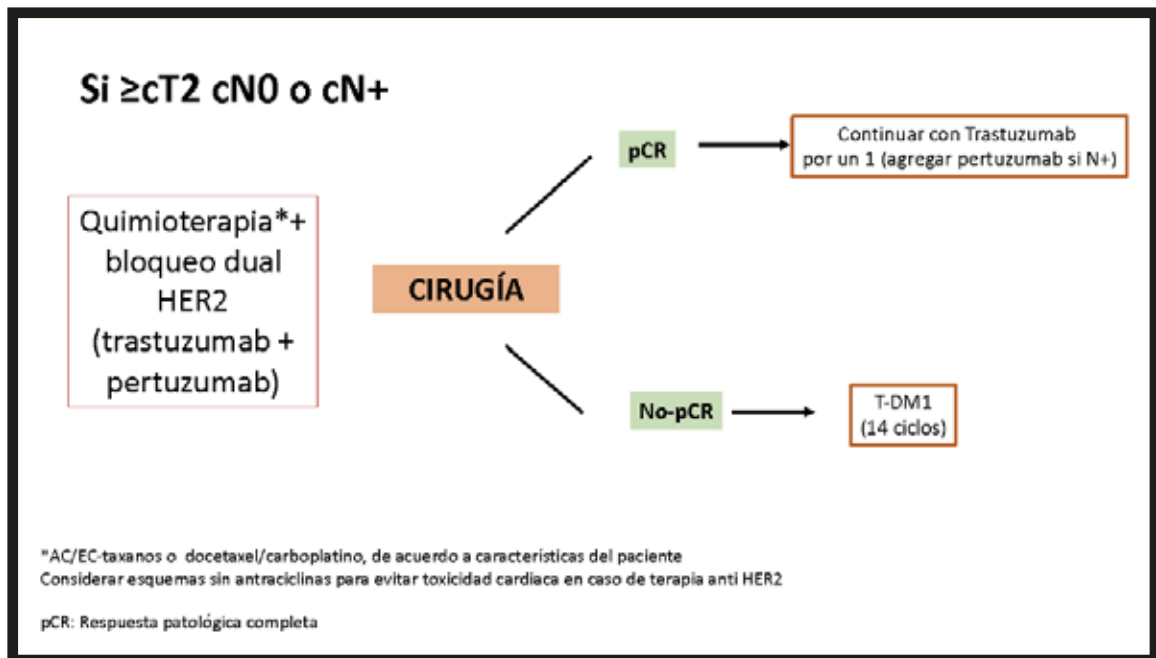
Por lo tanto los ensayos en curso, como DECRESCENDO o Compass-HER2, están analizando la individualización de la terapia de acuerdo a la RPC después de un régimen neoadyuvante breve de 12 semanas de paclitaxel + TP [16].

Con respecto a los regímenes sin quimioterapia, la evidencia señala que las tasas de RPC solo son significativas en pacientes preseleccionados.

Actualmente, las estrategias que investigan las terapias anti-HER2 solas o en combinación con terapias endocrinas buscan preseleccionar pacientes mediante biomarcadores como el fenotipo HER2 -Enriquecido (HER2-E) o la respuesta temprana a la terapia determinada por una biopsia después de 1 o 2 ciclos o por imágenes moleculares. Para la práctica clínica, es importante señalar que, dado los excelentes resultados con los regímenes de terapia estándar en CMT HER2 (+) CM, en la práctica clínica diaria el desescalamiento debe basarse en la evidencia disponible o realizarse dentro de ensayos clínicos. Figura 1.

En conclusión, la terapia neoadyuvante se ha convertido en el estándar de tratamiento en CMT HER2 (+), al menos en tumores ≥ 2 cm N0 o en todas las enfermedades N (+).

Es fundamental considerar el tratamiento dentro de un equipo multidisciplinario desde el inicio de la terapia locorregional sistémica hasta la adyuvancia basada en la RPC.



Esquema de tratamiento post Neoadyuvancia en cáncer de mama HER2 (+)

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1139–50. Aug.
2. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B. Panel members of the st. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the st. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2019;30(7):1181. Jul 1.
3. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5(1):66. Sep. 23.
4. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study. *Lancet Oncol* 2018;19(1):115–26. Jan.
5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer Jr CE, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. Jul 12.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25–32. Jan.
7. May. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant

HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122–31. Jul 13.

8. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. APHINITY steering committee and investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 Years' follow-up. *J Clin Oncol* 2021;JC02001204. Feb 4.

9. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278–84. Sep. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, Oving IM, Honkoop AH, Tick LW, van de Wouw AJ,

10. Mandigers CM, van Warmerdam LJ, Wesseling J, Vrancken Peeters MT, Linn SC, Sonke GS. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1630–40. Dec.

11. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, Oving IA, Honkoop AH, Tick LW, van de Wouw AJ, Mandigers CM, van Warmerdam LJ, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, Linn SC, Sonke GS. On behalf of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG 2013-03). Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2020;38. 15_suppl (May 20501-501)

12. Huober J, Schneeweiss A, Blohmer J, Denkert C, Hanusch C, Jackisch C, Nekljudova V, Seither F, Loibl S, Untch M. Factors predicting relapse in early breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant therapy: pooled

analysis based on the GBG database. *Ann Oncol* 2019;30:iii34–8 (suppl_3.)

13. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Küemmel S, Schumacher C, Potenberg J, Kraemer S, Kleine-Tebbe A, Augustin D, Aktas B, Forstbauer H, Tio J, von Schumann R, Liedtke C, Grischke EM, Schumacher J, Wuerstlein R, Kreipe HH, Nitz UA. De-escalation strategies in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-Positive early breast cancer (BC): final analysis of the west German study group Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptor-positive phase II randomized trial—efficacy, safety, and predictive markers for 12 Weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without endocrine therapy (ET) versus trastuzumab plus ET. *J Clin Oncol* 2017;35(26):3046–54. Sep. 10.

14. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, Braun M, Potenberg J, Kohls A, Krauss K, Stefek A, Schumacher C, Forstbauer H, Reimer T, Fischer H, Liedtke C, Wuerstlein R, Schumacher J, Kates R, Kreipe H, Harbeck N. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28(11):2768–72. Nov 1.

15. Gluz O, Nitz U, Christgen M, Kuemmel S, Holtschmidt J, Priel J, Hartkopf A, Potenberg J, Luedtke-Heckenkamp K, Just M, Wuelfing P, von Schumann R, Graeser M, Wuerstlein R, Kates RE, Kreipe HH, Harbeck N. De-escalated chemotherapy versus endocrine therapy plus pertuzumab+ trastuzumab for HR+/ HER2+ early breast cancer (BC): first efficacy results from the neoadjuvant WSG- TP-II study. *J Clin Oncol* 2020;38. 15_suppl (May 20515-515)

16. Piccart MJ, Hilbers FS, Bliss JM, Caballero C, Frank ES, Renault P, Nait Kaoudjt R, Schumacher E, Spears PA, Regan MM, Gelber RD, Davidson NE, Norton L, Winer EP, BIG-NABCG Collaboration. Road map to safe and well-designed de-escalation trials of systemic adjuvant therapy for solid tumors. *J*

MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST-NEOADYUVANCIA

Dr. Joan Moreno
Medicina Oncológica

La secuencia de tratamiento en el cáncer de mama temprano (CMT) ha evolucionado significativamente en los últimos años, pues diversos ensayos clínicos han demostrado los beneficios de administrar quimioterapia y terapias dirigidas anti-HER2 en neoadyuvancia (TNA) en lugar del manejo convencional, es decir, cirugía seguida de quimioterapia (1). A las ventajas ya conocidas -como el incremento de la tasa de cirugías conservadoras y la reducción de la extensión de cirugías de axila-, se le agrega además el beneficio de obtener estimaciones pronósticas más precisas en función del status de respuesta patológica completa (RPC), lo que ha permitido reconocer que la presencia de enfermedad residual (ER) luego de TNA pueda ser empleado para guiar los tratamientos adyuvantes subsecuentes que mejoran los resultados a largo plazo (2) y representa un importante cambio de paradigma.

Al respecto, Cortazar et al. realizaron un análisis combinado de 14 estudios neoadyuvantes con 9440 pacientes con CM, en el que confirmaron que la RPC es un fuerte factor pronóstico con el nivel de evidencia más alto (3) y encontraron que los pacientes que alcanzaron la RPC (definida como ypT0 / Tis ypN0), tuvieron una supervivencia libre de eventos (SLE; HR 0,48, IC del 95%: 0,43-0,54) y una sobrevida global (SG; HR 0,36, IC del 95%: 0,31-0,42) significativamente mejores que los que no tuvieron RPC. Sin embargo, las pacientes no se beneficiaron de la administración de la terapia neoadyuvante en términos de reducción del riesgo de recaída(4). En tal sentido, más allá de las estrategias de tratamiento desarrolladas para mejorar las tasas de RPC, diversos autores sugieren un enfoque de tratamiento postoperatorio adicional para los pacientes de alto riesgo que no lograron alcanzar la RPC, la llamada terapia post-neoadyuvante (5).

Dado que las pacientes con ER tras la TNA tienen un peor pronóstico, se necesitan estrategias para optimizar los resultados. El ensayo KATHERINE se diseñó para abordar esta necesidad insatisfecha mediante la optimización de la terapia anti-HER2 y la evaluación del potencial para adaptar el tratamiento posterior a la TNA. KATHERINE tuvo como objetivo primario determinar la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) e incluyó a pacientes con ER en el momento de la cirugía después de haber completado ≥ 6 ciclos (16 semanas) de quimioterapia que contenía ≥ 9 semanas de taxanos y 9 semanas de trastuzumab. Se permitieron las antraciclinas, los agentes alquilantes y un segundo agente anti-HER2. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a 14 ciclos de T-DM1 o trastuzumab (6). El estudio demostró una mejora absoluta del 11% en la iDFS (88% frente a 77% en los grupos T-DM1 y trastuzumab, respectivamente) con un HR de 0,50 (IC del 95%, 0,39 a 0,64; P , 0,001). Asimismo, el análisis de subgrupos mostró un beneficio consistente, independientemente de la expresión de receptores hormonales (RH), la extensión de ER y la TNA con terapia anti-HER2 única o dual.

Es interesante señalar que los análisis exploratorios realizados en pacientes con RH mostraron que una expresión génica de HER2 alta frente a una baja en el momento de la cirugía se asoció con un peor resultado en el brazo de trastuzumab, pero no en el brazo de T-DM1 (7,8). Como se esperaba, hubieron más eventos adversos con T-DM1 que con trastuzumab, siendo los más frecuentes: trombocitopenia (4,2%), elevación de las transaminasas (3%), hiperbilirrubinemia (2,6%) y neuropatía sensorial periférica (1,5%) y que condujeron a la interrupción de T-DM1 en el 18% de las pacientes (9). En vista de los

resultados alcanzados, T-DM1 adyuvante se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con ER tras la terapia neoadyuvante, alcanzando mejoras en las tasas de recurrencias locales y a distancia, aunque los eventos en el SNC no fueron diferentes entre los dos brazos (9).

La recidiva en el SNC en pacientes con CMT HER2 (+) sigue siendo una necesidad no satisfecha para la que faltan terapias eficaces. Hasta la fecha, ningún agente ha mostrado una diferencia en las recurrencias en el SNC como primer sitio de metástasis, excepto neratinib, que ha mostrado una reducción numérica de los eventos en el SNC como primer sitio de recurrencia (8,10).

Al respecto, las guías internacionales actuales recomiendan considerar el uso de neratinib adyuvante tras la finalización del trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) con ganglios positivos y alto riesgo de recidiva, debiendo considerar que la aprobación europea sólo incluye a las pacientes con RH(+) (11). Ésta indicación se sustenta en los resultados del estudio ExteNET (10), el cual aleatorizó a 2840 mujeres con CMT HER2 (+) luego trastuzumab adyuvante, a 1 año de neratinib (240 mg diarios) frente a placebo. Tras una mediana de seguimiento de 5,2 años, los pacientes tratados con neratinib mostraron una mejora significativa de la SLE a 5 años en comparación con el brazo de placebo (90,2% frente a 87,7%, HR 0,73, IC del 95%, 0,57-0,92; $p = 0,0083$). Sin embargo, este efecto sólo se ha demostrado en el subgrupo RH (+) de la población del estudio. El acontecimiento adverso más frecuente de grado tres o superior fue la diarrea, desarrollada en el 40% de los pacientes tratados con neratinib (8).

Un reto que enfrentamos los clínicos es acerca de cómo integrar los resultados del ensayo ExteNET con el estudio KATHERINE.

Como sabemos, en KATHERINE se incluyeron pacientes con CM-HER 2 y RH positiva que recibieron T-DM1: la tasa de SLE a tres años fue del 91% frente al 81% en el grupo de trastuzumab correspondiente a un HR de 0,48 (IC del 95%: 0,35-0,67). Esto sugiere que T-DM1 es una opción eficaz para las pacientes con RH (+) y HER2 (+). Sin embargo,

a pesar de recibir T-DM1, algunas pacientes siguen experimentando recurrencias (SLE a 3 años del 91%). Por lo tanto, no es irracional prolongar el tratamiento dirigido al HER2 con neratinib en combinación con el tratamiento endocrino tras completar 1 año de T-DM1 en pacientes RH (+) y HER2 (+) de alto riesgo. No obstante, no hay evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorios que respalden ésta estrategia y es poco probable que se lleve a cabo un ensayo de este tipo. Los estudios de registro prospectivos de gran envergadura podrían proporcionar algunas respuestas a estas cuestiones no resueltas (1).

Hoy en día se vienen desarrollando múltiples ensayos que exploran opciones de tratamiento adicionales para pacientes con ER luego de la TNA. Uno de ellos, es el ensayo de fase III Destiny-Breast05 (NCT04622319) que compara 14 ciclos de trastuzumab deruxtecan (TDXd), un anticuerpo dirigido al HER2 conjugado con un inhibidor de la topoisomerasa, con 14 ciclos de T-DM1. T-DXd se muestra como una molécula sumamente interesante, pues ha demostrado su eficacia en la enfermedad metastásica HER2-positiva previamente tratada con T-DM1 y en pacientes "Her2 low" (12,13), por lo cual se espera tener novedades a corto plazo en este escenario. Otra molécula interesante es el tucatinib, un inhibidor de tirosin-cinasa (ITK) HER2 de tercera generación por vía oral, cuya alta selectividad por el HER2 mejora su índice terapéutico en comparación con el neratinib.

En el ensayo aleatorizado de fase II HER2 CLIMB, tucatinib en combinación con capecitabina y trastuzumab ha demostrado una actividad sorprendente en pacientes con CMM HER2 (+) expuestos a varias líneas de tratamiento (14), por lo que ha sido aprobado por FDA. Debido a su prometedora eficacia, tucatinib se está evaluando como tratamiento adyuvante en combinación con T-DM en pacientes con ER de alto riesgo tras el tratamiento neoadyuvante (ensayo COMPASS-RD, identificador de ClinicalTrials.gov: NCT04457596).

Asimismo, también hay otros ensayos clínicos más pequeños (NCT02297698, NCT03384914) que evalúan las vacunas terapéuticas solas o en combinación con la

Inmunoterapia en el CM-HER2 positivo. I

Finalmente, se vienen desarrollando nuevos enfoques para estratificar el riesgo molecular de los pacientes con ER que podrían conducir a una mejor individualización del tratamiento post-neoadyuvante. Existe un creciente interés en la detección del ADN tumoral circulante (ctADN), junto con el recuento de las células tumorales circulantes (CTC) después de la cirugía, pues se espera que estas tecnologías emergentes permitan monitorizar a los pacientes en busca de una recaída molecular temprana, con la cual, en un futuro, podamos identificar nuevos biomarcadores que optimicen las terapias adyuvantes (1).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Foldi J, Rozenblit M, Park TS, Knowlton CA, Golshan M, Moran M, et al. Optimal Management for Residual Disease Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 Jul 2;22(9):79.
2. Pusztai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):e390–6.
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 Jul 12;384(9938):164–72.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27. tasas actuariales de control local a corto y largo plazo fueron similares y no mostraron diferencias entre los dos grupos de pacientes (20).
5. Krawczyk N, Fehm T, Ruckhaeberle E, Brus L, Kopperschmidt V, Rody A, et al. Post-Neoadjuvant Treatment in HER2-Positive Breast Cancer: Escalation and De-Escalation Strategies. *Cancers*. 2022 Jun 18;14(12):3002.
6. Jackisch C, Cortazar P, Geyer CE Jr, Gianni Recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev*. 2021 Sep;99:102229.
7. Denkert C, Lambertini C, Fasching PA, Pogue-Geile KL, Mano MS, Untch M, et al. Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer [Internet]. Vol. 38, *Journal of Clinical Oncology*. 2020. p. 502–502. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.502
8. Pernas S, Tolaney SM. Management of Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *JCO Oncology Practice* [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2022 Aug 13]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/OP.21.00020>
9. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
10. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 Aug 13];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33183970/>
11. File D, Curigliano G, Carey LA. Escalating and De-escalating Therapy for Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1–11.
12. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610–21.
13. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9–20.
14. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597–609.

MANEJO DE AXILA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POST NEOADYUVANCIA

Dra. Lía Rebaza

Cirujía Oncológica de Mamas, Piel y Tumores de partes blandas

ANTECEDENTES

El manejo de la axila dentro del tratamiento del cáncer de mama cumple un rol fundamental. Tanto en el estadiaje, lo que definirá el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, como en el control loco regional. Dada su importancia, el manejo de la axila ha cambiado aceleradamente en los últimos 30 años. La disección radical de axila fue el gold estándar para el manejo y estadiaje axilar por muchos años, ya que identifica de manera certera el compromiso ganglionar axilar y ayuda al control locoregional de la enfermedad, sin embargo a fines de los años 90 inicia la era del ganglio centinela acompañada de la omisión de la disección radical de axila en pacientes con centinela negativo, volviéndose el Gold estándar en pacientes con axila negativa de inicio, disminuyendo así las morbilidades que una disección radical de axila condiciona (linfedema, dolor, limitación funcional y pérdida de sensibilidad). (1,2,3)

Actualmente el cáncer de mama localmente avanzado y/o con axila clínica positiva de inicio aún representa un tema de debate. En este escenario debemos considerar que en su mayoría recibirán tratamiento neoadyuvante, pudiendo llegar a respuestas clínicas axilares completas hasta en un 40% de los casos dependiendo de su subtipo molecular. (4) Por este motivo la optimización del manejo y estadiaje axilar posterior a la neoadyuvancia es de vital importancia

MANEJO DE AXILA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AXILA NEGATIVA DE INICIO CON NEOADYUVANCIA

Después de mucho debate, la biopsia de ganglio centinela se ha vuelto un estándar para manejo quirúrgico de la axila en paciente con

axila negativa previa a la neoadyuvancia.

La evidencia hasta la fecha ha demostrado que es factible, viable y reduce la necesidad de disección radical de axila innecesaria. (5) Hunt et al. Estudiaron a 3743 pacientes con cáncer de mama T1-T3 y axila negativa a las cuales se les realizó biopsia de ganglio centinela; 575 recibieron neoadyuvancia y 3171 fueron a cirugía de inicio. Los falsos negativos obtenidos por ambos grupos fueron 5,9% en los pacientes que recibieron neoadyuvancia y 4,1% en pacientes que tuvieron cirugía como manejo inicial. (5) El metaanálisis presentado por Geng et al.(2016) así como los presentado por Xing et al (2006), Kelly et al(2009) y Tan et al (2011) confirman este hecho. Geng et al. Evaluaron a 1456 pacientes de 16 estudios diferentes realizados entre los años 1993 y 2015 encontrando una tasa de identificación fue de 96% [IC del 95%, 95% -97%], y una tasa de falsos negativos de 6% (IC del 95%: 3% -8%). (6) Por lo tanto, la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y ganglio axilar negativo de inicio que han recibido neoadyuvancia y persisten negativos después de la neoadyuvancia es el estándar para el manejo axilar.

MANEJO AXILAR EN PACIENTES CON METÁSTASIS AXILAR DE INICIO Y RESPUESTA AXILAR COMPLETA POSTERIOR A LA NEOADYUVANCIA

La viabilidad y seguridad de la biopsia de ganglio centinela en este escenario se ha discutido ampliamente. Existen múltiples estudios retrospectivos que abordan este tema, la gran mayoría reporta una tasa de identificación de entre el 78-98% y una tasa de falsos negativos de entre el 5-30%. Por otro lado tenemos cuatro grandes ensayos

prospectivos el ACOSOG Z1071 trial, el SENTINA trial, el SN FNAC y el GANEA trial los cuales informaron una tasa de identificación entre el 80 y el 90% y una tasa de falsos negativos del 12.6 % , 14.2%, 8.4% y 11.9% respectivamente, muy cerca del límite considerado arbitrariamente aceptado. (7 , 8 , 9. 10).

	Z1071	SENTINA	SN FNAC	GANEA
N	649	592	153	307
MAPEO	Trazador dual (79%)	Tecnecio	Tecnecio / IHQ	TRAZADOR DUAL
Biopsia ganglionar pre operatoria	SI	SI (25%)	SI	SI
Tasa de identificación	92.7%	80.1%	87.6%	79.5%
Falsos Negativos	12.6%	14.2%	8.4%	11.9%
1 GC	31.5 %	24.3%	18.2	11.9%
2GC	21.1%	18.5%	4.9%	7.8%
≥3 GC	9.1%	7.3%		7.8%

Recientemente Chegade et al. publicaron un metanálisis que incluyó a 19 estudios (3398 pacientes con cáncer de mama con axila positiva antes de la neoadyuvancia), tras el análisis final la tasa de falsos negativos fue de 13% (5,10 % - 25%) y la tasa de identificación de 91 % (84,9% - 98%). Por lo que los autores concluyen que la biopsia de ganglio centinela en este escenario es factible y viable. (11)

La gran preocupación y principal motivo de debate es la tasa de falsos negativos, como reducirla y si realmente el manejo axilar tiene impacto en la mejora de la sobrevida de nuestras pacientes, son los puntos que trataremos de resolver a continuación.

DISMINUCIÓN DE TASA DE FALSOS NEGATIVOS

Número de ganglios centinelas obtenidos

Al igual que en el escenario pre neoadyuvancia, la exéresis de un mayor número de ganglios centinela estaría en relación a una menor tasa de falsos negativos. Boughey et al. tras el re- análisis del ACOSOG Z1071 en el 2016 concluyeron que con la exéresis de al menos 3 GC la tasa de falsos negativos disminuiría a 9,1% (p=0,007). El SN FNAC encontró que la tasa de falsos negativos si se obtenían más de 2 GC descendía a 4,9%, y la tasa de identificación aumentaba a 96,8% (P=0,076). (9-12)

FNAC encontró que la tasa de falsos negativos si se obtenían más de 2 GC descendía a 4,9%, y la tasa de identificación aumentaba a 96,8% (P=0,076). (9-12)

De la misma forma los estudios prospectivos SENTINA y GANEA demostraron que la tasa de falsos negativos desciende a 7,3% y 7,8 % respectivamente si se obtenía ≥ a 3 GC. (8-10)

Uso de agente dual para el ganglio centinela

Otro factor que tiene un impacto en la tasa de falsos negativos en este escenario es la utilización de agente dual. Boughey et al. reportaron en el análisis del ACOSOG Z1071 que la tasa de falsos negativos se redujo significativamente cuando para la localización del ganglio centinela se utilizó una técnica dual (combinación de azul patente y radioisótopo) (P=0,05; FNR 10,8% agente dual vs 20,3% con agente individual). De la misma forma en el estudio SN FNAC se evidenció que con el uso del mapeo dual se pudo reducir la tasa de falsos negativos de un 5,2% comparado con un 16% usando un solo agente(P=0,190). (9-12)

Uso de Inmunohistoquímica , manejo de ganglio centinela con YPN0 (i) y YPN1mic

A diferencia del ganglio centinela en pacientes que no han recibido neoadyuvancia la inmunohistoquímica si tiene un rol en este escenario. En el estudio SN FNAC si el ganglio centinela fue negativo con la valoración HE y se usó Inmunohistoquímica para determinar células aisladas o micrometástasis con lo que la tasa de falsos negativos disminuyó de 13,3% (sin IHQ) (11 de 83; IC del 95%, 6- 20,6) a 8,4% . (9)

De la misma forma Cohen et al. estudiaron 38 pacientes con cáncer de mama y metástasis axilar que recibieron neoadyuvancia a todas las pacientes se le realizó biopsia de ganglio centinela y disección radical de axila. A los pacientes que en el análisis de HE no se encontrara metástasis se le corrió IHQ. La tasa de identificación fue de 82% y el porcentaje de predicción que tuvo el ganglio centinela fue de 90%. Sólo se encontraron 3 falsos negativos. Concluyendo

así que el seccionamiento en serie y el uso de la IHQ ayuda en la identificación de las micrometástasis ocultas en los ganglios linfáticos pese a los cambios inducidos por la quimioterapia (13).

DISECCIÓN SELECTIVA DE AXILA / EXÉRESIS DEL GANGLIO POSITIVO DE INICIO

En 2016, Caudle et al. informó sobre un nuevo abordaje quirúrgico, la Disección Axilar Selectiva (DAS) que consiste en insertar una marca en el ganglio linfático metastásico antes de la neoadyuvancia para que al término de esta se realice la exéresis y evaluación de los ganglio(s) centinela(s) + los ganglios marcados previamente + los ganglios sospechosos a la palpación. Caudle valoró 208 pacientes, encontrando que la evaluación del ganglio positivo marcado antes de la neoadyuvancia reducía la tasa de falsos negativos de la biopsia de ganglio centinela de un 10,1% (IC del 95%, 4,2 a la 19,8) a un 1,4% (IC 95%, 0,03 a 7,3; P=0,03). (14).

Estos datos analizados retrospectivamente dentro de un registro prospectivo apoyan la hipótesis de que DAS puede mejorar las tasas de éxito de la biopsia de ganglio centinela, sin embargo, los datos de estudios prospectivos aún son limitados.

Uno de los puntos que más preocupa al momento de aplicar esta técnica es el % de pacientes en los que no se llega a encontrar el ganglio marcado previo a la neoadyuvancia. Hartmann y col. evaluaron la tasa de identificación del ganglio marcado en un estudio prospectivo unicéntrico de viabilidad con 30 pacientes. Evidenciando que en el 30% de mujeres (9/30) no se pudo confirmar la extracción del clip en radiografía. (15) Por otro lado, Siso y col. Se evaluaron 46 pacientes sometidos a marcación con clip del ganglio biopsiado previo a neoadyuvancia y se encontró que 2 de las 46 no se llegó a identificar el clip. (16).

Actualmente tenemos 4 estudios que pretenden evaluar la reproducibilidad de la Disección Selectiva de axila utilizando distintos métodos para el marcado de los ganglios positivos previos a la neoadyuvancia: Tenemos el estudio Ganea 3 (Francia) que utiliza Clips, TATTOO (DRKS 00013169)

(Alemania - Suecia) que utiliza Carbón, SENTA (NCT 03012307)(Alemania) que utiliza Clips y RISAS (NCT 02800317) (Países Bajos) que utiliza Semilla Radioactiva. Este último presentó sus resultados en San Antonio 2020 reportando una tasa de falsos negativos del 3.47%.

RECOMENDACIONES DE GUÍAS CLÍNICAS

Las pautas dadas en las diferentes Guías Clínicas de manejo de Cáncer de mama difieren entre sí. La ESMO establece que la biopsia de Ganglio Centinela se puede llevar a cabo en este escenario sin embargo hace hincapié en que el marcado de los ganglios positivos biopsiados previo a la neoadyuvancia y la extracción de los mismos disminuye la tasa de falsos negativos. En Alemania, la guía S3 recomienda que la DRA en pacientes con ganglios positivos de inicio. Por el contrario, el Grupo de Trabajo Alemán de Oncología Ginecológica (AGO) cambió sus recomendaciones en 2019 y avaló la DSA como técnica de elección para este subgrupo de pacientes. En varios países europeos (Suecia, Noruega, Finlandia) la DRA todavía se considera estándar de atención para estos pacientes. En otros, como Italia, la mayoría de los pacientes van a BGC sola, sin marcación ni exéresis del ganglio linfático positivo de inicio. En las directrices actuales de la NCCN, la Disección Selectiva se considera una técnica opcional a la biopsia de ganglio centinela en la que se incluyan más de 3 ganglios.

Impacto del manejo axilar post neoadyuvancia en la recurrencia y sobrevida

No hay duda de que el estado de los ganglios linfáticos posterior a la neoadyuvancia sigue siendo un factor pronóstico importante, independientemente de la respuesta del tumor primario. Los pacientes con enfermedad axilar después de la quimioterapia tienen altas tasas de recurrencia local y menores tasas de sobrevida. Entonces, ¿el manejo axilar posterior a la neoadyuvancia tiene impacto en la recurrencia axilar y en la sobrevida?

Dentro de los estudios que evaluaron el manejo axilar posterior a la neoadyuvancia con axila positiva de inicio y biopsia de ganglio centinela posterior a la neoadyuvancia, tenemos a Park et al. evaluaron la viabilidad y el efecto pronóstico de la recidiva axilar en

pacientes con cáncer de mama y axila positiva probada sometida a neoadyuvancia y posteriormente a biopsia de ganglio centinela, ellos incluyeron 329 pacientes con axila positiva probada con histología entre enero de 2007 y diciembre de 2013. De todas ellas 121 tuvieron respuesta axilar clínica completa y fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela. 57 pacientes tuvieron ganglio centinela negativo de las cuales 29 fueron sometidas a disección radical de axila y 28 no. La tasa de identificación del ganglio linfático centinela (GC) en este grupo fue del 96,7% (117 de 121 pacientes) y la tasa de falsos negativos fue del 7,8% (5 de 64 pacientes). En el análisis de supervivencia, no hubo diferencia en la sobrevida global ($p=0,2$), ni en la sobrevida libre de enfermedad ($p=0,297$), al comparar al grupo de pacientes sometidos a disección radical de axila con los que no. (17).

Galimberti et al. evaluaron 396 pacientes (T1-4 / N0-2) con axila negativa posterior a la neoadyuvancia a todos ellos se les realizó biopsia de ganglio centinela y solo disección radical de axila si este fuere positivo. Después de un seguimiento medio de 61 meses, la supervivencia global a los cinco años fue del 90,7% (IC del 95%, 87,7-93,7) en toda la cohorte, 93,3% (IC del 95%, 90,0-96,6) en los inicialmente N0 y 86,3% (IC del 95%: 80,6-92,1) en los inicialmente N1/2 ($P=0,12$). Sólo hubo recurrencia axilar en 1 caso (0,7%) el cual inicialmente fue N1- N2 y tuvo respuesta axilar completa tras la neoadyuvancia. Además, encontraron que el status ganglionar post neoadyuvancia tiene un significado pronóstico en el tiempo libre de enfermedad en pacientes con respuesta patológica completa en la mama (ypt0) ($p=0,03$), mas no en pacientes sin respuesta patológica completa en la mama (ypt1-ypt2-3) ($p=0,13/p=0,97$). (18)

Así mismo los estudios de Karlher (92 meses), Martelini (108 meses), Piltin (34 meses) y Wong (36 meses) en los que se realiza el estadiaje axilar posterior a la neoadyuvancia únicamente con ganglio centinela, presentan una tasa de recurrencia axilar de 1.6%, 0%, 0,6% y 0% respectivamente

CONCLUSIONES:

La Biopsia de ganglio Centinela es una técnica factible y viable que se puede usar en el escenario post neoadyuvancia tanto en pacientes con axila negativo de inicio como en pacientes con axila positiva de inicio que negativizan con neoadyuvancia.

En el escenario de axila positiva de inicio solo se recomienda realizar biopsia de ganglio centinela o Disección Selectiva de axila en aquellos paciente T1-3, N1.

La disección Selectiva de axila tiene menor tasa de falsos negativos respecto a la biopsia de ganglio centinela, sin embargo no hay ningún estudio a la fecha que compare ambos métodos, ni que demuestre que si existen diferencias significativas en la morbilidad condicionada por la técnica, ni en la recurrencia axilar, sobrevida libre de enfermedad y/o en la sobrevida global respecto al uso de una u otra técnica.

Se deben tomar como positivos e indicativo de disección radical de axila aquellos donde se encuentre macro metástasis, micrometástasis o células aisladas tumorales

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:546-553.
3. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol.*

4. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483-2493.
5. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250:558-56.
6. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0162605.
7. . Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455-1461.
- 8 . Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-618.
9. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:258–264.
10. Clase Jean-Marc, Cécile Loaec, P Gimbergues, Alrán , C Tuñón de Lara , PF Dupré , Román Rouzier, C. Faure, N paillocher, parlamentario chauvet, G Houvenaeghel, Gutowski , P de Blay , JL Verhaeghe , E Barranger , C Lefebvre , C ong, G Ferrón , C Palpacuer ,L Campión . La biopsia del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar después de la quimioterapia neoadyuvante es precisa y segura para pacientes seleccionados: el estudio GANEA 2. Epub 2018 20 de octubre.
11. Hiba El Hage Chehade, Hannah Headon, Omar El Tokhy, Jennifer Heeney, Abdul Kasem, Kefah Mokbel. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3398 patients PII: S0002-9610(16)30433-0
12. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016;263:802- 807
13. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1266-1272.
14. . Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34:1072-1078
15. Hartmann S, Reimer T, Gerber B et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic treatment. *Eur J Surg Oncol* 2018; 34:1072-78
16. Siso C, Torres J, Esgueva-Colmenarejo A et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip with Neoadjuvant Therapy (IRINA Trial). *Ann Surg Oncol* 2018; 25:784-91
17. Park S, Lee JE, Paik HJ, Ryu JM, Bae SY, Lee SK et al., Feasibility and Prognostic Effect

of Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Cytology-Proven, Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:e19-e29.

18. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al., Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:361-368.

MANEJO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER 2 EC I Y ADYUVANCIA EXTENDIDA

Dr. Henry Gómez
Medicina Oncológica

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama temprano la terapia sistémica adyuvante es administrada para reducir el riesgo de recurrencia del cáncer.

Sobre la decisión del tratamiento adyuvante debe tomarse en cuenta: el beneficio del tratamiento, el riesgo de recaída, toxicidades a largo plazo, edad biológica del paciente, estado general de salud, comorbilidades y preferencias del paciente.

Los pacientes que iniciarán con tratamiento quirúrgico serán los que presenten tumores cT1 N0.

El tratamiento sistémico adyuvante debe comenzar antes de las 12 semanas posteriores a la cirugía. (preferiblemente dentro de las 3 a 6 semanas)

En pacientes con cáncer de mama HER2(+)>1cm y pN0 o pN1mi (</2mm metástasis ganglio axilar) se recomienda quimioterapia adyuvante asociado a terapia antiHER2

En pacientes con cáncer de mama HER2(+) 0.6-1cm y pN0 o pN1mi (</2mm metástasis ganglio axilar), se recomienda quimioterapia adyuvante asociado a terapia antiHER2.

Los pacientes con cáncer de mama HER2(+) N -/+ y receptores hormonales (+) deben recibir terapia endocrina adyuvante al finalizar la quimioterapia.

La terapia antiHER2 puede combinarse con: quimioterapia (sin antraciclinas), terapia

endocrina o radioterapia.

Esquemas de tratamiento recomendados:

Paclitaxel/Trastuzumab (Tumores <2cm N0 operados) Estándar de tratamiento para Cáncer de mama HER2+ EC .

TRATAMIENTO SISTEMICO ADYUVANTE:

Independientemente del tamaño tumoral, la positividad del receptor Her2(que ocurre aproximadamente en un 15-20% de los cánceres invasivos de mama) es un factor de mal pronóstico. Los análisis retrospectivos de pacientes de bajo riesgo con tumores pequeños demuestran que en los cánceres de mama T1a-bN0, la sobreexpresión de HER2 agregó un 15% a 30% de riesgo de recurrencia.

La terapia antiHER2 es considerada el estándar de tratamiento para el cáncer de mama HER2+, resultados de varios ensayos aleatorizados prueban a Trastuzumab como terapia adyuvante:

***Ensayo NSABP B-31** pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, ganglio positivo fueron asignados aleatoriamente a 4 ciclos de AC cada 3 semanas seguidos de paclitaxel por 4 ciclos cada 3 semanas o el mismo régimen con 52 semanas de trastuzumab comenzando con paclitaxel.

***Ensayo NCCTG N9831** sugieren mejores resultados cuando trastuzumab se administra al mismo tiempo que el tratamiento basado en taxanos. Así, AC o EC durante 4 ciclos

seguidos de 3 meses de Paclitaxel (P) o Docetaxel (D o T) ambos en combinación con trastuzumab(H) (AC/EC P/D + H) o docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCH) son los regímenes preferidos.

Ambos ensayos han demostrado que el uso de Trastuzumab asociado a quimioterapia, ya sea de forma simultánea o secuencial, ha mejorado la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y un aumento de la sobrevida global (SG) en pacientes con cáncer de mama invasivo en comparación a quimioterapia sola.

A pesar que la mayoría de estudios se han centrado en cánceres de mama HER2(+) EC II-III, en los EC I se obtiene un beneficio un tanto más limitado, por lo que la decisión del uso de quimioterapia y terapia antiHER2 será determinada por la toxicidad del tratamiento.

En pacientes con tumores pequeños y ganglios negativos se puede desescalar el tratamiento, por un régimen de quimioterapia menos intenso:

***Ensayo APT (Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab)**, estudio fase II que demostró el beneficio del trastuzumab asociado a quimioterapia basada en taxanos en tumores HER2+ <3cm N0.

Se obtuvo que la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 3 años fue 98.7% y la curva de seguimiento a los 7 años de SLE es del 93.3%, con una Sobrevida Global (SG) de 95% además de una menor toxicidad al no utilizar antraciclinas.

Por lo cual se recomienda como opción de manejo: Paclitaxel/Trastuzumab durante 12 semanas, seguido de agente único Trastuzumab para completar un año de tratamiento, en pacientes con tumores menores o igual a 2 cm y ganglios negativos.

*En pacientes con toxicidad cardíaca o con muy alto riesgo de toxicidad cardíaca, un curso más corto de Trastuzumab puede ser considerado, según el Estudio PERSEPHONE demostró que el tratamiento de 6 meses con trastuzumab no es inferior al tratamiento de 12 meses en pacientes con cáncer de mama temprano HER2(+), sin embargo a la fecha el estándar de tratamiento adyuvante son 52

semanas de terapia antiher2.

Es obligatoria la monitorización cardíaca regular antes de iniciar y durante el tratamiento (**cada 3-4 meses**) con trastuzumab.

¿DOBLE BLOQUEO?

En el ensayo APHINITY se observó que el subgrupo con ganglios negativos no presentaba beneficio clínico significativo el uso de bloqueo dual antiHER2. Los datos de seguimiento a largo plazo mostró que trastuzumab adyuvante más quimioterapia es el tratamiento adecuado para los pacientes con cáncer de mama HER2+ tamaño tumoral pequeño y ganglios negativos.

En adyuvancia el mayor beneficio del doble bloqueo se observa en pacientes con compromiso axilar independientemente de la expresión de los Receptores hormonales.

ADYUVANCIA EXTENDIDA:

Puede ser considerada en pacientes con alto riesgo de recurrencia (pacientes con cáncer de mama RH+ HER2+ EC II-III, especialmente los que tienen 3 o más ganglios comprometidos y han completado 01 año de trastuzumab) sin evidencia de recurrencia de enfermedad o enfermedad metastásica.

El ensayo ExteNET fase III se realiza en pacientes con Cáncer de mama temprano (EC I al III) que hayan completado terapia neoadyuvante o adyuvante con trastuzumab.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto de 12 meses de Neratinib versus placebo sobre la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEi).

Este ensayo ha demostrado que el uso de Neratinib como terapia adyuvante extendida ha mejorado las tasas de SLEi a los 2 años en comparación con el placebo (92,8% versus 90,8%, HR 0,70, IC 95% 0,31-1,55) y a los 5 años (91,9 % frente a 87,2 %, HR 0,57, IC 95 % 0,27-1,13).

No se conoce el beneficio o toxicidades en pacientes que han recibido bloqueo dual con Trastuzumab/ Pertuzumab o T-DM1.

El tratamiento recomendado con Neratinib es 240mg al día por 12 meses. Se debe realizar profilaxis y manejo adecuado de la diarrea con loperamida. (evento adverso más frecuente, que suele tener una duración aproximada de 5 días).

BIBLIOGRAFÍA:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 4.2022 – June 21, 2022. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_cancer.pdf

2. Documento Técnico: “Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de mama HER 2 (+) y Triple Negativo. Resolución Jefatural N°635-2019-J/INEN .31 de diciembre del 2019. <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/01/RJ-635-2019.pdf>

3. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS <https://doi.org/10.1016/j.nonc.2020.01.008>

4. Adjuvant Paclitaxel and trastuzumab for node negative, HER2 positive Breast cancer-Sara M Tolaney, M.D N Engl J Med 2015;372:134-41.DOI:10.1056/NEJMoa1406281

5. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline, Published 18 July 2018

6. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018) F. Ayala de la Peña - Clinical and Translational Oncology <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>

7. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - Lancet Oncol 2016 February 10, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3)

TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EN RESPUESTA COMPLETA POST NEOADYUVANCIA

Dra. Alicia Avalos
Radioterapia

La quimioterapia neoadyuvante (TNA) ha demostrado ser tan eficaz como la quimioterapia adyuvante (TA) para pacientes con cáncer de mama operable en términos de supervivencia 1. Fisher y Wolmark 2,3 evaluaron las diferencias entre administrar la quimioterapia antes y después de la cirugía en cáncer de mama localmente avanzado operable. La TNA mostró diferencias significativas en las respuestas clínicas y patológicas tanto a nivel del tumor primario como de los ganglios axilares, en comparación con la TA^{2,3}. Se determinó, además, que la respuesta patológica completa era un factor pronóstico independiente de sobrevida global. La evidencia clínica ha permitido concluir que la TNA es una estrategia cada vez más utilizada en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama y constituye un criterio de selección en el tratamiento adyuvante locorregional y/o sistémico del cáncer de mama localmente avanzado. La TNA ha permitido la reducción significativa en la carga tumoral en la mama y ganglios axilares, lo que permite ser más conservadores en las técnicas quirúrgicas, evitando la mastectomía y la disección radical de axila enfoques ampliamente adoptados en la práctica clínica, sin embargo la experiencia creciente de la TNA, ha planteado grandes interrogantes en relación al uso de radioterapia locorregional en base a los hallazgos clínico patológicos pre quimioterapia y la respuesta patológica post terapia sistémica.

Buchholz⁴ reportó un estudio de 150 pacientes tratados con TNA y radioterapia postmastectomía (RTPM) comparado con 1031 pacientes tratados con TNA y quimioterapia adyuvante solamente. Se observó que en pacientes con tamaño tumoral ≤ 5 cm y número de 1-3 ganglios linfáticos positivos, la tasa de recurrencia locorregional (RLR) para el estadio clínico inicial T3/T4 fue

de 46% y para estadio T1/T2 fue de 4% ($p=0.0019$). Asimismo, Huang ^{4,5} al analizar 676 pacientes, de los cuales 542 recibieron NACT con doxorubicina seguidos de mastectomía y RT, encontró que la tasa de RLR para aquellos que recibieron RT fue de 11% y 22% para los que no recibieron RT ($p=0.0001$).

Los diferentes estudios han permitido concluir que los hallazgos clínicos patológicos previos a TNA son de alto valor cuando se toman decisiones con respecto al beneficio de RT adyuvante. Garg ^{4,6} y col evaluaron 132 con cáncer de mama en estadio clínico I (5%),49%), quienes recibieron TNA y no recibieron RTPM. Los factores que se correlacionaron con mayor tasa de RLR fue el estadio clínico T3N0 ($p=0.0057$), ≥ 4 ganglios positivos post TNA ($p=0.0001$), edad ≤ 40 años ($p=0.0001$) y el no uso de terapia hormonal. La tasa de RLR fue de 29% en T3N0. McGuire ^{4,7} y col informaron sobre 106 pacientes que tenían una RPC con TNA. Aproximadamente un tercio eran estadio clínico I o II, mientras que el resto eran estadios clínicos etapa III. Con una mediana de seguimiento de 62 meses, la tasa de RLR fue del 7,3 % con RT en comparación con el 33,3 % sin RT en pacientes que tenían enfermedad en estadio clínico inicial III ($n = 74$; $p = 0,04$)

Huang et al.⁵ lo demuestra cuando a los 10 años de seguimiento pudo observar que las diferencias de las tasas de RLR en el grupo que recibió RTPM fue de 16% cuando se encontró menos de 4 ganglios positivos residuales y 14% cuando el tamaño tumoral de la mama fue < 2 cm. En el grupo que no recibió RT la tasa de recurrencia fue de 59% cuando hubo ≥ 4 ganglios positivos y de 31% cuando el tumor fue mayor a 2 cm.

En el análisis que realizó Krug ⁸ y col de los ensayos neoadyuvantes aleatorizados GeparTrio, GeparQuattro y GeparQuinto que

incluyeron 3481 pacientes con cáncer de mama operable y no operable, se observó que el 94% recibió RT y se puede concluir que los pacientes tratados sin RT después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama tienen un resultado significativamente peor incluso si logran una pCR (respuesta patológica completa). Para detalle del análisis se encontró que el riesgo global de RLR fue del 8,3 % tras una mediana de seguimiento de 55,9 meses. La RT confirmó un beneficio significativo en términos de supervivencia libre de RLR a 5 años del 90 % frente a 81,5 % sin RT, $p < 0,001$ y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años, 75,4 % frente a 67,4 %, $p < 0,001$). La ventaja absoluta de la RT con respecto a supervivencia libre de RLR y SLE fue más alta entre los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente positivos al inicio del diagnóstico (HR 2,32, IC del 95 % 1,54-3,50; $p < 0,001$; HR 1,97, IC del 95 % 1,48-2,62; $p < 0,001$ respectivamente). En pacientes con RPC, la sobrevida libre de RLR a los 5 años fue del 95,7 % con RT frente al 86,6 % sin RT (HR 3,32, IC del 95 % 1,00-11,08; $p = 0,051$) y la SLE a los 5 años fue del 86,9 % y del 56,1 % (HR 3,52, IC 95% 1,82-6,83, $p < 0,001$). En pacientes sin RPC, la sobrevida libre de RLR fue del 88,6 % con RT frente al 80,7 % sin RT (HR 1,86, IC del 95 % 1,29-2,67; $p < 0,001$).

Son muchos los estudios que se han evaluado para elegir la estrategia locoregional óptima después de TNA, sin embargo, estamos a la espera de los resultados de 2 ensayos. El ensayo en curso NSABP B51/Radiation Therapy Oncology Group 1304 4, un ensayo aleatorizado de superioridad de irradiación regional Ganglionar (además de RT de mama completa) o RTPM (vs sin RT) en pacientes con ganglios positivos comprobados por biopsia que se convierten en ganglios negativos después de TNA; y el ensayo Alliance 011202 4 está examinando el enfoque óptimo para los pacientes que siguen teniendo ganglios positivos después de la TNA, probando el beneficio de la disección axilar después de una biopsia de ganglio centinela positiva.

Los resultados de estos 2 ensayos nos permitirán tener mayor claridad en el beneficio de RT en el escenario de TNA, sin embargo, los estudios revisados en el presente documento permiten sugerir que el uso de RT requiere de

tener conocimiento de los hallazgos clínicos previos al uso de TNA como el estadio clínico e Inmunofenotipo y los hallazgos patológicos post quimioterapia como el número de ganglios positivos >4 , tamaño tumoral $>2\text{cm}$, donde RT muestra mayor control de la RLR y la sobrevida global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nikyar N, Tegnelyus Eva, Valachis A. Adjuvant locoregional radiation therapy in breast cancer patients with pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, Volume 33, 2022, Disponible: [Zhttps://doi.org/10.1016/J.CTRO.2021.12.010](https://doi.org/10.1016/J.CTRO.2021.12.010)
2. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
3. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;30:96-102
4. Morrow M, Khan A. Locoregional Management after neoadjuvant chemotherapy. *American Society of Clinical Oncology*, February 2020. Published at [ascopubs.org/journal/ jco](https://ascopubs.org/journal/jco) on May 22, 2020: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02576> © 2020 by
5. Huang E, Tucker S, Strom A y cols. Postmastectomy Radiation Improves Local-Regional Control and Survival for Selected Patients With Locally Advanced Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2004 22:23, 4691-4699. Disponible: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2004.11.129>

6. Garg A, Strom E, McNeese. T3 disease at pr6. esentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 May 1;59(1):138-45. Disponible: doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.037.

7. McGuire S, Gonzalez-Angulo A, Huang E. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 July 15; 68(4): 1004–1009. Disponible: doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.023

8. Krug D, Lederer B, Debus J. Relationship of omission of adjuvant radiotherapy to outcomes of locoregional control and disease-free survival in patients with or without pCR after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A meta-analysis on 3481 patients from the Gepar-trials. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15_suppl, 1008-1008 Disponible. https://scopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.1008

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

03

SECUENCIAMIENTO IDEAL PARA MANEJO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

Dr. Henry Gomez
Medicina Oncológica

Luego de la progresión a primera línea de tratamiento médico en cáncer de mama HER2 (+) metastásico con doble bloqueo anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) + quimioterapia (docetaxel) (estudio CLEOPATRA), el secuenciamiento no está definido (1,2).

En pacientes seleccionado con contraindicación de usar quimioterapia, mínima carga de enfermedad, pacientes adultos mayores, y alta expresión de receptores hormonales (+) / HER2(+) en quienes se eligió terapia anti-HER2 + terapia endocrina en primera línea, el bloqueo dual anti-HER2 [por ejemplo: pertuzumab + trastuzumab + hormonoterapia, lapatinib + letrozol puede ser añadido ya que otorga un beneficio en sobrevida libre de progresión (1,2).

Luego de años de avances relativamente limitados en el manejo de cáncer de mama HER2 (+) avanzado, en los últimos 5 años han surgido nuevas terapias efectivas en este escenario. Se ha incrementado la sobrevida global histórica del cáncer de mama HER2 (+) metastásico de 2 años a por lo menos 5 años en este escenario. Los tipos de fármacos más importantes, como los conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), inhibidores de tirosin-kinasa (ITK) han demostrado una actividad superior a las otras opciones previamente disponibles en pacientes pre-tratados con terapias estándar en primera y segunda línea.

En los pacientes con cáncer de mama receptor hormonal (+) /HER2 (+) que obtuvieron beneficio con terapia anti-HER2 + quimioterapia en primera línea, es razonable usar terapia anti-HER2 + terapia endocrina como mantenimiento, luego de suspender quimioterapia (retrasan la progresión, además de la necesidad de un cambio de terapia

(estudio PERTAIN) (4). La duración del mantenimiento debe ser hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La adición de terapia endocrina con anastrozol (estudio TAnDEM) (5) o letrozol (estudio eLEcTRA) (6) a trastuzumab, o utilizar lapatinib + letrozol, ha demostrado beneficio en sobrevida libre de progresión comparado con terapia endocrina sola en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RH (+) /HER2 (+) metastásico.

En los pacientes que progresan a terapia anti-HER2, se les puede ofrecer como terapia subsecuente una terapia anti-HER2 +/- terapia sistémica debido a que se tiene beneficio de continuar el bloqueo de la vía HER2. La elección de la terapia anti-HER2 dependerá de: la terapia previa recibida, el intervalo libre de recaída, preferencias del paciente, y el acceso a medicamentos innovadores (1-3).

SEGUNDA LÍNEA

Luego de primera línea basada en trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico que han progresado a una terapia anti-HER2 y taxano, ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) era considerado como la "segunda línea" comparado con otras terapias (como lapatinib + capecitabina) por su beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de progresión, además de menor toxicidad, basado en los resultados del estudio fase III EMILIA. No obstante, no se tiene data sobre el uso de T-DM1 luego de bloqueo dual anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) (7).

Recientemente, los resultados del estudio fase III DESTINY-Breast03 (2022) han cambiado el estándar actual de segunda línea.

En este ensayo se evaluó el uso de (trastuzumab deruxtecan (T-DXd), un conjugado anticuerpo-fármaco vs. T-DM1 en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico previamente tratados con trastuzumab y taxano (n=524). El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión. Objetivos secundarios del estudio incluyeron: supervivencia global, tasa de respuesta objetiva, y seguridad. Como resultados, la supervivencia libre de progresión a 12 meses fue 75.8% con T-DXd vs. 34.1% comparado con T-DM1 (HR: 0.28, IC 95%, 0.22 – 0.37, P<0.001). El porcentaje de pacientes que estaban vivos a los 12 meses fue 94.1% con T-DXd vs. 85.9% con T-DM1 (HR: 0.55, IC 95%, 0.36 – 0.86). La tasa de respuesta objetiva (ORR) ocurrió en un 79.7% del grupo T-DXd comparado con 34.1% del grupo T-DM1. Respecto a eventos adversos, el porcentaje de eventos adversos de cualquier grado fue reportado en el 98.1% de T-DXd vs. 86.6% con T-DM1 (incidencia de eventos adversos grado 3/4 fue 45.1% y 39.8%, respectivamente). La neumonitis (relacionada con T-DXd) ocurrió en un 10.5% de pacientes con T-DXd vs. 1.9% con T-DM1 (ningún evento grado 4 o 5). Los resultados de DESTINY-Breast03 mostraron que en los pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico previamente tratados con trastuzumab y taxano, T-DXd disminuyó el riesgo de progresión y muerte comparado con T-DM1 (8)

TERCERA LÍNEA Y TERAPIAS SUBSECUENTES

Tucatinib (un nuevo ITK) en combinación con trastuzumab y capecitabina ha demostrado una importante actividad antitumoral en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico con o sin metástasis cerebral previamente tratados con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, según los resultados del estudio fase III HER2CLIMB. Una fortaleza importante de este estudio es la inclusión de pacientes con metástasis del sistema nervioso central activa, subrepresentadas en la mayoría de los ensayos en enfermedad metastásica. Como resultados, la combinación de tucatinib fue asociado con una tasa de respuesta objetiva (ORR) en el sistema nervioso central de 42%, y en las pacientes con metástasis cerebral la supervivencia libre de progresión a 1 año fue 7.6 meses comparado con 5.4 meses en el grupo placebo. Se demostró además un

beneficio en supervivencia global (a 2 años fue 44.9% en el grupo tucatinib vs. 26.6% con placebo, HR: 0.66, IC 95%, P = 0.005). En base a los resultados del estudio HER2CLIMB, tucatinib está incluido en las Guías de Práctica Clínica (GPC) como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico luego de haber recibido 1 o más tratamientos con terapia anti-HER2 en el escenario metastásico, y con metástasis cerebral activa (9).

Lapatinib + capecitabina o trastuzumab son opciones de tratamiento en pacientes que han progresado a un régimen de terapia anti-HER2, posterior a utilización de trastuzumab o T-DM1. La combinación de lapatinib y capecitabina ha demostrado en ensayos fase II una alta actividad intracranial en pacientes con metástasis cerebral (10)

Neratinib (nuevo ITK) + capecitabina fue comparado con lapatinib + capecitabina en el estudio NALA, fase III que incluyó pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico que han recibido 2 o más regímenes previos anti-HER2 (n = 621). Se demostró que neratinib + capecitabina redujo el riesgo de progresión en 24% (HR: 0.76, P = 0.006), las tasas de supervivencia libre de progresión a los 6 y 12 meses fueron 47.2% vs. 37.8% y 28.8% vs. 14.8% para neratinib + capecitabina vs. lapatinib + capecitabina, respectivamente. Además, se observó una tendencia a incremento de supervivencia global y un mayor retraso de tiempo de intervención para la enfermedad del sistema nervioso central en pacientes sintomáticos (24.4% vs. 12.5%) con neratinib + capecitabina. En conclusión, la combinación de neratinib + capecitabina mejoró la supervivencia libre de progresión con una tendencia de incremento de supervivencia global y mayor retraso de tiempo de intervención para la enfermedad del sistema nervioso central sintomática comparado con lapatinib + capecitabina (11). Sin embargo, se debe considerar la toxicidad gastrointestinal (diarreas) significativa por neratinib.

En líneas subsecuentes de quimioterapia, trastuzumab puede ser administrado con diferentes agentes citotóxicos, incluyendo: taxanos (si no fueron usados en primera línea), vinorelbina (si no fue usado en primera línea), capecitabina, eribulina, doxorubicina liposomal,

ciclofosfamida/ metrotexato metronómico. Se debe valorar los perfiles de toxicidad de cada régimen, además de las preferencias del paciente y disponibilidad de los medicamentos (1-3).

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Version 4. 2022 - June 21, 2022

2. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5) . Ann Oncol (2020).

3. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021

4. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5529-37

5. Huober J, Fasching PA, Petruzelka L, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Available at: Breast. 2012 Feb;21(1):27-33

6. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2018 Oct 1;36(28):2826-2835

7. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. EMILIA study group. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.

8. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. N Engl J Med 2022; 386:1143-1154. March 24, 2022

9. Murthy R, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. HER2CLIMB trial. N Engl J Med, February 13, 2020; 382: 597-609

10. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14(1): 64-71

11. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019)

MANEJO DE METÁSTASIS CEREBRALES EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

Dr. Fernando Namuche
Medicina Oncológica

Se estima que el 30 -50% de pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) desarrollan metástasis cerebrales. (1,2)

Uno de los puntos cruciales para comprender la actividad de los tratamientos en el SNC es que la barrera hematoencefálica (BHE) consta de uniones estrechas entre varias células cerebrales para evitar que las sustancias, incluida la mayoría de los tratamientos oncológicos, atraviesen al cerebro desde la circulación. Sin embargo, esta barrera a menudo se altera con metástasis cerebrales (MC), incluidos cambios en muchas de las células que forman la barrera, lo que lleva al concepto de una barrera tumoral sanguínea (BTS) sustancialmente diferente. La BHE estaría comprometida en la gran mayoría de modelos de cáncer de metástasis cerebrales de mama (CMMC) experimentales, lo que permite niveles incrementados, heterogéneos, y subtóxicos, de absorción de fármaco por MC en relación con el tejido cerebral normal. (3,4)

TERAPIA LOCAL

Las modalidades de terapia local incluyen resección neuroquirúrgica, radiocirugía estereotáctica, y radioterapia holocraneal siguen siendo parte importante del manejo de las MC. (5)

La resección neuroquirúrgica brinda un beneficio en supervivencia cuando se asocia con radioterapia adyuvante, más aún en pacientes con buen estado funcional, enfermedad sistémica controlada y una lesión cerebral solitaria. (6,7,8)

Mientras que la radiocirugía estereotáctica se prefiere en casos con un número limitado de MC, el límite superior del número de

lesiones sigue siendo controversial. (9)

En caso de los pacientes con múltiples MC, la radioterapia Holocraneal es la modalidad de tratamiento recomendada. (10)

TERAPIA SISTEMÁTICA

Lapatinib/capecitabina

Lapatinib es una molécula pequeña inhibidora de tirosin kinasa de EGFR y HER2, y es capaz de cruzar la BHE. En el estudio LANDSCAPE (fase II) se encontró una tasa de respuesta objetiva en SNC del 65.9% (medido por reducción volumétrica), mediana de tiempo de progresión de enfermedad de 5.5 meses y mediana de tiempo a RT holocraneal de 8.5 meses. (11)

Neratinib/capecitabina

Neratinib es un inhibidor de tirosin kinasa pan-HER que se dirige e inhibe EGFR/HER1, HER2 y HER4 de manera irreversible. Neratinib fue evaluado en el estudio fase II TBCRC022 en tres cohortes: neratinib, neratinib en pacientes con resección quirúrgica de lesiones del SNC y neratinib en combinación con capecitabina. La combinación neratinib y capecitabina se evaluó en dos cohortes, según el uso previo de lapatinib. La respuesta volumétrica de MC fue el objetivo principal. En la cohorte sin tratamiento previo con lapatinib (n = 37), 18 (49 %) pacientes tuvieron respuestas parciales (RP) y 7 (19 %) pacientes tuvieron enfermedad estable (EE) durante ≥ 6 ciclos (4,2 meses), con una mediana de SLP de 5,5 meses y SG 13,3 meses. En general, neratinib demostró un efecto modesto en el SNC, en su mayoría de corta duración, con una toxicidad no despreciable. (12)

Tucatinib/Trastuzumab/capecitabina

Tucatinib es un inhibidor de tirosin kinasa HER2 reversible. Evaluado en el estudio fase III HER2CLIMB. (13) El ensayo aleatorizó a 612 pacientes con CM HER2+ metastásico previamente expuesto a trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, a los grupos: trastuzumab y capecitabina, más tucatinib o placebo. Se permitió pacientes con MC sin o después de terapia local (por sintomatología).

SLP a 1 año 33.1% vs 12.3% (HR 0.54; 95% IC, 0.42-0.71; $p < .001$) y aumento de SLP de 7.8 y 5.6 meses respectivamente para población global. SG a 2 años 44.9% vs 26.6% (HR 0.66; 95% CI, 0.50-0.88; $p = .005$) con tucatinib con SG de 21.9 y 17.4 meses. En pacientes con MC: SLP a 1 año 24.9% vs 0% (HR 0.48; 95 % CI, 0.34 a 0.69; $p < .001$) a favor de tucatinib. La mediana de SLP para aquellos con MC fue de 7.6 vs 5.4 meses a favor del grupo de tucatinib. (14)

Pertuzumab

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular II de HER2 e inhibe la dimerización de HER2 con otros receptores de la familia HER, especialmente HER3. De esta forma, actúa en sinergia con trastuzumab. Prolonga la SG en combinación con trastuzumab y docetaxel como tratamiento de primera línea para CM HER2+ (CLEOPATRA). (15) La incidencia de MC como primer sitio de progresión de enfermedad se evaluó en un análisis exploratorio, y se encontró que era similar en el brazo de pertuzumab y el brazo de placebo (13,7 % y 12,6 %). (16)

TDM-1 (Trastuzumab emtansina)

T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que contiene emtansina (DM1), un agente inhibidor de microtúbulos, vinculado a trastuzumab. Fue el primer agente ADC aprobado para el tratamiento de CM HER2+. Se ha descrito la actividad de T-DM1 en las metástasis del SNC. (17,18)

En el estudio EMILIA: T-DM1 vs lapatinib y capecitabina. SLP 9.6 vs 6.4 meses (HR 0.65; 95% IC, 0.55-0.77; $p < .001$), SG 30.9 vs 25.1 meses (HR 0.68 95% IC, 0.55-0.85; $p < .001$), ambos a favor de brazo de TDM-1.

En un análisis exploratorio retrospectivo de resultados del SNC del estudio EMILIA: tasa de progresión a SNC fue similar en ambos brazos (2% vs 0.7%, mayor en TDM-1) y progresión de SNC conocida al inicio mayor en brazo de TDM-1 (22.2% vs 16%). Sin embargo, en CMMC al debut, asintomático TDM-1 mejoró la sobrevida (mediana 26.8 vs 12.9 meses, HR 0.38 $p = .008$). (19)

En general, estos hallazgos confirman que la reducción sustancial en la incidencia de recurrencias fuera del SNC como un primer evento observado con T-DM1 puede resultar en una mayor probabilidad de una recurrencia del SNC como un primer evento y como única recurrencia. (20)

Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan, es el segundo ADC aprobado por la FDA como terapia de tercera línea para el CM HER2+ metastásico.

Está compuesto por un anticuerpo anti-HER2, un enlazador basado en un tetrapéptido escindible y un inhibidor de la topoisomerasa I citotóxica. En el estudio fase II, DESTINY, todos los pacientes con CM HER2+ metastásico pretratados (6 líneas previas promedio) recibieron trastuzumab deruxtecan. La mediana de duración del seguimiento fue de 11.1 meses (0.7 - 19.9). La mediana de la duración de la respuesta a trastuzumab deruxtecan fue de 14.8 meses (IC del 95 %, 13.8 - 16.9) y la mediana de SLP fue de 16.4 meses (95 % CI, 12.7 - no alcanzada). La SLP para los 24 pacientes que se incluyeron con MC tratada y asintomática fue de 18.1 meses (95 % CI, 6.7 - 18.1). (21)

BIBLIOGRAFÍA

1. Brosnan, E.M.; Anders, C.K. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. *Ann. Transl. Med.* 2018, 6, 163.
2. Pasquier, D.; Darlix, A.; Louvel, G.; Fraise, J.; Jacot, W.; Brain, E.; Petit, A.; Mouret-Reynier, M.A.; Goncalves, A.; Dalenc, F.; et al. Treatment and outcomes in patients with central nervous system metastases from breast cancer in the real-life ESME MBC cohort. *Eur. J. Cancer* 2020, 125, 22–30.

3. Lyle LT, Lockman PR, Adkins CE, et al. Alterations in pericyte subpopulations are associated with elevated blood-tumor barrier permeability in experimental brain metastasis of breast cancer. *Clin Cancer Res: Off J Am Assoc Cancer Res.* 2016;22(21):5287-5299.
4. Lockman PR, Mittapalli RK, Taskar KS, et al. Heterogeneous blood tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clin Cancer Res: Off J Am Assoc Cancer Res.* 2010;16(23):5664-5678.
5. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *PractRadiat Oncol.* 2012;2(3):210-225.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the BRAIN. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500.
7. Hatiboglu MA, Wildrick DM, Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Ecancermedicallscience.* 2013;7308. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.308>
8. Salvati M, Tropeano MP, Maiola V, et al. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol Sci.* 2018;39(4):671-677
9. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387-395.
10. Zimmer, AS, Van Swearingen, AED, Anders, CK. HER2-positive breast cancer brain metastasis: A new and exciting landscape. *Cancer Reports.* 2022; 5:e1274. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1274>
11. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64-71.
12. Freedman, R.A.; Gelman, R.S.; Anders, C.K.; Melisko, M.E.; Parsons, H.A.; Cropp, A.M.; Silvestri, K.; Cotter, C.M.; Componeschi, K.P.; Marte, J.M.; et al. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 1081-1089.
13. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for her2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
14. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated her2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020; JCO2000775-JCO.JCO2000775.
15. Swain SM, Kim S-B, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6): 461-471.
16. Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol.* 2014; 25(6):1116-1121.
17. Torres S, Maralani P, Verma S. Activity of TDM1 in HER-2 positive central nervous system breast cancer metastases. *BMJ Case Reports.* 2014;2014:bcr2014205680.
18. Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(7):729-737.
19. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system

metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol.* 2015;26(1):113-119.

20. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628.

21. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7):610-621.



CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

HOT TOPICS

Visite nuestra web

www.spomedica.org

y encuentre más actualizaciones
en Oncología Médica



Agradecemos a:

