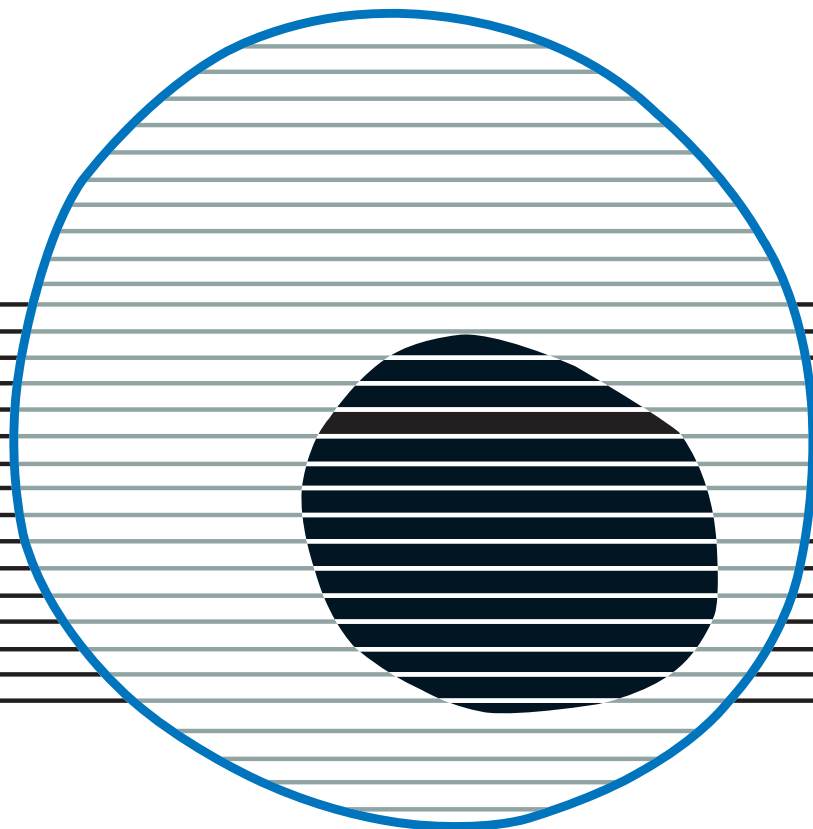


revisiones en

CÁNCER

CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO
DE MAMA

VOL. 36. NÚM. 6, 2022



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2022. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en
CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 64,00 €
 Médicos Especialistas: 95,00 €
 Organismos y Empresas: 152,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2023

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A Través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____ de _____ de 20 _____

Nota: IVA incluido. El envío de la revista en papel se realiza solo a ámbito nacional. Precios válidos sólo para España.

Más información o envíos a:



c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

DOCUMENTO PARA EL BANCO

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 36

NÚM. 6

Papel de la PET-TC en la estadificación del cáncer localmente avanzado de mama M. García García-Esquinas, C. Rodríguez Rey, A. Ortega Candil	271
Radiología de la mama en el carcinoma de mama localmente avanzado A. Tejerina Bernal, A. Tejerina Bernal, A. Tejerina Gómez	279
Cirugía de cáncer localmente avanzado de mama O. Córdoba, L. Vila-Homs, L. Carrillo-Guivernau	288
Carcinoma localmente avanzado. Hormonoterapia neoadyuvante en cáncer de mama con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo I. Blancas, F. Rodríguez-Serrano	295
Terapia neoadyuvante en cáncer localmente avanzado de mama HER2 positivo S. Soriano, E. Dalmau, C. Climent, N. López	304
Terapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado J. Soto Alsar, I. Echavarría Díaz-Guardamino	321
Carcinoma inflamatorio de mama A. Gómez-Alderete, J. Recuero, T. Martos, M. Castro-Henriques, S. Servitja	331

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 36

No. 6

Role of PET-CT in locally advanced breast cancer staging M. García García-Esquinas, C. Rodríguez Rey, A. Ortega Candil	271
Breast imaging in locally advanced breast cancer A. Tejerina Bernal, A. Tejerina Bernal, A. Tejerina Gómez	279
Locally advanced breast cancer surgery O. Córdoba, L. Vila-Homs, L. Carrillo-Guivernau	288
Locally advanced carcinoma. Neoadjuvant hormonal therapy in breast cancer with hormone receptor expression and HER2 negative I. Blancas, F. Rodríguez-Serrano	295
Neoadjuvant therapy in locally advanced HER2 positive breast cancer S. Soriano, E. Dalmau, C. Climent, N. López	304
Neoadjuvant therapy in locally advanced triple negative breast cancer J. Soto Alsar, I. Echavarría Díaz-Guardamino	321
Inflammatory carcinoma of the breast A. Gómez-Alderete, J. Recuero, T. Martos, M. Castro-Henriques, S. Servitja	331

Papel de la PET-TC en la estadificación del cáncer localmente avanzado de mama

MARTA GARCÍA GARCÍA-ESQUINAS^{1,2}, CRISTINA RODRÍGUEZ REY², AÍDA ORTEGA CANDIL²

Servicios de ¹Radiología y ²Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagen esencial en el manejo de pacientes oncológicos. La disponibilidad de equipos PET/TC ha ido en aumento en los últimos años y en la estadificación del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) las guías actuales recomiendan su uso. En la detección de lesiones primarias en la mama no parece tener utilidad, ya que presenta una baja sensibilidad y algunas lesiones benignas pueden captar fluorodesoxiglucosa (FDG). La mamografía y la resonancia magnética (RM) de mama valoran mejor el tumor primario. En la estadificación ganglionar de la axila, la PET/TC ha demostrado ser inferior a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), fundamentalmente por la imposibilidad para detectar micrometástasis. Sin embargo, en pacientes con CMLA, la PET/TC es capaz de detectar adenopatías N3 no sospechadas o no detectadas con técnicas de imagen convencionales, lo que conlleva cambios en el manejo de las pacientes. En la detección de metástasis a distancia objetiva mayor número de lesiones, estadificando de forma más precisa la enfermedad. Por otra parte, los parámetros metabólicos medidos en la PET/TC presentan un importante valor pronóstico y se correlacionan con factores pronósticos clásicos.

PALABRAS CLAVE: PET/TC. Estadificación. Cáncer de mama. Factores pronósticos. Cáncer de mama localmente avanzado.

ABSTRACT

Positron emission tomography (PET) plays an essential role in the management of oncologic patients. The clinical utility of PET/CT in locally advanced breast cancer (LABC) staging is controversial. Current guidelines consider that it might play a secondary role in these patients. PET/CT does not seem to be useful in the detection of primary breast lesions as it shows low sensitivity and the fact that some benign breast lesions can show fluorodeoxyglucose (FDG) uptake must be considered. Thus, mammography and breast magnetic resonance imaging (MRI) are better tools in the assessment of the primary tumor. For axillar lymph node staging, selective lymph node biopsy (SLNB) has shown higher accuracy than PET, basically because PET has lower sensitivity in detecting lymph node micro metastases. However, in LABC patients, PET/CT can detect N3 lymph node disease unexpected or not detected by conventional imaging techniques, producing changes in the management of these patients. For detection of distant metastases, PET/CT detects more lesions, therefore the staging of the disease is more accurate. On the other hand, the metabolic parameters measured in PET/CT have an important prognostic value and are correlated with classical prognostic factors.

KEYWORDS: PET-TC. Staging. Breast cancer. Prognostic factors. Locally advanced breast cancer.

INTRODUCCIÓN A LA PET/TC

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagen esencial en el manejo de pacientes oncológicos. Detecta anomalías metabólicas asociadas a procesos neoplásicos, las cuales generalmente preceden a las alteraciones morfológicas. Los equipos que integran la PET con la tomografía computarizada (TC) (PET/TC) o la resonancia magnética (PET/RM) permiten la combinación de la imagen metabólica y anatómica en una misma exploración.

El trazador más empleado en la aplicación clínica oncológica de la PET es la 18 flúor-2-desoxiglucosa (18F-FDG). La FDG es un análogo de la glucosa que utiliza los mismos mecanismos de entrada a la célula que las moléculas de glucosa endógena (GLUT). Los tumores malignos con una elevada tasa metabólica tienden a consumir más glucosa (y, por tanto, FDG) que el tejido circundante. Tras la inyección intravenosa del radiotrazador, este es transportado al interior de la célula mediante un transportador de glucosa. Dado que las células tumorales malignas expresan un mayor número de transportadores, se produce un mayor flujo de glucosa al interior de esta.

Posteriormente, la FDG es fosforilada mediante una hexoquinasa y se transforma en FDG-6-fosfato, que no puede ser degradada por la vía de la glicólisis, por lo que queda "atrapada" en el interior de la célula, de tal modo que, cuanto más FDG se encuentre en el interior de la célula, mayor será la captación por parte del tumor.

Los estudios PET generalmente se interpretan tanto cualitativa como semicuantitativamente. El parámetro más empleado para la valoración semicuantitativa de la captación de FDG sigue siendo el SUVmax (*Standardized Uptake Value*). Se define por el cociente entre la concentración de FDG en un determinado tejido en MBq/g y la dosis inyectada en megabequerelios (MBq) dividida por el peso corporal en gramos (g).

La captación de la FDG no es específica de los tejidos tumorales. Los tejidos normales (como el cerebral o el del miocardio) y otros procesos patológicos no tumorales (como inflamaciones o infecciones) pueden captar FDG. Por ello, es necesario conocer la existencia de falsos positivos, especialmente en dichos procesos infecciosos o inflamatorios.

fundamentalmente debido a los avances en la detección de la enfermedad en fases tempranas y por los nuevos tratamientos (2). Con el fin de elegir el tratamiento más adecuado y de predecir el pronóstico de las pacientes, es de vital importancia estadificar la enfermedad de forma precisa. El papel de las técnicas de imagen también ha ido evolucionando en los últimos años. Son imprescindibles para determinar de forma adecuada la extensión de la enfermedad (3).

Dado que las pacientes con CMLA tienen una probabilidad relativamente alta de presentar metástasis, en el momento actual se recomienda una estadificación inicial mediante técnicas de imagen que valoren si existe enfermedad a distancia (4,5). Estudios recientes recomiendan realizarlas en estadios IIB o superiores (6).

En los últimos años la PET/TC ha ido cobrando mayor importancia en la estadificación del cáncer de mama (7,8). Hay estudios que demuestran que en el CMLA y en el cáncer de mama inflamatorio la PET/TC detecta ganglios extraaxilares y metástasis con elevada precisión (9,10).

La ESMO, en sus guías del 2020 afirma que, si hay disponibilidad, la PET/TC puede utilizarse en lugar de (y no además de) la TC y la gammagrafía ósea (11) y la SEOM en las guías del 2018 recomienda la realización de PET/TC en el estadije inicial del CMLA (5). Las guías de la NCCN, en la versión 4.2022 (12), no recomiendan el estadije rutinario en ausencia de síntomas de enfermedad metastásica. En caso de que exista sospecha de metástasis, la PET/TC puede realizarse al mismo tiempo que una TC diagnóstica, ya que puede ayudar a detectar enfermedad ganglionar y metastásica cuando se realiza de forma adicional al estadije convencional.

La disponibilidad de equipos PET/TC ha ido en aumento en los últimos años y en el momento actual, en la estadificación inicial del CMLA, puede considerarse como una técnica estándar y superior a los métodos convencionales. Conlleva una mayor precisión en la detección de lesiones con un importante impacto clínico y modificación en el manejo de estas pacientes (13). Afecta al 32 % del tratamiento con radioterapia, al 23 % de cirugías y al 25 % de recomendaciones de tratamientos quimioterápicos (14).

ESTADIFICACIÓN DEL TUMOR (T)

La estadificación del tumor (T) se basa en el tamaño y en el grado de invasión locorregional, que incluye la afectación de la piel, del pezón y de la pared torácica (15). Hay pocos estudios que hayan analizado el papel de la PET/TC en la valoración del tumor primario en la mama (16,17).

Tanto la TC como la PET tienen baja sensibilidad para detectar tumores de mama de pequeño tamaño

¹⁸F-FDG PET/TC Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud pública, tanto por su incidencia como por su mortalidad. En mujeres, es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en todo el mundo y la primera causa de muerte (1). Sin embargo, en Europa, la mortalidad por cáncer de mama tiene una tendencia decreciente,

(< 1 cm). Además, algunos subtipos histológicos, como el lobulillar, pueden no presentar captación de FDG independientemente del tamaño (18,19). Por otra parte, lesiones benignas como los fibroadenomas y procesos inflamatorios o fisiológicos pueden dar falsos positivos (20,21). La PET/TC no se recomienda para caracterizar una lesión mamaria como maligna o benigna, pero ante una lesión incidental en la mama con captación de FDG sí se recomienda caracterizar la lesión mediante técnicas dirigidas (15). Dichas captaciones se han encontrado hasta en el 0,4 % de los estudios PET/TC y alcanzan un riesgo de malignidad del 48 % (22,23).

Para aumentar la precisión diagnóstica de la PET/TC se han desarrollado equipos PET dedicados al estudio de la mama (^{18}F -FDG-mamografía emisión de positrones [PEM]) y estudios de fusión PET y RM (PET/MRM), que pueden considerarse una alternativa en la estadificación inicial del tumor mamario (T) (24,25).

ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR (N)

La estadificación ganglionar de la axila con PET/TC se ha investigado de forma extensa en varias situaciones clínicas, aunque ha demostrado ser inferior a la biopsi selectiva del ganglio centinela (BSGC) fundamentalmente por la imposibilidad para detectar micrometástasis (26,27). Comparada con la RM parece tener menos sensibilidad para detectar metástasis ganglionares (27). Actualmente la BSGC continúa siendo el patrón de oro en la estadificación axilar en el cáncer de mama.

A pesar de que la PET ha demostrado escasa sensibilidad en la detección de la enfermedad axilar presenta una elevada especificidad y un alto valor predictivo positivo. Algunos autores sugieren realizar directamente disección axilar sin BSGC cuando la PET/TC demuestre una axila positiva (28,29). Sin embargo, de acuerdo a las guías y a los estudios actuales, los pacientes con axila positiva por PET/TC y con exploración clínica y ecografía negativas siguen requiriendo una BSGC (30).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que procesos inflamatorios en el brazo o en el hombro pueden disminuir su valor predictivo positivo, en particular los ganglios reactivos típicamente observados 10 días después de la vacunación contra la COVID-19 (31). Así, un estudio de cohorte retrospectivo de 650 pacientes informó de la presencia de ganglios linfáticos axilares hipermetabólicos en el 14,5 % de los pacientes recientemente vacunados después de la primera dosis y en el 43,3 % de pacientes recientemente vacunados después de la segunda dosis (32). Otro estudio con 951 pacientes encontró que, mientras la mayoría de los casos con ganglios axilares con captación de FDG podían clasificarse como malignos o reactivos por la vacuna, hasta el 14,8 %

se consideraron inequívocos, incluso después de tener en cuenta el contexto clínico, los antecedentes oncológicos detallados y el estado de salud del paciente (33). Nuestra experiencia nos hace ser cautelosos en estas pacientes que han sido recientemente vacunadas. Es indispensable valorar en sucesivos controles la disminución del tamaño y fundamentalmente de la captación de FDG de estos ganglios en caso de ser reactivos a la administración de la vacuna. Por supuesto, en estas pacientes siempre se recomienda la vacunación en el miembro superior contrario a la mama en la que se localiza la lesión primaria (Fig. 1).

En pacientes con CMLA, incluyendo el cáncer inflamatorio, se ha visto que la PET/TC es capaz de detectar adenopatías N3 (infra- o supraclaviculares o en mama interna asociada a afectación axilar) no sospechadas y no detectadas con técnicas de imagen convencionales, con un cambio en el manejo y en el pronóstico, hasta en el 33-52 % de las pacientes (34,35). Se recomienda como exploración rutinaria (36).

DETECCIÓN DE METÁSTASIS (M)

La estadificación TNM categoriza la enfermedad metastásica en dos grupos: M0 sin evidencia de metástasis y M1 con presencia de metástasis (15).

Cuando hay metástasis a distancia, la enfermedad pasa a un estadio IV, independientemente del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar locoregional. En los últimos años, los cambios en el tratamiento han mejorado la supervivencia a 5 años de las pacientes con enfermedad en estadio IV, que está cerca del 30 %, si bien este porcentaje varía de forma significativa según numerosos factores (37).

Múltiples estudios demuestran que la PET/TC estadifica la enfermedad de forma más precisa que las técnicas convencionales (38-40).

Para incrementar la precisión diagnóstica y la relación coste/utilidad de la PET/TC, los estudios se han centrado en definir los grupos de pacientes que más puedan beneficiarse de esta técnica. En pacientes con tamaño tumoral > 2-3 cm (al menos T2), en el cáncer inflamatorio y con afectación N2 el impacto de la PET/TC parece ser mayor (9,36). En pacientes con estadios II y III, hay trabajos que afirman que puede ser de gran valor la realización de la prueba previa a la quimioterapia neoadyuvante, ya que objetiva metástasis con un bajo porcentaje de falsos positivos (39,41) y demuestra metástasis ganglionares no sospechadas en el 23 % de las pacientes y de lesiones a distancia en el 14 % de estas (41) (Fig. 2).

En la actualidad, ya hay estudios que aluden al costo/efectividad de la PET/TC frente a los métodos convencionales en la estadificación del cáncer de mama (tienen una dosis de radiación similar) (42).

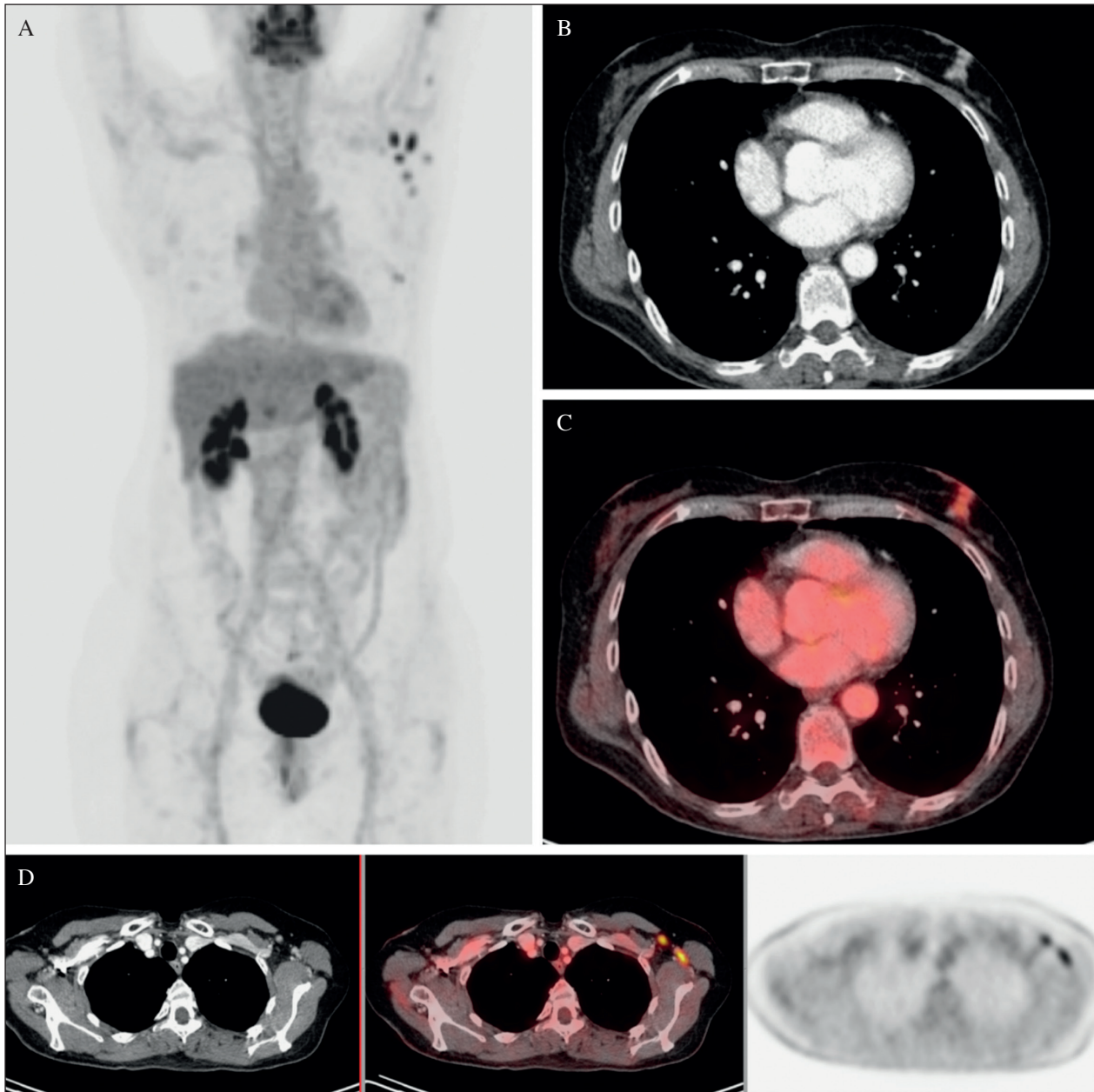


Fig. 1. Mujer de 45 años con nódulo de 1,9 cm en intercuadrantes externos de la mama izquierda, BIRADS 6, sin identificar ganglios patológicos en RM ni a la palpación en la axila ipsilateral. Se solicita PET-TC para estadificación inicial. A. MIP se aprecia captación leve de FDG de la lesión mamaria y múltiples depósitos en la axila izquierda. Corte axial TC (B) y fusión PET/TC (C) en los que se aprecia el nódulo en la mama izquierda, que muestra discreta captación de FDG (SUVmax 3,2). D. Corte axial de TC (izquierda), fusión PET/TC (centro) y PET (derecha) que muestran la presencia de varios ganglios axilares, todos ellos subcentimétricos, pero con intensa captación de FDG (SUVmax de hasta 6,2). La paciente había recibido tres días antes de la realización de la PET una dosis de vacuna frente a la COVID-19 (Moderna®), por lo que dichos ganglios se caracterizaron como reactivos. Se realizó cirugía conservadora de la mama junto con BSGC con resultado negativo para malignidad del ganglio centinela extirpado.

Las metástasis óseas son las más frecuentes en el cáncer de mama. La PET/TC ha demostrado tener una alta sensibilidad en la detección de metástasis líticas, incluso antes de la aparición de lesión morfológica en la TC (8). Las metástasis blásticas muestran menor actividad metabólica, pero pueden identificarse en el componente TC

del estudio (8). Por ello, en los casos en los que la estadificación se realice mediante esta técnica podría no ser necesaria complementarla con una gammagrafía ósea (12).

Respecto a las metástasis cerebrales, pueden no visualizarse en los estudios PET/TC de cuerpo completo, lo que condiciona falsos negativos y falsa sensación

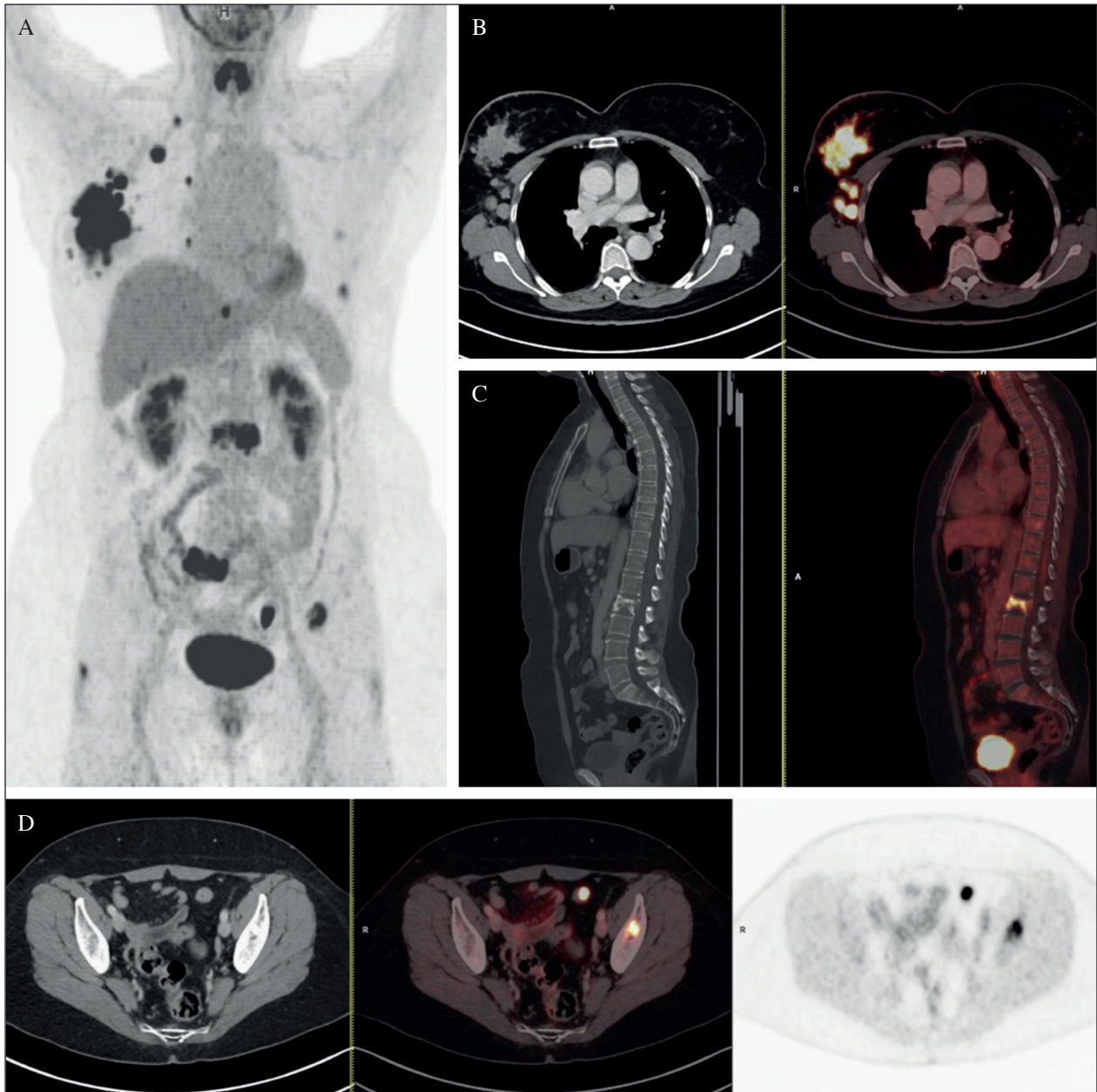


Fig. 2. Mujer de 57 años con masa en CSE de la mama derecha y adenopatías axilares palpables. Solicitan PET-TC como estudio de extensión. A. Proyección MIP (Maxium Intensity Projection) de cuerpo completo en la que se aprecian múltiples depósitos patológicos del radiotrazador en distintos territorios. B. Corte axial de imagen de TC (izquierda) y fusión PET/TC (derecha) en los que se aprecian una masa tumoral en mama derecha con extensa afectación ganglionar en axila ipsilateral. Todo ello muestra una intensa captación de FDG. C. Corte sagital con ventana ósea en el que se aprecia un depósito patológico de FDG en L2 (imagen de fusión PET/TC a la derecha). En la TC (izquierda) se aprecia una lesión blástica con disminución de la altura del cuerpo vertebral compatible con metástasis. D. Corte axial de pelvis (TC izquierda, fusión PET/TC en centro y PET a la derecha) en el que se aprecia una lesión en íliaco izquierdo de aspecto tumoral con captación del radiotrazador y un depósito focal en sigma. Se realiza colonoscopia en la que se detecta un pólipo pediculado de 12 mm compatible con adenoma tubulovelloso con displasia de alto grado.

de seguridad. Por ello, en pacientes con síntomas o con alto riesgo de metástasis intracraneales que necesiten una prueba de imagen podría ser más recomendable realizar una RM craneal (43).

En general, la PET tiene escasa sensibilidad para detectar nódulos pulmonares subcentimétricos y la afectación

pulmonar intersticial como la linfangitis carcinomatosa. No obstante, los equipos híbridos actuales disponen de una gran flexibilidad en la realización de estudios de TC con las características adecuadas para la detección de estas lesiones, independientemente de la captación del radiotrazador.

La sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas es similar a la de las técnicas convencionales, especialmente cuando se utiliza contraste yodado intravenoso (44). Además, ayuda a clasificar hallazgos que son indeterminados en las demás pruebas de imagen.

VALOR PRONÓSTICO

A pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer de mama, una de cada tres pacientes desarrollará metástasis en el transcurso de la enfermedad. Para optimizar el tratamiento oncológico y evitar sus efectos tóxicos a corto y largo plazo, es fundamental el desarrollo de técnicas que en la medida de lo posible ayuden a individualizar los tratamientos.

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama son, por una parte, la estadificación al diagnóstico (TNM) y los que determinan la naturaleza del tumor (RE, HER2, Ki-67, grado tumoral y tipo histológico). El estado de los receptores hormonales y el estado HER2 también son factores predictivos de respuesta al tratamiento (45).

La capacidad pronóstica de los estudios ^{18}F -FDG PET/TC en la estadificación de pacientes con CMLA se basa fundamentalmente en que:

1. Estadifica mejor la enfermedad que los métodos de imagen convencionales (38,39).
2. El metabolismo de la glucosa presenta una buena correlación con factores predictivos y pronósticos y puede ser un buen marcador subrogado para predecir la progresión tumoral (46-49) (Tabla I).
3. Los hallazgos y los parámetros del estudio inicial se relacionan de forma independiente con la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad (TLE). La información obtenida en la PET/TC de estadificación (como la presencia o no de metástasis) es factor independiente para predecir la progresión de la enfermedad y la supervivencia

de las pacientes (38). El SUVmax también ha demostrado, en algunos trabajos, ser factor independiente en análisis multivariante para predecir la recaída y la supervivencia de las pacientes (50), especialmente en tumores triple negativos (51), aunque también en pacientes con tumores luminales (52).

NUEVOS RADIOFÁRMACOS

Se han desarrollado varios radiotrazadores para medir diferentes características del cáncer de mama, como proliferación, metástasis, hipoxia, estado de receptores, nivel de antígeno tumoral y respuesta terapéutica. La ^{18}F -fluorotimidina (^{18}F -FLT) es un marcador de proliferación celular que permite valorar la presencia de metástasis y valorar la respuesta al tratamiento (53,54). El ^{18}F -fluoromisonidazol (FMISO) es un marcador de hipoxia que se asocia a agresividad y a resistencia al tratamiento y que puede ayudar en la valoración del tratamiento y del pronóstico (55). El ^{68}Ga -antígeno específico de membrana de próstata (PSMA) es un trazador complementario estudiado en varios subtipos histológicos de cáncer de mama (56,57). La ^{18}F -colina es eficaz en la detección de metástasis leptomenígeas (58).

El ^{18}F -fluoroestradiol (FES) mide de forma no invasiva la expresión de receptores estrogénicos. Además, tiene utilidad como marcador pronóstico y en la evaluación de respuesta a tratamientos hormonales (59).

Además, el ^{68}Ga -inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI) surge como un prometedor radiotrazador en el diagnóstico del cáncer, aunque su papel y sus indicaciones todavía no están establecidas (60).

¿CUÁNDO HACER ^{18}F -FDG PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CMLA?

En estadios iniciales no parece tener ventajas sobre otros métodos y además puede conllevar un coste y una radiación innecesarios, retraso en el tratamiento y aumentar la ansiedad de las pacientes y el riesgo de pruebas invasivas por falsos positivos (48,53). Aunque no está del todo claro en qué estadios sería más beneficioso realizar la prueba, la evidencia científica demuestra que en los estadios en los que parece tener mayor utilidad es en la estadificación del CMLA y especialmente en el cáncer inflamatorio. La opinión más general es que no parece justificado realizarla en pacientes en estadio I y II y sí a partir de estadios IIB.

En cuanto al impacto según las características del tumor, aunque la captación de FDG depende del tipo histológico, del grado tumoral y del fenotipo, la gran mayoría de los tumores de mama presentan afinidad

TABLA I.

<i>Factores predictivos/ pronósticos</i>	<i>Baja captación de FDG</i>	<i>Elevada captación de FDG</i>
Tipo histológico	Lobulillar	Ductal
Grado nuclear	Bajo	Alto
RE/RP	Positividad	Negatividad
Positividad de Ki67	Baja	Alta
Subtipo molecular	Luminales	TN, HER2-

por la FDG. La escasa avidéz por la ^{18}F -FDG de los tumores lobulillares o el fenotipo luminal (46) pueden ser factores limitantes para detectar ganglios axilares y metástasis. No obstante, la PET/TC ha demostrado ser de utilidad para la estadificación inicial del cáncer de mama, independientemente del tipo de tumor (lobulillar o ductal), del fenotipo tumoral (TN, luminal o HER2+) y del grado tumoral (8).

CONCLUSIONES

- La ^{18}F -FDG PET/TC no puede ser recomendada como procedimiento diagnóstico para la detección y caracterización del tumor primario (T) en el cáncer de mama.
- En la estadificación axilar, la BSGC sigue siendo el patrón de oro. La ^{18}F -FDG PET/TC podría realizarse de forma rutinaria en pacientes con CMLA para la detección de afectación extra axilar no esperada.
- En pacientes con cáncer de mama, la ^{18}F -FDG PET/TC es capaz de detectar metástasis a distancia con mayor precisión que las técnicas convencionales, estadificando la enfermedad de forma más precisa hasta en el 50% de las pacientes.
- El metabolismo de la glucosa presenta una buena correlación con factores predictivos y pronósticos pudiendo ser un buen marcador para predecir la progresión de la enfermedad relacionándose de modo independiente con la supervivencia y el TLE.
- Aunque existe controversia al respecto, la evidencia científica demuestra que en los estadios en los que la ^{18}F -FDG PET/TC parece tener mayor utilidad en la estadificación es a partir de estadios IIB.

CORRESPONDENCIA:

Marta García García-Esquinas
 Servicios de Radiología y Medicina Nuclear
 Hospital Clínico San Carlos
 C/ del Profesor Martín Lagos, s/n
 28040 Madrid
 e-mail: marta.garcia@gmx.de

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. European Commission. Breast cancer burden in EU-27 [citado EL 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf
3. AJCC Cancer Staging Manual [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/9783319406176>
4. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast Off J Eur Soc Mastology* 2021;62(Suppl.1):S58-62.
5. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
6. Ali B, Mubarak F, Zahid N, et al. Clinicopathologic Features Predictive of Distant Metastasis in Patients Diagnosed with Invasive Breast Cancer. *JCO Glob Oncol* 2020;6:GO.20.00257.
7. Salaün PY, Abgral R, Malard O, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(1):28-50.
8. Groheux D, Hindie E. Breast cancer: initial workup and staging with FDG PET/CT. *Clin Transl Imaging* 2021;9(3):221-31.
9. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115(21):5038-47.
10. Jacene HA, DiPiro PJ, Bellon J, et al. Discrepancy between FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT in the staging of patients with inflammatory breast cancer: implications for treatment planning. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(2):383-90.
11. ESMO. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer>
12. National Comprehensive Cancer Network [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
13. Bhorawal S, Deo SVS, Kumar R, et al. A Prospective Study Comparing the Role of ^{18}F FDG PET-CT with Contrast-Enhanced Computed Tomography and Tc99m Bone Scan for Staging Locally Advanced Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2021;12(2):266-71.
14. Vogsen M, Jensen JD, Christensen IY, et al. FDG-PET/CT in high-risk primary breast cancer—a prospective study of stage migration and clinical impact. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185(1):145-53.
15. AJCC. Breast Cancer Staging System [citado 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.breastsurgeonsweb.com/wp-content/uploads/downloads/2020/10/AJCC-Breast-Cancer-Staging-System.pdf>
16. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):290-303.
17. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7):1783-5.
18. Ulaner GA. PET/CT for Patients with Breast Cancer: Where Is the Clinical Impact? *Am J Roentgenol* 2019;213(2):254-65.
19. Groheux D, Hindie E, Rubello D, et al. Should FDG PET/CT be used for the initial staging of breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(10):1539-42.
20. Adejolu M, Huo L, Rohren E, et al. False-Positive Lesions Mimicking Breast Cancer on FDG PET and PET/CT. *Am J Roentgenol* 2012;198(3):W304-14.
21. Park SA, Lee KM, Choi U, et al. Normal Physiologic and Benign Foci with F-18 FDG Avidity on PET/CT in Patients with Breast Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2010;44(4):282-9.
22. Bertagna F, Treglia G, Orlando E, et al. Prevalence and clinical significance of incidental F18-FDG breast uptake: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Radiol* 2014;32(2):59-68.
23. Wakfi-Corieh CG, Rodríguez Rey C, Ortega Candil A, et al. Clinical relevance of incidental focal breast uptake on fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/computed tomography studies: an experience in a high-load center of Spain. *Nucl Med Commun* 2021;42(6):678-84.
24. Fowler AM, Strigel RM. Clinical advances in PET–MRI for breast cancer. *Lancet Oncol* 2022;23(1):e32-43.
25. Narayanan D, Berg WA. Use of Breast-Specific PET Scanners and Comparison with MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018;26(2):265-72.

26. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin* 2018;13(3):339-54.
27. Le Boulc'h M, Gilhodes J, Steinmeyer Z, et al. Pretherapeutic Imaging for Axillary Staging in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasound, MRI and FDG PET. *J Clin Med* 2021;10(7):1543.
28. García García-Esquinas MA, Arrazola García J, García-Sáenz JA, et al. Predictive value of PET-CT for pathological response in stages II and III breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy with docetaxel. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol* 2014;33(1):14-21.
29. Bernsdorf M, Graff J. Clinical application of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014;34(6):426-33.
30. Fujii T, Yajima R, Tatsuki H, et al. Implication of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake of Affected Axillary Lymph Nodes in Cases with Breast Cancer. *ANTICANCER Res* 2016;5.
31. Brown AH, Shah S, Groves AM, et al. The Challenge of Staging Breast Cancer with PET/CT in the Era of COVID Vaccination. *Clin Nucl Med* 2021;46(12):1006-10.
32. Bernstine H, Priss M, Anati T, et al. Axillary Lymph Nodes Hypermetabolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Cancer Patients Undergoing 18F-FDG PET/CT: A Cohort Study. *Clin Nucl Med* 2021;46(5):396-401.
33. Cohen D, Krauthammer SH, Wolf I, et al. Hypermetabolic lymphadenopathy following administration of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: incidence assessed by [18F]FDG PET-CT and relevance to study interpretation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(6):1854-63.
34. Nikpayam M, Uzan C, Rivera S, et al. Impact of radical surgery on outcome in locally advanced breast cancer patients without metastasis at the time of diagnosis. *Anticancer Res* 2015;35(3):1729-34.
35. Borm KJ, Voppichler J, Düsberg M, et al. FDG/PET-CT-Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(3):574-82.
36. Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, et al. (18)F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol* 2015;25(8):2460-9.
37. Survival Rates for Breast Cancer [citado el 19 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>
38. Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger JM, et al. 18F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(3):428-37.
39. Koolen BB, Vrancken Peeters MJTFD, Aukema TS, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):117-26.
40. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, et al. The Yield of 18F-FDG PET/CT in Patients with Clinical Stage IIA, IIB, or IIIA Breast Cancer: A Prospective Study. *J Nucl Med* 2011;52(10):1526-34.
41. Ko H, Baghdadi Y, Love C, et al. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Staging Localized Breast Cancer Before Initiating Preoperative Systemic Therapy. *J Natl Compr Cancer Netw JNC-CN* 2020;18(9):1240-6.
42. Hyland CJ, Varghese F, Yau C, et al. Use of 18F-FDG PET/CT as an Initial Staging Procedure for Stage II-III Breast Cancer: A Multicenter Value Analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(11):1510-7.
43. Zidan MA, Hassan RS, El-Noueam KI, et al. Brain metastases assessment by FDG-PET/CT: can it eliminate the necessity for dedicated brain imaging? *Egypt J Radiol Nucl Med* 2020;51(1):223.
44. Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, et al. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur J Radiol* 2010;73(2):294-9.
45. Martín M, González Palacios F, Cortés J, et al. Prognostic and predictive factors and genetic analysis of early breast cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2009;11(10):634-42.
46. García García-Esquinas M, García-Sáenz JA, Arrazola García J, et al. 18F-FDG PET-CT imaging in the neoadjuvant setting for stages II-III breast cancer: association of loco-regional SUVmax with classical prognostic factors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58(1):66-73.
47. Mohamadien NRA, Sayed MHM. Correlation between semi-quantitative and volumetric 18F-FDG PET/computed tomography parameters and Ki-67 expression in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2021;42(6):656-64.
48. Iqbal R, Mammatas LH, Aras T, et al. Diagnostic Performance of [18F]FDG PET in Staging Grade 1-2, Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Diagnostics* 2021;11(11):1954.
49. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, et al. Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(3):377-85.
50. Kadoya T, Aogi K, Kiyoto S, et al. Role of maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts malignancy grade and prognosis of operable breast cancer: a multi-institute study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(2):269-75.
51. Ohara M, Shigematsu H, Tsutani Y, et al. Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical outcomes of operable breast cancer-usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2013;22(5):958-63.
52. Aogi K, Kadoya T, Sugawara Y, et al. Utility of 18F FDG-PET/CT for predicting prognosis of luminal-type breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(1):209-17.
53. Romine PE, Peterson LM, Kurland BF, et al. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET or 18F-fluorothymidine (FLT) PET to assess early response to aromatase inhibitors (AI) in women with ER+ operable breast cancer in a window-of-opportunity study. *Breast Cancer Res* 2021;23(1):88.
54. Raccagni I, Belloli S, Valtorta S, et al. [18F]FDG and [18F]FLT PET for the evaluation of response to neo-adjuvant chemotherapy in a model of triple negative breast cancer. *PLoS ONE* 2018;13(5):e0197754.
55. Yamane T, Ueda S, Seto A, et al. Clinical impact of 18F-FMISO PET in the distinction of intrinsic subtypes of breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57(Suppl.2):570-570.
56. Parihar AS, Mittal BR, Sood A, et al. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and 18F-FDG PET/CT of Primary Signet Ring Cell Breast Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2018;43(11):e414-6.
57. Passah A, Arora S, Damle NA, et al. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Nucl Med* 2018;43(6):460-1.
58. Cuppari L, Reccia P, Burei M, et al. 18F-Choline PET/CT in Leptomeningeal Breast Cancer Metastases. *Clin Nucl Med* 2019;44(2):e96-7.
59. Ulaner GA. 16 α -18F-fluoro-17 β -Fluoroestradiol (FES): Clinical Applications for Patients with Breast Cancer. *Semin Nucl Med* 2022;52(5):574-83.
60. Dendl K, Koerber SA, Tamburini K, et al. Advancement and Future Perspective of FAPI PET/CT In Gynecological Malignancies. *Semin Nucl Med* 2022;52(5):628-34.

Radiología de la mama en el carcinoma de mama localmente avanzado

ALEJANDRO TEJERINA BERNAL, ANTONIO TEJERINA BERNAL, ARMANDO TEJERINA GÓMEZ

Centro de Patología de la Mama. Fundación Tejerina. Madrid

RESUMEN

El carcinoma de mama localmente avanzado (CMLA) es una situación poco frecuente en países desarrollados. El tratamiento óptimo requiere un abordaje multidisciplinario. El abordaje terapéutico inicial más aceptado es la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, radioterapia y terapia adyuvante sistémica.

Las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en la correcta y precisa estadificación y en la monitorización del tratamiento primario sistémico para poder orientar el tratamiento más adecuado.

Las técnicas convencionales de mamografía y ecografía, unidas a la exploración clínica, constituyen un abordaje inicial. Sin embargo, las guías de consenso más actuales refieren que las técnicas funcionales (resonancia magnética y mamografía con contraste en manos de radiólogos expertos) permiten una valoración más precisa.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de mama localmente avanzado. Carcinoma inflamatorio de mama. Resonancia magnética de mama. Estadificación. Ecografía axilar. Mamografía con contraste. Monitorización quimioterapia resonancia. Quimioterapia

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres (1). En España se diagnosticaron en el año 2022 más de 34 000 nuevos casos (2). En nuestro

ABSTRACT

Locally advanced breast carcinoma (LABC) is rare in developed countries. The optimal treatment requires a multidisciplinary approach, with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, radiotherapy and adjuvant systemic therapy being the most accepted initial therapeutic approach.

Imaging techniques play a fundamental role in the correct and precise staging and monitoring of systemic primary treatment, in order to guide the most appropriate treatment.

The conventional imaging techniques, mammography and ultrasound with the clinical examination constitute an initial approach. However, the most current consensus guidelines refer that the functional techniques handled by expert radiologists, magnetic resonance imaging and contrast mammography allow a more accurate assessment.

KEYWORDS: *Locally advanced breast cancer. Inflammatory breast cancer. Breast MRI. Staging. Axilla ultrasound. Contrast mammography. Monitoring response MRI. Chemotherapy.*

medio aproximadamente el 5 % de los cánceres de mama al diagnóstico se consideran cánceres de mama localmente avanzado (CMLA) (3). En países en vías de desarrollo este porcentaje puede llegar hasta un 40 % debido a carencias económicas y especialmente socioculturales (4).

En el CMLA se encontrarían incluidos subtipos moleculares biológicamente agresivos con altos índices de proliferación y de instauración rápida, incluyendo en este grupo el carcinoma de mama inflamatorio (CMI). No obstante, el CMLA puede acontecer en subtipos moleculares de cáncer de mama menos agresivos como resultado de la evolución natural de la enfermedad diagnosticada de forma tardía.

El tratamiento óptimo del CMLA requiere un abordaje multidisciplinario para lograr una efectividad máxima. El abordaje terapéutico más aceptado es la quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía, radioterapia y terapia adyuvante sistémica (5). Las ventajas del empleo de tratamientos primarios sistémicos incluyen el aumento del número de tratamientos conservadores por la reducción de tamaño tumoral, eliminación de micrometástasis, determinación de quimiosensibilidad del tumor y la evaluación pronóstica (6). En el CMI la mastectomía continúa siendo la opción terapéutica de elección tras el tratamiento oncológico (7).

Pacientes con CMLA pueden ser potencialmente curables si se realiza un control local de la enfermedad. No obstante, requieren de terapia sistémica preoperatoria para permitir una cirugía con márgenes libres de resección. Por todo ello, la quimioterapia neoadyuvante sistémica es la aproximación terapéutica estándar para conseguir una máxima respuesta.

Las pruebas de imagen muestran un doble papel en el CMLA: la correcta estadificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Ambas situaciones son claves para poder, en primer lugar, establecer el tratamiento más adecuado para cada paciente, y en segundo lugar, para una correcta monitorización de la respuesta al tratamiento neoadyuvante. El tratamiento

puede continuarse o modificarse en caso de ausencia de respuesta o progresión de enfermedad.

Tradicionalmente la estadificación y la evaluación de respuesta a tratamiento mediante pruebas de imagen se realizaba con mamografía, ecografía y evaluación clínica. Hoy en día sabemos que es fundamental, siempre que sea accesible, el uso de pruebas de imagen funcionales: resonancia magnética, mamografía con contraste o pruebas de medicina nuclear (PET-TC).

ESTADIFICACIÓN EN EL CMLA

La estadificación del cáncer de mama constituye un indicador fundamental del manejo clínico de la enfermedad. Permite establecer de forma más precisa el pronóstico y es crucial en la selección de las opciones terapéuticas.

El CMLA constituye un grupo heterogéneo de tumores de mama con una extensión locoregional sean o no operables y sin evidencia de metástasis a distancia. De acuerdo a la octava edición TNM (8) englobaría las siguientes situaciones:

- Tumores T3 (mayores de 5 cm).
- Con o sin infiltración cutánea.
- Con o sin infiltración de pared torácica.
- Carcinoma inflamatorio.
- Afectación ganglionar axilar ipsilateral.
- Afectación ganglionar supraclavicular ipsilateral.
- Afectación ganglionar de territorio de mamaria interna.

De forma más común se refiere a estadios IIB y III de la AJCC, con enfermedad primaria y ganglionar avanzada sin evidencia de metástasis a distancia. Estas situaciones quedan resumidas en la tabla I.

TABLA I.

<i>Estadio IIB</i>	Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm de dimensión, con metástasis en ganglios axilares ipsilaterales de niveles I y II (T2, N1, M0)
	Tumor > 5 cm de dimensión máxima, sin metástasis en ganglios axilares (P3, N0, M0)
<i>Estadio IIIA</i>	Cualquier tamaño tumoral con metástasis en ganglios ipsilaterales de niveles I y II o en mamaria interna ipsilateral (T0, T1, T2 o T3, N2 y M0)
	Tumor > 5 cm con metástasis en ganglios axilares ipsilaterales de niveles I y II (T3, N1 y M0)
<i>Estadio IIIB</i>	T4: diseminación a la pared torácica o edema o ulceración de la piel o nódulos cutáneos satélites en la misma mama o cáncer inflamatorio de mama
	N0, N1 o N2: puede o no haber diseminado a los ganglios linfáticos axilares
	M0: no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; N0, N1 o N2; M0)
<i>Estadio IIIC</i>	Cualquier tamaño tumoral con metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales (cualquier T, N3 o M0)

Adaptada de la American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2017.

Se incluye también el cáncer de mama inflamatorio (CMI), un subtipo agresivo de CMLA poco frecuente que representa el 2-5 % de todos los cánceres de mama (9). La forma de presentación se caracteriza por un inicio rápido de los síntomas que se desarrolla generalmente en un plazo de 3 meses: eritema y edema, en muchas ocasiones sin lesión palpable. Otro hallazgo clínico característico es la piel de naranja, causada por los émbolos tumorales, que obstruyen los linfáticos dérmicos (10,11) (Fig. 1).

El diagnóstico diferencial fundamental es con infección de la mama: mastitis con o sin absceso. La característica principal que diferencia el CMI de los otros CMLA es que, en el primero, los síntomas se instauran en un plazo inferior a 3 meses, mientras que en el resto de CMLA se desarrollan durante un periodo más prolongado. Además, el CMI se asocia con subtipos moleculares más proliferativos, con el 40 % de los tumores HER2+ y hasta un 50 % de los tumores triple negativo (12).

Pacientes a priori en estadios III tienen una incidencia de enfermedad a distancia suficiente para llevar a cabo estudios de imagen generales para descartar metástasis a distancia. Realizando pruebas de imagen convencionales, como radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía, la incidencia de metástasis es superior al 10 % y hasta del 37 % cuando se realizan estudios de TC abdominotorácico (13-15).

La estadificación con estudios de 18FDG-PET/CT es probablemente superior en la detección de metástasis que en los métodos convencionales. En un estudio francés se detectó una escalada de estadio III a estadio IV en un 57 % frente al 44 % comparando estudios de 18FDG-PET/CT con estudios de CT convencionales (16).

A pesar de que el beneficio clínico no se ha demostrado en un estudio clínico riguroso, podría considerarse que la estadificación con estudios de 18FDG-PET/CT sería recomendable en casos de CMLA con el fin de descartar carcinoma metastásico con mayores garantías.

ESTADIFICACIÓN LOCALREGIONAL MEDIANTE PRUEBAS DE IMAGEN CONVENCIONALES: MAMOGRAFÍA Y ECOGRAFÍA

Cabe destacar que la exploración física es fundamental para una correcta estadificación mediante pruebas de imagen, ya sean morfológicas o funcionales. Hechos como una retracción cutánea, un engrosamiento de la piel o el signo clínico de la “piel de naranja” pueden ser muy evidentes clínicamente y mostrar hallazgos sutiles en las pruebas de imagen. La exploración física no suele ser útil en los casos de diagnósticos iniciales de lesiones no palpables y tienen un valor limitado en pacientes sintomáticas. No obstante, en el caso del CMLA debe realizarse con cautela, ya que en muchas ocasiones añade valor.

La valoración del tamaño tumoral en la era de la imagen multimodal se realizará mediante mamografía y ecografía como pruebas convencionales y con la información adicional que aportan las pruebas funcionales. En términos generales la mamografía y la ecografía subestiman el tamaño tumoral en un rango variable, entre el 18-40 %. Esta infraestimación es menor en resonancia magnética (12,5 %) (17).

Las técnicas convencionales habitualmente permiten la detección de lesiones que aportan una información fiable en términos de tamaño, de localización y de lesiones adicionales. No obstante, en ciertas ocasiones presentan limitaciones en cuanto a estimación de tamaño, evaluación de multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad. La limitación más importante de estas técnicas se encuentra en la valoración de la infiltración de estructuras adyacentes, como la piel, el complejo areola-pezones y el plano muscular. Es por ello que en este tipo de casos avanzados, en los que es más frecuente la afectación de estas estructuras, es importante añadir una técnica funcional para la estadificación.

La evaluación axilar continúa siendo un elemento indispensable, ya que se trata de la afectación ganglionar del factor pronóstico más importante en cáncer de mama

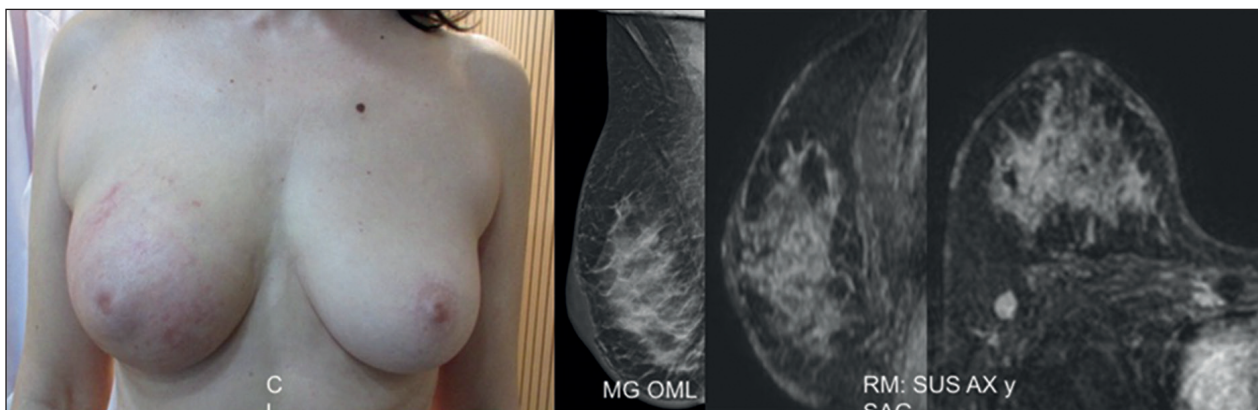


Fig. 1. Carcinoma inflamatorio de mama. Se identifica un enrojecimiento generalizado de la mama derecha. En mamografía, un engrosamiento cutáneo y un aumento de la trama glandular. En resonancia magnética se aprecia un realce extenso generalizado difuso de la mama y de la piel.

y un indicador clásico en la decisión de tratamiento adyuvante. El número de ganglios axilares positivos constituye un valor pronóstico, ya que existe una relación directa entre el número de ganglios afectados y el riesgo de recidiva a distancia (18).

Actualmente se considera la ecografía combinada con un estudio citológico o histológico (PAAF o BAG) la prueba de elección para la estadificación axilar, y en los casos de sospecha, alcanza una especificidad cercana al 100 % (19).

El criterio más importante para definir un ganglio axilar como sospechoso es la morfología de su cortical. Estos signos ecográficos de sospecha han sido estudiados por Bedi, et al. con exámenes in vitro (20). Clasifican los ganglios linfáticos axilares en 6 tipos según los hallazgos morfológicos de la cortical en ecografía. Los tipos 5 (engrosamiento cortical focal) y 6 (ausencia de hilio graso) son altamente sospechosos de afectación metastásica.

La ecografía axilar juega un papel importante en la valoración del nivel 1 axilar de Berg, pero puede encontrarse limitada en la valoración de los niveles 2 y 3 en los que la RM puede aportar valor.

ESTADIFICACIÓN LOCORREGIONAL MEDIANTE PRUEBAS FUNCIONALES: RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM de mama en el contexto de la estadificación ha estado y sigue estando sujeta a un intenso debate. Desde sus inicios la RM ha demostrado ser superior a las técnicas convencionales (mamografía y ecografía) (21) en la detección del cáncer de mama; no obstante, la polémica surge, ya que los beneficios clínicos esperados en la mejora de la estadificación se han cuestionado. Aun así, es la técnica más precisa a la hora de realizar el mapa tumoral preterapéutico. Es superior a las técnicas convencionales en la delimitación del tamaño y de la extensión de la lesión tumoral, en la detección de lesiones adicionales y en la evaluación de la infiltración del músculo pectoral, de la piel y del complejo areola-pezones (22). Es por ello que, en los casos de tumores en estadios avanzados, esta técnica resulta casi imprescindible (si es posible disponer de ella), siempre y cuando la realicen radiólogos expertos en todas las técnicas de imagen e intervencionismo en patología mamaria.

Tamaño tumoral y enfermedad adicional

La RM es la prueba más precisa en estimación de tamaño tumoral. Aporta información acerca de su patrón de crecimiento y de la distribución de la relación “volumen tumoral y un volumen de la mama”, que a veces puede tener impacto en el cambio de actitud del tratamiento quirúrgico (23).

La RM es una técnica muy sensible, con capacidad para detectar lesiones adicionales: multifocalidad, componente intraductal extenso, multicentricidad o bilateralidad.

La *multifocalidad* se entiende como diferentes focos tumorales en un mismo cuadrante, a una distancia no mayor de 30-40 mm. La importancia de la estadificación correcta en estos casos radica en que es la causa más frecuente de márgenes afectados y a largo plazo de recidivas locales.

El *componente intraductal* extenso se define como la presencia de más del 25 % de carcinoma ductal in situ (CDIS) en un cáncer infiltrante y está presente en un 30-40 % en todos los cánceres infiltrantes. En RM se presenta como un área de captación ductal o lesiones satélites alrededor del tumor infiltrante.

La multicentricidad consiste en una afectación tumoral en más de un cuadrante. Desde un punto de vista quirúrgico implica la realización de mastectomía o doble tumorectomía si técnicamente es posible.

Es fundamental la confirmación histológica de enfermedad adicional detectada mediante resonancia magnética. Este es uno de los puntos críticos y que se encuentran en el epicentro de la polémica de la estadificación. Cualquier foco adicional detectado por resonancia magnética que implique un cambio en la actitud terapéutica requiere de una confirmación histológica.

Estadificación ganglionar

La RM aporta valor en la evaluación de territorios ganglionares donde la ecografía se encuentra limitada, como los niveles 2 y 3 de Berg (N3a), el territorio supraclavicular (N3c) o la mamaria interna (N1b-N3b) (24). Al igual que en ecografía, el criterio será la variación en el grosor de la cortical y la ausencia de hilio graso, ya que los parámetros cinéticos resultan inespecíficos en los ganglios. En los casos de la mamaria interna debe considerarse sospechoso cualquier ganglio mayor de 5 mm (24).

Evaluación de la extensión a la piel y del complejo areola-pezones

La extensión del cáncer a la piel mediante RM puede identificarse mediante afectación directa o bien en forma de nódulos satélites cambiando la estadificación (T4b). Será preciso realizar un diagnóstico diferencial entre la extensión local a la piel y el carcinoma inflamatorio (piel de naranja y émbolos linfáticos tumorales en la dermis).

El signo más específico será la demostración de un realce cutáneo tras la administración de contraste (25). Se realizará diagnóstico diferencial del edema cutáneo que se produce en otras situaciones, como, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca. En ciertas ocasiones en el CMLA

puede existir un edema producido por un bloqueo linfático en casos de afectación ganglionar extensa en forma de conglomerados.

Evaluación de la extensión al músculo pectoral y la pared torácica

La afectación de la pared torácica y del músculo pectoral se encuentra muy limitada en las técnicas convencionales. En cambio, la RM es capaz de demostrarla con precisión. El signo más fiable será el realce de la musculatura o de la pared torácica (26). No es suficiente evidenciar un tumor próximo a la pared para evaluar como infiltración de esta. En caso de duda, hay que evidenciar el plano graso de separación, que resulta de utilidad (Fig. 2).

MAMOGRAFÍA CON CONTRASTE

En los últimos años se ha desarrollado la mamografía con contraste con técnica de energía habitual (CESM, *Contrast Enhanced Spectral Mammography*). Se trata de una técnica funcional que se adquiere tras la administración de contraste yodado intravenoso, un contraste diferente al de la RM (gadolinio). Se realiza una proyección de baja energía y otra de alta energía. La sustracción de ambas aporta una última imagen "recombinada" en la que se realzan las zonas que captan contraste (27).

Las indicaciones de esta técnica son superponibles a las de la RM (28) y podrían realizarse en casos en los que no puede realizarse resonancia, bien por imposibilidad técnica (obesidad, portadora de elementos metálicos, etc.) o en pacientes alérgicas al gadolinio.

En el CMLA, la CESM tendrá un papel en la estadificación para la evaluación del tamaño tumoral, de la enfermedad adicional y de la extensión/infiltración de la piel o del complejo areola-pezones. Los hallazgos observados son superponibles a los de una resonancia magnética; es decir, un realce o una captación de contraste de estos. La infiltración pectoral se encontraría más limitada y no es posible evaluar los territorios ganglionares axilares supraclaviculares ni el territorio de mamaria interna, lo que constituiría una limitación de esta técnica (29).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CMLA

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN CONVENCIONALES: MAMOGRAFÍA Y ECOGRAFÍA

Para evaluar la respuesta del cáncer de mama al tratamiento neoadyuvante sistémico deben utilizarse técnicas de imagen. La exploración física y las técnicas de imagen convencionales (mamografía y ecografía) son métodos reconocidos para cuantificar la respuesta, aunque, no obstante, la mayoría de los autores describe una mayor correlación radiopatológica en la valoración del tamaño tumoral mediante RM debido a su alta resolución espacial y a su capacidad para diferenciar entre fibrosis y tumor residual.

Cuando se compara la utilidad de la RM respecto a las técnicas de imagen convencional, en publicaciones científicas la RM se describe como la técnica más fiable en estimación de tamaño residual tumoral en el 63 % de los casos respecto al 38 % en mamografía y al 43 % en ecografía (30).

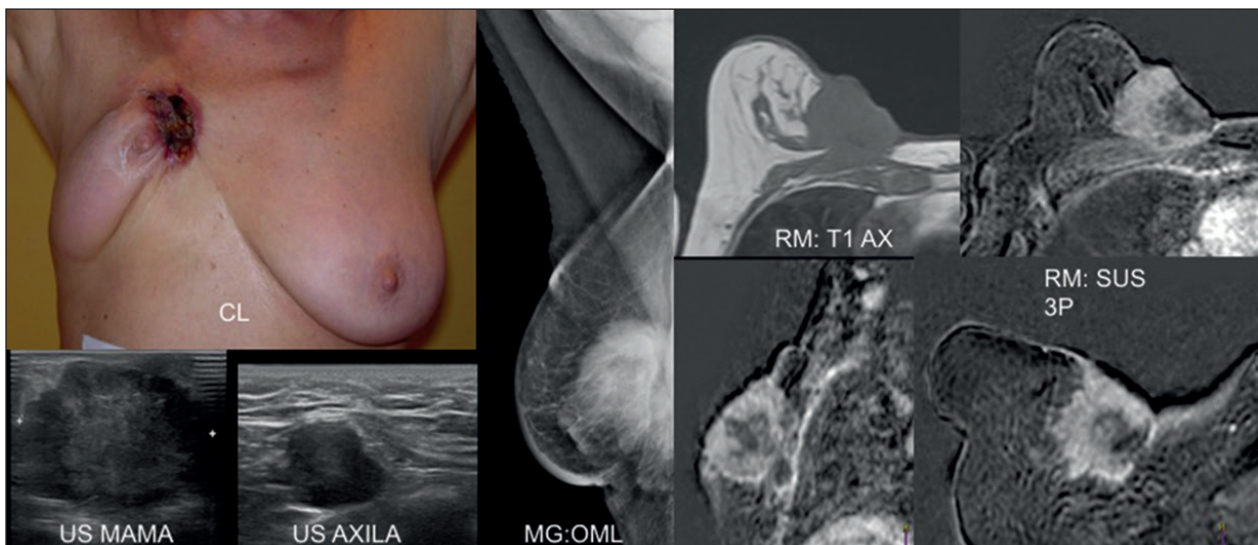


Fig. 2. Carcinoma localmente avanzado de mama con infiltración cutánea, muscular y con afectación axilar. En resonancia magnética existe realce de la piel y de la musculatura pectoral que confirma la afectación de estas estructuras.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO
NEOADYUVANTE MEDIANTE TÉCNICAS FUNCIONALES

Resonancia magnética

La RM se ha incorporado progresivamente a lo largo de los años en los algoritmos diagnósticos del cáncer de mama. Su papel en la evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico primario está bien establecido y documentado y es superior a las técnicas convencionales (31).

La Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA) establece la indicación de monitorización de la respuesta al tratamiento neoadyuvante como una de las indicaciones más aceptadas, con un nivel de evidencia de tipo 1 y un grado de recomendación A.

El protocolo de secuencias estándar de un estudio de RM incluye:

- Secuencia potenciada en T2, con o sin supresión grasa de precontraste.
- Estudio dinámico en 3D con eco de gradiente con supresión grasa: secuencia potenciada en T1 basal y seis secuencias tras administrar contraste con una cadencia aproximada de 1 minuto por secuencia (gadolinio 0,1-0,2 mmol/kg).
- Secuencia de difusión, que puede obtenerse con diferentes factores de corrección $b = 500, 600$ y 1000 .
- Posproceso en estación de trabajo: imágenes de sustracción, proyecciones de máxima intensidad

(MIP), en reconstrucción multiplanar (MPR), curvas dinámica y cálculo de coeficiente de difusión aparente (ADC).

Para valorar la respuesta radiológica a la terapia primaria sistémica se calcula la diferencia del volumen tumoral del estudio de RM inicial de estadificación respecto al estudio de RM postratamiento, que se realizará 10-15 días después de haber finalizado la terapia sistémica. En el caso de tumores multifocales o multicéntricos deben considerarse los cambios en el diámetro mayor tumoral de la lesión de mayor tamaño.

En la monitorización de la respuesta es importante interpretar las secuencias poscontraste más tardías, ya que, debido tanto a la disminución de la celularidad tumoral como a los cambios producidos en la angiogénesis del tumor, puede ocasionar la existencia de realces tardíos que impliquen persistencia lesional y que, en caso de tumores no tratados, muestran una captación más precoz.

Según la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC), se distinguen cuatro tipos de respuesta radiológica mediante RM:

1. No respuesta: sin cambios en el tamaño tumoral.
2. Respuesta parcial menor: el tamaño tumoral disminuye menos del 50 % el diámetro mayor.
3. Respuesta parcial mayor: el tamaño tumoral disminuye más del 50 % el diámetro mayor.
4. Respuesta completa: desaparición de las lesiones y ausencia de áreas de realce patológicas (Fig. 3).

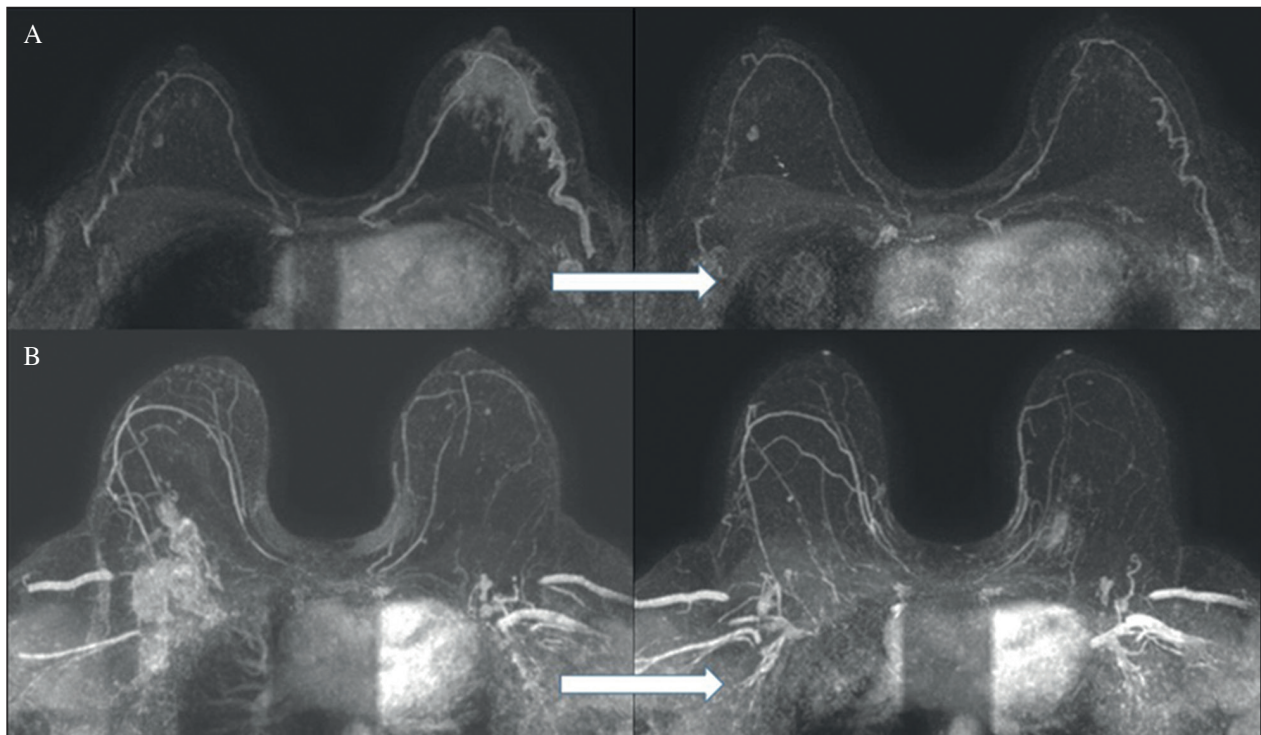


Fig. 3. A. CMLA con extenso realce difuso de la mama izquierda con afectación axilar. Después del tratamiento se demuestra respuesta completa en la mama y en la axila mediante RM. B. CMLA con tumoración de 6 cm en cuadrante superoexterno-prolongación axilar derecha y adenopatías ipsilaterales. Después del tratamiento se demuestra respuesta completa en la mama y parcial mayor en la axila mediante RM.

Es posible realizar la evaluación de respuesta utilizando los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) al ser superponibles a la clasificación de la UICC.

Estas clasificaciones deben complementarse en los informes adaptando e individualizando cada caso concreto, refiriendo, por ejemplo, el porcentaje exacto de disminución de volumen tumoral, ya que los rangos establecidos en la clasificación de respuesta parcial menor (1-50 %) y respuesta parcial mayor (50-99 %) son muy amplios. Además, especialmente en el CMLA, en los informes deberán referirse los cambios producidos en las estructuras anatómicas infiltradas, como la piel, el complejo areola-pezones, la musculatura pectoral y la pared torácica.

También se realizará referencia concreta a la respuesta a ganglionar. Las adenopatías que responden a un tratamiento primario sistémico pueden alcanzar una "normalización ganglionar", recuperando una estructura normal.

Una correcta valoración de tumor residual tras el tratamiento oncológico tiene especial importancia, ya que condiciona la planificación quirúrgica. Asimismo, a nivel pronóstico la respuesta completa es importante, ya que ha demostrado asociar buenas tasas de supervivencia a largo plazo.

Morfológicamente, la respuesta se clasifica en tres grupos:

1. Tipo reducción concéntrica: la disminución del tamaño tumoral es circunferencial. El tumor disminuye de la periferia hacia dentro.
2. Tipo fragmentada: la tumoración presenta una fragmentación o segmentación interna, sin variación del tamaño tumoral.
3. Tipo mixto: se observan ambos patrones de respuesta.

Los tumores de estirpe ductal presentan de forma más frecuente una reducción de tipo concéntrica y los tumores de estirpe lobulillar presentan de forma más frecuente una respuesta de tipo fragmentada.

La secuencia de difusión (DWI, *Diffusion Weighted Imaging*) permite obtener información acerca de los cambios producidos en la histología de la lesión (densidad celular, necrosis y mitosis) (32). La difusión por RM se basa en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. A través del coeficiente de difusión aparente (CDA) cuantificaremos el grado de restricción de la difusión. Variaciones en este CDA ayudan a evaluar la respuesta al tratamiento por su efecto citolítico sobre las células tumorales. En los casos de buena respuesta se observa un aumento del CDA. Diferentes estudios demuestran que los cambios funcionales preceden a los morfológicos y apuntan al aumento de CDA y a los cambios en las curvas dinámicas tras los primeros ciclos como factor pronóstico, que se asocian con respuestas completas patológicas (33).

La capacidad de la RM para detectar respuesta y enfermedad residual después de un tratamiento primario sistémico depende de diferentes variables, incluyendo la heterogeneidad de los subtipos de cáncer y del efecto antiangiogénico de algunos quimioterápicos (34,35).

La monitorización de respuesta completa por imagen puede evaluarse mediante RM. Es más precisa para los subtipos triple negativos y HER2+ que para los subtipos luminal (36). No obstante, algunas publicaciones apuntan a que la precisión de la resonancia magnética en la evaluación de respuesta completa con base en los subtipos moleculares no es tan consistente como apuntan los estudios individuales (37).

MAMOGRAFÍA CON CONTRASTE (CESM)

Al igual que en la estadificación, en los últimos años la mamografía con contraste apunta como técnica emergente alternativa a la RM para la evaluación de la respuesta a un tratamiento sistémico primario.

Esta técnica aporta información morfológica, entre la que se incluye información acerca de las microcalcificaciones, a diferencia de la RM, e información funcional gracias a la administración de contraste yodado (38,39).

En un metaanálisis publicado acerca de la detección de enfermedad residual después de un tratamiento quimioterápico se refiere una sensibilidad para CESM del 80,7 % (IC 95 %, 65,5-90,2 %) y una especificidad del 94 % (IC 95 %, 78,3-98,6 %) (40).

La evaluación de presencia o no de microcalcificaciones residuales tras un tratamiento quimioterápico continúa siendo un tema que genera preocupación, ya que en ocasiones podría corresponder a un componente necrótico postratamiento calcificado y en otras, a un verdadero tumor residual. La mamografía convencional no ha demostrado hasta el momento un papel eficaz en este sentido (41,42).

Algunos trabajos apuntan hacia el uso combinado de la RM y de la mamografía convencional como elemento de mejora en la evaluación de lesión calcificada residual, superior a la evaluación con RM únicamente (43).

Por tanto, la CESM parece aportar cierto valor en la evaluación de pacientes tratadas con microcalcificaciones residuales, si bien en algunos estudios han identificado un aumento en la tasa de falsos positivos (44).

Por tanto, la CESM se establece como técnica alternativa a la RM en pacientes que no pueden realizar esta prueba, solo escasos de claustrofobia, obesidad y otras incompatibilidades (Fig. 4).

CONCLUSIONES

El tratamiento óptimo del CMLA requiere un abordaje multidisciplinario en el que los métodos de imagen

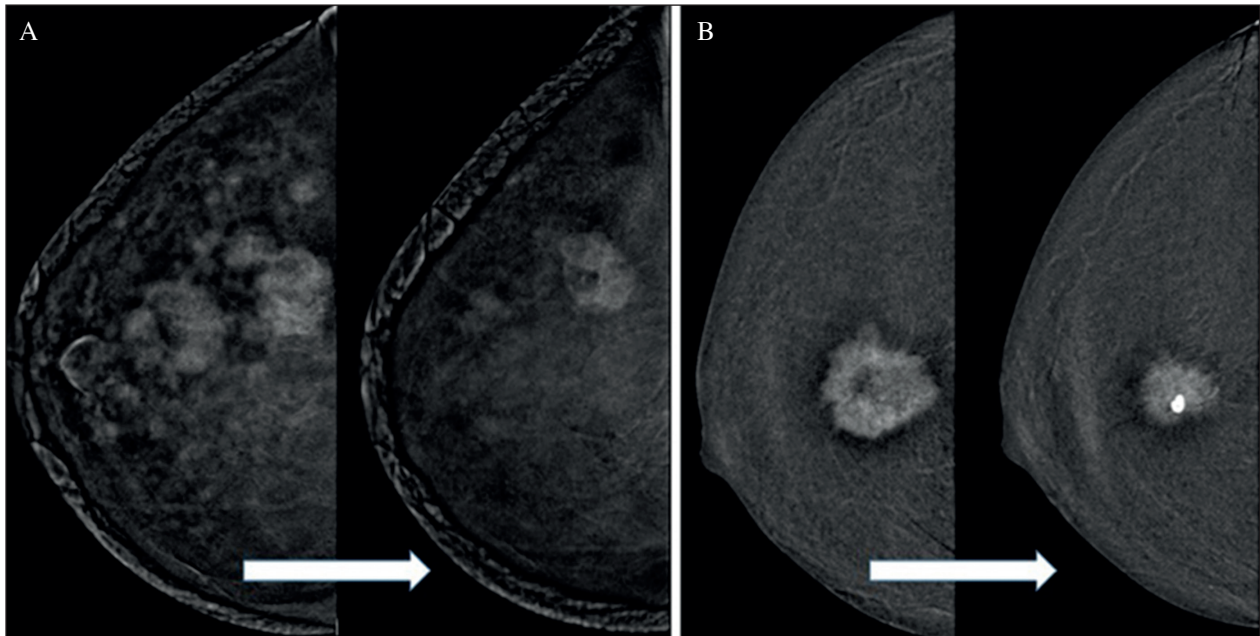


Fig. 4. A. Respuesta de tipo mixto parcial mayor (reducción concéntrica y fragmentada) en un carcinoma multicéntrico evaluado mediante CESH. B. Respuesta concéntrica parcial menor evaluada mediante CESH.

son fundamentales para la elección y la monitorización del tratamiento.

Los métodos de imagen convencionales (mamografía y ecografía) continúan estando vigentes y tienen un papel fundamental, como es el caso de la ecografía en la evaluación axilar, en la que es la técnica protagonista.

En este tipo de cánceres avanzados es necesario considerar pruebas de extensión para descartar enfermedad metastásica. Es aconsejable la realización de estudios de medicina nuclear (PET-TC) siempre que estén disponibles.

La RM de mama es la prueba fundamental en la estadificación y en la monitorización de respuesta. La mamografía con contraste emerge hoy como técnica alternativa.

CORRESPONDENCIA:

Alejandro Tejerina Bernal
Fundación Tejerina
C/ de José Abascal, 40
28003 Madrid
e-mail: alejandro.tejerina@cpmama.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
2. Las cifras de Cáncer en España 2022. Sociedad española de oncología médica (SEOM).
3. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast* 2022;62 (Suppl.1):S58-S62. DOI: 10.1016/j.breast.2021.12.011
4. Dhanushkodi M, Sridevi V, Shanta V, et al. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients From Cancer Institute, Chennai. *JCO Global Oncology* 2021;7(7):767-81. DOI: 10.1200/GO.21.00001
5. Heil J, Kuerer HM, Pfob A, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol* 2020;31(1):61-71. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.012
6. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-94.
7. Rueth NM, Lin HY, Bedrosian I, et al. Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2018-24.
8. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-9.
9. Menta A, Fouad TM, Lucci A, et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am* 2018;98(4):787-800. DOI: 10.1016/j.suc.2018.03.009
10. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7):1783-85.
11. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22(3):515-23.
12. Wu SG, Zhang WW, Wang J, et al. Inflammatory breast cancer outcomes by breast cancer subtype: A population-based study. *Future Oncol* 2019;15(5):507-16.
13. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72(1):53e60.

14. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16(2):263e6.
15. Ali B, Mubarak F, Zahid N, et al. Clinicopathologic features predictive of distant metastasis in patients diagnosed with invasive breast cancer. *JCO Glob Oncol* 2020;6:1346e51.
16. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, et al. 18FFDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med* 2013;54(1):5e11.
17. Song SE, Seo BK, Cho KR, et al. Preoperative tumor size measurement in breast cancer patients: which threshold is appropriate on computer-aided detection for breast MRI? *Cancer Imaging* 2020;20(1):32. DOI: 10.1186/s40644-020-00307-0
18. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(10):918-26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
19. Marino MA, Avendano D, Zapata P, et al. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist* 2020;25(2):e231-42. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0427
20. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(3):646-52. DOI: 10.2214/AJR.07.2460
21. Heywang SH, Fenzl G, Hahn D, et al. MR imaging of the breast: Comparison with mammography and ultrasound. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:615-20.
22. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* 2019;292(3):520-36. DOI: 10.1148/radiol.2019182947
23. Houssami N, Hayes DF. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? *CA Cancer J Clin* 2009;59(5):290-302. DOI: 10.3322/caac.20028
24. Marino MA, Avendano D, Zapata P, et al. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist* 2020;25(2):e231-42. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0427
25. Kuhl C, Kuhn W, Braun M, et al. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? *Breast* 2007;16(Suppl.2):S34-44. DOI: 10.1016/j.breast.2007.07.014
26. Polat DS, Evans WP, Dogan BE. Contrast-Enhanced Digital Mammography: Technique, Clinical Applications, and Pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(5):1267-78. DOI: 10.2214/AJR.19.22412
27. Liberman L. Breast MR imaging in assessing extent of disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006;14(3):339-49. DOI: 10.1016/j.mric.2006.07.007
28. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology* 2021;299(1):36-48. DOI: 10.1148/radiol.2021201948
29. Lobbes MBI, Heuts EM, Moosdorff M, et al. Contrast enhanced mammography (CEM) versus magnetic resonance imaging (MRI) for staging of breast cancer: The pro CEM perspective. *Eur J Radiol* 2021;142:109883. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109883
30. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, et al. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72(2):145-52. DOI: 10.1023/a:1014856713942
31. Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging* 2013;4(2):163-75.
32. Iima M, Honda M, Sigmund EE, et al. Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging* 2020;52(1):70-90. DOI: 10.1002/jmri.26908
33. Santamaría G, Bargalló X, Fernández PL, et al. Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer: Association of Contrast-enhanced MR Imaging Findings, Diffusion-weighted Imaging Findings, and Tumor Subtype with Tumor Response. *Radiology* 2017;283(3):663-72. DOI: 10.1148/radiol.2016160176
34. Choi WJ, Kim HH, Cha JH, et al. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Factors of radiologic-pathologic discordance. *Eur J Radiol* 2019;118:114-21.
35. Ko ES, Han BK, Kim RB, et al. Analysis of factors that influence the accuracy of magnetic resonance imaging for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Annu Surg Oncol* 2013;20:2562-8.
36. McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol* 2011;18(11):3149-54. DOI: 10.1245/s10434-011-1912-z
37. Yu N, Leung VWY, Meterissian S. MRI Performance in Detecting pCR After Neoadjuvant Chemotherapy by Molecular Subtype of Breast Cancer. *World J Surg* 2019;43(9):2254-61. DOI: 10.1007/s00268-019-05032-9
38. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol* 2014;24:256-64.
39. Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, et al. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol* 2015;25:2813-20.
40. Iotti V, Giorgi Rossi P. Contrast-enhanced mammography in Neoadjuvant therapy response monitoring. In: *Contrast-Enhanced Mammography*. In: Lobbes MBI, Jochelson MS (editors). Springer: Cham (Switzerland); 2019. p. 133-60.
41. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, et al. Do calcifications seen on mammography after Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer always need to be excised? *Annu Surg Oncol* 2017;24:1492-8.
42. Fushimi A, Kudo R, Takeyama H. Do decreased breast microcalcifications after Neoadjuvant chemotherapy predict pathologic complete response? *Clin Breast Cancer* 2020;20:e82-8.
43. Jochelson MS, Lampen-Sachar K, Gibbons G, et al. Do MRI and mammography reliably identify candidates for breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? *Annu Surg Oncol* 2015;22:1490-5.
44. Iotti V, Ragazzi M, Besutti G, et al. Accuracy and Reproducibility of Contrast-Enhanced Mammography in the Assessment of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients with Calcifications in the Tumor Bed. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(3):435. DOI: 10.3390/diagnostics11030435

Cirugía de cáncer localmente avanzado de mama

OCTAVI CÓRDOBA¹⁻³, LAIA VILA-HOMS¹, LOURDES CARRILLO-GUIVERNAU¹

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. ²Departamento de Medicina. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. ³Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IdISBa). Palma de Mallorca

RESUMEN

Los cánceres de mama localmente avanzados (CMLA) se definen como tumores de mama voluminosos o que afectan estructuras vecinas o adenopatías extensas en pacientes en las que se ha descartado metástasis de cáncer de mama. La incidencia de CMLA ha disminuido con el tiempo, probablemente debido a los programas de detección de cáncer de mama y al conocimiento de la población general sobre la importancia de la consulta precoz ante cambios en la mama. La quimioterapia es el enfoque convencional para pacientes con CMLA. La terapia endocrina neoadyuvante es una opción en los tumores con receptores hormonales positivos, especialmente en mujeres de edad avanzada. La radioterapia neoadyuvante puede ser una opción terapéutica de rescate para pacientes que no son candidatas a recibir tratamiento sistémico. Antes del tratamiento primario se necesita una estadificación exhaustiva. La estadificación local debe incluir exploración física, mamografía, ecografía axilar y, en casos seleccionados, resonancia magnética nuclear (RMN). Las metástasis a distancia pueden detectarse mediante FDG-PET/TC o TC convencional más gammagrafía ósea si no se dispone de FDG-PET/TC. El marcaje de los tumores de mama y ganglios positivos permite un correcto abordaje quirúrgico posttratamiento neoadyuvante (TNA). La RMN es la herramienta más útil para valorar la respuesta del cáncer a la terapia neoadyuvante. En casos de buena respuesta a esta, permite reducir la agresividad quirúrgica. Los pacientes seleccionados que no pueden ser tratados con TNA pueden beneficiarse de resecciones extensas con tejido autólogo o reconstrucciones complejas de la pared torácica. Los ensayos clínicos multicéntricos prospectivos son la mejor opción para los pacientes con LABC. Todos los pacientes con LABC deben ser tratados por equipos multidisciplinares.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama localmente avanzado. Tratamiento neoadyuvante. Quimioterapia. Cirugía.

ABSTRACT

Locally advanced breast cancer (LABC) is defined as either large, bulky primary tumors or extensive adenopathy without breast cancer metastases. LABC incidence has declined over the time provably because breast cancer screening programs and general population knowledge about importance of early consultation. Chemotherapy is the conventional approach to patients with LABC. Neoadjuvant endocrine therapy is an option in endocrine responsive tumors. Neoadjuvant radiotherapy may be a salvage treatment for patients who can afford systemic treatment. Before primary treatment a comprehensive staging is needed. Local staging must include physical examination, mammography, axilla ultrasound and in selected cases magnetic resonance imaging (MRI). Distant metastases can be screened by FDG-PET/CT or conventional CT and bone scan if FDG-PET/CT is not available. Marking of breast tumors and positive lymph nodes allows a correct pos neoadjuvant treatment (NAT) surgical approach. MRI is the most valuable tool for staging breast cancer after primary treatment. Surgical downstaging is possible in selected cases with good response to NAT. Selected patients who cannot be treated with NAT may be benefited of extensive resections with autologous tissue or complex chest wall reconstructions. Prospective multicentric trials are the best option for patients with LABC. All patients with LABC must be treated by multidisciplinary teams.

KEYWORDS: *Locally advanced breast cancer. Neoadjuvant treatment. Chemotherapy. Surgery.*

INTRODUCCIÓN

El término *cáncer de mama localmente avanzado* (CMLA) ha sufrido cambios con la evolución de la terapia sistémica y las técnicas quirúrgicas (1). Actualmente se entiende por CMLA aquel que ha tenido una progresión locorregional sin presentar metástasis a distancia (Tabla I) (2). El cáncer de mama inflamatorio es una entidad con un comportamiento diferenciado, con especial mal pronóstico (3) y, por consiguiente, se trata en un apartado propio en la presente monografía.

TABLA I.
ESTADIOS DE CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Estadio	cT	cN	M
IIB	cT3	cN0	0
	cT0	cN2	0
	cT1	cN2	0
IIIA	cT2	cN2	0
	cT3	cN1	0
	cT3	cN2	0
IIIB	cT4	Cualquier cN	0
	Cualquier cT	cN3	0

La terapia sistémica neoadyuvante es habitualmente en el tratamiento inicial del CMLA. La radioterapia neoadyuvante es una opción en pacientes con CMLA y comorbilidades para la terapia sistémica (4). El mejor escenario para la paciente con CMLA es el tratamiento dentro de un ensayo clínico multicéntrico.

El objetivo principal del tratamiento neoadyuvante (TNA) fue convertir en operables los estadios irresecables. La obtención de excelentes respuestas locales con su implementación ha brindado nuevos beneficios al TNA (5-8). Actualmente permite realizar tratamientos quirúrgicos menos agresivos, lo que hace posible el abordaje conservador en tumores que inicialmente no lo permitían, así como estadificar la axila mediante la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en pacientes con ganglios positivos en el momento del diagnóstico (8,9). Además, informa sobre la sensibilidad del tumor al tratamiento sistémico, identificando las pacientes que se beneficiarán de tratamiento adyuvante en caso de enfermedad residual (9). Finalmente, el TNA es un escenario que permite valorar precozmente nuevos fármacos o combinaciones terapéuticas.

La incidencia de CMLA ha disminuido a lo largo de los años en los países de nuestro entorno, especialmente cuando se han analizado periodos de tiempo largos (10,11). Según datos publicados en el registro

de cáncer de Granada, desde el año 2000 se ha observado en España una leve disminución del estadio III al diagnóstico (12). Cabe puntualizar que durante las primeras olas de la COVID-19 se describió un aumento de incidencia de los estadios más avanzados (13).

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA Y MARCAJE

La adecuada planificación de la cirugía posneoadyuvancia se inicia con una adecuada estadificación y marcaje previo al TNA. Para ello se incluirá necesariamente la exploración física, la mamografía y la ecografía axilar. El uso de tomosíntesis digital puede mejorar la caracterización y la valoración de las lesiones respecto a la mamografía convencional (14). La resonancia magnética nuclear (RMN) puede permitir una mejor evaluación de la extensión y descartar multicentricidad, multifocalidad (15) y la afectación contralateral. Estos hallazgos de la RMN pre-TNA pueden llevar a cambios en la planificación quirúrgica a una cuarta parte de las pacientes (16). La RM, además, aporta información morfológica y funcional del tumor, con lo que permite determinar el grado de respuesta y la existencia de la enfermedad residual tras el TNA (17). Así, en la valoración de la respuesta tras el TNA podemos encontrar dos patrones de respuesta morfológica: respuesta concéntrica (existe una disminución del diámetro del tumor) y una respuesta fragmentada (respuesta parcheada con áreas de tejido no patológico y otras con áreas de tejido patológico, por lo que no disminuye el diámetro global del tumor).

Pese a estas ventajas no todas las pacientes se benefician del estudio con RMN y en ocasiones puede comportar un retraso en el inicio del TNA. Existen unos escenarios en los que EUSOMA recomienda la estadificación con RMN antes del TNA (que se exponen en la tabla II). Es importante destacar que EUSOMA recomienda la realización de la RMN siempre y cuando no provoque un retraso de más de un mes en el inicio del tratamiento (18).

Antes de iniciar el tratamiento sistémico será necesario hacer biopsia de los hallazgos que puedan comportar

TABLA II.
RECOMENDACIONES DE LA EUSOMA
DE ESTADIFICACIÓN LOCAL CON RESONANCIA
MAGNÉTICA (18)

Diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante
Pacientes de alto riesgo de cáncer de mama
Pacientes de menos de 60 años con discrepancia de tamaño de más de 1 cm entre mamografía y ecografía
Pacientes elegibles a irradiación parcial de la mama en función del examen físico, de la mamografía y de la ecografía

cambios de la terapéutica. De esta manera, se realizará biopsia cutánea en caso de sospecha de infiltración por continuidad o nódulos satélites cutáneos, biopsia de los hallazgos de la mamografía o la RMN con clasificación BIRADS 3 o superior. Finalmente, deberá realizarse una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de confirmación en caso de sospecha de afectación ganglionar.

Las pacientes con enfermedad local avanzada con frecuencia presentan metástasis, por lo que estará indicado realizar estudio de extensión a distancia, preferiblemente con PET-TC (19,20). En caso de no disponibilidad, el estudio de extensión puede realizarse con gammagrafía ósea más TC abdominotorácico.

El análisis de células tumorales circulantes puede ser un buen predictor de respuesta a la TNA en pacientes con CMLA (21), sin embargo, son necesarios más estudios antes de su implementación en la práctica diaria.

El marcaje de las lesiones cutáneas, de mama y de axila permite al cirujano localizar el área afectada inicialmente en caso de buena respuesta al TNA. Debe marcarse el tumor principal y los posibles focos adicionales más alejados que hayan sido biopsiados para una correcta planificación quirúrgica ulterior.

En la axila, el marcaje del ganglio permite la disección axilar dirigida (*targeted axillary dissection*, TAD en inglés), que consiste en la exéresis del ganglio previamente demostrado por PAAF como positivo y marcado conjuntamente con la BSGC (22,23). Existen diferentes técnicas de marcaje que permiten guiarse por clips visibles por ecografía (24), por semillas radioactivas (25), magnéticas (26), electrónicas (27) o marcaje con carbón (28,29).

En caso de lesiones cutáneas el marcaje con tatuado de piel permite conocer el área de piel afectada inicialmente con el objetivo de diseñar la resección pos-TNA (30).

Finalmente, en la mama existen múltiples soluciones para el marcaje. Para ello se ha utilizado el tatuaje cutáneo (31), y al igual que en la axila, clips visibles por ecografía, semillas radioactivas, magnéticas, electrónicas o marcaje por carbón (32). El marcaje del tumor es útil incluso cuando está previsto realizar una mastectomía pos-TNA, ya que permite identificar al patólogo el área inicialmente afectada en caso de buena respuesta. Los clips colocados en el centro de la lesión pueden sufrir migración (33), aunque esta suele ser de poca importancia y no afecta la planificación posterior (34).

Las pruebas de imagen deben repetirse dos semanas después del último ciclo de quimioterapia y unas dos semanas antes de la cirugía (18). Los cambios inducidos por la quimioterapia pueden hacer difícil la interpretación de la respuesta radiológica tras TNA con mamografía y con ecografía (35). En este escenario, la resonancia magnética presenta una mejor valoración del volumen residual tras TNA (36).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO TRAS NEOADYUVANCIA

MASTECTOMÍA

Existen indicaciones consensuadas de mastectomía tras TNA independientemente de la respuesta obtenida (Tabla III).

TABLA III.
INDICACIONES DE MASTECTOMÍA
INDEPENDIEMENTE DE LA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Enfermedad inflamatoria (T4d)
Enfermedad multicéntrica
Preferencia de la paciente
Portadoras de mutación <i>BRCA1/BRCA2</i> que desean cirugía reductora de riesgo

Existen casos descritos de tratamiento conservador tras TNA en pacientes con carcinoma inflamatorio (37), sin embargo, la experiencia es muy limitada y debe desaconsejarse.

El tratamiento conservador es posible en casos de afectación por continuidad de la piel (T4b) cuando hay una buena respuesta tras TNA (38).

Las microcalcificaciones dispersas tras TNA son una indicación controvertida de mastectomía. Las guías actuales refieren que deben extirparse todos los hallazgos sospechosos, ya que no puede descartarse enfermedad residual. La extensión de las microcalcificaciones residuales no es un indicador fiable del grado de respuesta a la neoadyuvancia, por lo que es recomendable su extirpación completa en la cirugía tras TNA. Estudios recientes demuestran que incluso las áreas de carcinoma ductal *in situ* pueden responder en una tercera parte de las pacientes, pese a que las microcalcificaciones persistirán (39). Se han desarrollado estudios para identificar qué pacientes se beneficiarían de un abordaje más conservador combinando mamografía y resonancia magnética (40), pero los resultados no permiten saber qué microcalcificaciones no es necesario resear (41), incluso valorando los patrones de respuesta de los diferentes subtipos tumorales.

Existe poca evidencia relativa a la preservación del complejo areola-pezones en las mastectomías tras TNA. Los datos preliminares indican que sería posible cuando la distancia entre el tumor y el complejo areola-pezones es superior a un centímetro. Las pacientes con buena respuesta al TNA tienen baja incidencia de afectación retroareolar y la incidencia de recidiva local es parecida a pacientes a las que no se efectúa TNA (42,43).

TRATAMIENTO CONSERVADOR

Conseguir un manejo quirúrgico menos agresivo es uno de los objetivos del TNA en pacientes con CMLA.

En este escenario resulta clave el manejo en un equipo multidisciplinar que valore el estadiaje prequirúrgico, los resultados pos-TNA de las pruebas de imagen, el subtipo tumoral y las preferencias de la paciente. Determinados subtipos, como los tumores con sobreexpresión de HER2, pueden tener tasas de respuesta superiores al 66 % a la terapia sistémica dirigida (44-46).

El porcentaje de recidiva local tras tratamiento conservador es un 5,5 % superior al de las pacientes que no han recibido TNA (47). Ello se debe posiblemente a la dificultad en la interpretación de la respuesta y a la localización de la zona afectada.

La valoración de los márgenes sigue los mismos principios que en pacientes que no han recibido TNA (48). Los carcinomas lobulillares infiltrantes no precisan de un margen superior (49), pero es más difícil observar respuesta patológica y los márgenes se afectan con mayor frecuencia (50). El *cavity shaving* (afeitado de cavidad) consiste en la ampliación sistemática de los márgenes tras la tumorectomía. Esta estrategia permite una disminución de la tasa de afectación de márgenes quirúrgicos (51) y ha demostrado que reduce la necesidad de reintervenciones (52,53). Sin embargo, la información disponible proviene de estudios en el escenario adyuvante y nos falta información de su utilidad tras TNA en CMLA.

EVITAR CIRUGÍA

Diversos grupos han realizado estudios piloto para evaluar la posibilidad de evitar la cirugía tras TNA (54,55), especialmente en los tumores con sobreexpresión de HER2. Sin embargo, los datos todavía no permiten evitar la cirugía tras TNA en CMLA, pese a obtener buenas respuestas clínico-radiológicas (56), salvo en el contexto de un ensayo clínico.

ESTADIAJE AXILAR TRAS NEOADYUVANCIA

La mayoría de las pacientes con CMLA presentan afectación axilar al diagnóstico. Sin embargo, es posible que alguna se presente como cT3 cN0 o cT4 cN0. En estos casos, salvo que se trate de un T4d (carcinoma inflamatorio de mama), es suficiente realizar una BSGC tras TNA. El uso de un doble trazador (99Tc más un colorante) permite mejorar la tasa de identificación y disminuir los falsos negativos (57). Una publicación reciente ha alertado del uso creciente de la estadificación con BSGC en mujeres con carcinoma inflamatorio de mama pese a que no hay evidencia de su seguridad. Todas las guías clínicas recomiendan estadificar siempre con linfadenectomía axilar en los carcinomas inflamatorios independientemente del estadiaje axilar previo, del tipo molecular y de la respuesta al tratamiento (58).

Las pacientes con afectación axilar previa al TNA pueden beneficiarse de una estadificación axilar con BSGC

cuando se observa respuesta radiológica completa axilar en la ecografía pos-TNA. Para ello es necesario aplicar estrategias que disminuyan el porcentaje de falsos negativos de la BSGC tras TNA en axilas previamente positivas:

- Uso de doble trazador (99Tc y colorante). Ha demostrado mejorar la tasa de identificación y disminuir la tasa de falsos negativos (57,59,60).
- Extirpación de más de tres ganglios centinelas. Los tres principales estudios prospectivos sobre ganglio centinela tras TNA en pacientes con axila positiva pre-TNA coinciden en que la tasa de falsos negativos disminuye por debajo del 10 % cuando se identifican más de 2 ganglios (60-62).
- TAD (*targeted axillary dissection*). Como se ha dicho previamente, el marcaje antes de iniciar el TNA permite realizar una exéresis del ganglio marcado junto con la BSGC (24,25).
- Inmunohistoquímica en el análisis patológico del ganglio centinela. Permite identificar células tumorales aisladas (ITC, *isolated tumoral cells*, en inglés) y disminuir la tasa de falsos negativos al 8 % (61). Tras TNA, la presencia de ITC en el ganglio centinela debe considerarse como positiva y debe realizarse linfadenectomía axilar, ya que hasta un 27 % de pacientes presenta más ganglios afectados.
- Valoración de cambios posquimioterapia en el ganglio centinela. En ocasiones, la localización quirúrgica del ganglio marcado no es posible. En estos casos, observar cambios como fibrosis nos confirma que estamos valorando un ganglio que previamente presentaba afectación y que este ha respondido al TNA (63).

En nuestra institución tenemos protocolizado una revisión en comité de tumores de mama de los resultados del ganglio centinela, del ganglio marcado y del procedimiento quirúrgico global, ya que no siempre es posible encontrar el ganglio marcado (por migración o por dificultad) y no siempre se consigue que drenen tres ganglios centinelas. Valoramos los resultados de anatomía patológica que aportan información adicional. Consideramos que el procedimiento quirúrgico es óptimo si se cumple al menos una condición de las expuestas en las tablas IV y V.

TABLA IV.
CRITERIOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES PARA EL PROCEDIMIENTO DE ESTADIFICACIÓN AXILAR ÓPTIMO (ESTUDIO NITONO). ES SUFICIENTE CON CUMPLIR UN CRITERIO (64)

Se ha extirpado el ganglio marcado pre-TNA además del ganglio centinela (puede ser el mismo)

Se han extirpado tres ganglios centinelas (independientemente de que no se halla extirpado el marcado pre-TNA)

Observamos cambios postratamiento en al menos un ganglio reseado

TABLA V.
INDICACIONES DE LINFADENECTOMÍA AXILAR
TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Carcinoma inflamatorio
Ausencia de respuesta radiológica axilar al TNA
Presencia de cualquier nivel de enfermedad residual en un ganglio (ITC, micrometástasis o macrometástasis)
Procedimiento quirúrgico de estadificación axilar no óptimo

CIRUGÍA EN EL LÍMITE DE LA RESECABILIDAD

Como ya se ha comentado, el abordaje inicial del CMLA es el TNA con el objetivo de hacer posible un tratamiento quirúrgico menos agresivo. En algunos casos deben efectuarse cirugías en el límite de la resecabilidad. Esta situación puede darse por contraindicación al TNA o por respuesta insuficiente a este.

Todas las estructuras que pueden verse afectadas por el CMLA pueden ser técnicamente resecables. En caso de afectación cutánea extensa pueden researse amplias áreas del tórax recubriéndolas posteriormente con colgajos dermocutáneos o incluso con epiplón con injerto cutáneo y técnicas de cierre por vacío (65). La resección del músculo pectoral no reviste mayor complejidad. En caso de afectación de la pared costal pueden researse costillas, y en caso de resecciones múltiples, sustituirlas por prótesis de diversos materiales (66). Se ha descrito incluso la amputación de la extremidad superior por afectación ganglionar masiva (67).

Que pueda researse no significa que la paciente se beneficie de estas intervenciones. Por ello, antes de realizarlas debemos descartar minuciosamente la existencia de metástasis, valorar la condición clínica de la paciente y agotar todas las posibilidades de control neoadyuvante. Al valorar el tratamiento quirúrgico deberá definirse bien el objetivo terapéutico, que a su vez puede ser el control local o el control de síntomas. El equipo quirúrgico deberá tener experiencia y capacitación, no solo en el abordaje previsto inicialmente, sino también en las posibles complicaciones. Habitualmente implicará a diferentes especialistas, con la creación de un equipo quirúrgico multidisciplinar. Una vez valorado el caso en el comité multidisciplinar, se le comunicará a la paciente el supuesto beneficio, las secuelas esperables, las complicaciones previstas y las alternativas terapéuticas para que esta pueda decidir de forma libre y meditada.

No se considerarán resecables lesiones que no puedan extirparse por completo, a pesar de una gran amputación, ni lesiones que afecten una superficie cutánea imposible de recubrir incluso con técnicas combinadas

(68). Supondrán una contraindicación relativa aquellos tumores que tengan un comportamiento intrínseco tan agresivo que hayan continuado progresando rápidamente durante el TNA, ya que en estos casos se espera una gran dificultad en el control local de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado requiere de la colaboración de un equipo quirúrgico multidisciplinar. Debemos animar a estas pacientes a participar en estudios clínicos multicéntricos. El control terapéutico antes de la cirugía, normalmente con quimioterapia, es clave para permitir un abordaje quirúrgico con intención curativa y que implique la mínima morbilidad posible. Las grandes resecciones quirúrgicas deben quedar reservadas para pacientes muy seleccionadas en el contexto de equipos quirúrgicos experimentados y multidisciplinarios.

CORRESPONDENCIA:

Octavi Córdoba
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitari Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79
07120 Palma de Mallorca
e-mail: octavi.cordoba@ssib.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-Term Results of Combined-Modality Therapy for Locally Advanced Breast Cancer With Ipsilateral Supraclavicular Metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2001;19(3):628-33.
2. Sabel MS. Locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Sabel MS, editor. *Essentials of Breast Surgery*. Philadelphia: Mosby; 2009. p. 289-96.
3. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22(3):515-23.
4. Lin YH, Chidley P, Admojo L, et al. Pathological Complete Response and Oncological Outcomes in Locally Advanced Breast Cancers Treated with Neoadjuvant Radiotherapy: An Australian Perspective. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2022;114(3):e7. DOI: 10.1016/j.prro.2022.12.004
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2672-85.
6. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European cooperative trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2474-81.
7. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1991;27(12):1668-71.
8. Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Zamora E, et al. Neoadjuvant Model as a Platform for Research in Breast Cancer and Novel Targets under Development in this Field. *Breast Care* 2018;13(4):251-62.

9. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-28.
10. Ilic L, Haidinger G, Simon J, et al. Trends in female breast cancer incidence, mortality, and survival in Austria, with focus on age, stage, and birth cohorts (1983-2017). *Sci Rep* 2022;12(7048). DOI: 10.1038/s41598-022-10560-x
11. Van der Meer DJ, Kramer I, van Maaren MC, et al. Comprehensive trends in incidence, treatment, survival and mortality of first primary invasive breast cancer stratified by age, stage and receptor subtype in the Netherlands between 1989 and 2017. *Int J Cancer* 2021;148(9):2289-303.
12. Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 2018;18(1):781.
13. Mentrasti G, Cantini L, Vici P, et al. Rising incidence of late stage breast cancer after COVID-19 outbreak. Real-world data from the Italian COVID-DELAY study. *The Breast* 2022;65:164-71. DOI: 10.1016/j.breast.2022.08.007
14. Kim WH, Chang JM, Moon H-G, et al. Comparison of the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and magnetic resonance imaging added to digital mammography in women with known breast cancers. *Eur Radiol* 2016;26(6):1556-64.
15. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3248-58.
16. Van Loevezijn A, Winter - Warnars GHAO, van der Noordaa MEM, et al. Clinical impact of MRI-detected additional lesions in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy at the Netherlands cancer institute. *European J Surg Oncol* 2020;46(2):e23-4.
17. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(5):321-33.
18. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296-316.
19. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, et al. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: Comparison to conventional staging. *J Nucl Med* 2013;54(1):5-11.
20. Ng SP, David S, Alamgeer M, et al. Impact of pretreatment combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging on radiation therapy treatment decisions in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(1):111-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.012
21. García-Sáenz JÁ, Martín M, Maestro ML, et al. Circulating tumour cells in locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11(8):544-7.
22. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, et al. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers* 2021;13(7):1539.
23. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2022;276(5):E553-62.
24. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol* 2018;25(3):784-91. DOI: 10.1245/s10434-017-6270-z
25. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016;34(10).
26. Martínez M, Jiménez S, Guzmán F, et al. Evaluation of Axillary Lymph Node Marking with Magseed® before and after Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer Patients: MAGNET Study. *Breast Journal* 2022;6111907. DOI: 10.1155/2022/6111907
27. Weinfurter RJ, Leon A, Calvert A, et al. Ultrasound-guided radar reflector localization of axillary lymph nodes facilitates targeted axillary dissection. *Clin Imaging* 2022;90:19-25. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.07.007
28. Patel R, MacKerricher W, Tsai J, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol* 2019;26(8):2452-8.
29. De Boniface J, Frisell J, Kühn T, et al. False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2022;193:589-95. DOI: 10.1007/s10549-022-06588-2
30. Lannin DR, Grube B, Shon D, et al. Presentation Breast tattoos for planning surgery following neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2007;194(4):518-20. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.009
31. Espinosa-Bravo M, Sao Avilés A, Esgueva A, et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(12):1038-43.
32. Volders JH, Negeborn VL, Spronk PE, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy-a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1).
33. Sakamoto N, Fukuma E, Tsunoda Y, et al. Evaluation of the dislocation and long-term sonographic detectability of a hydrogel-based breast biopsy site marker. *Breast Cancer* 2018;25:575-82. DOI: 10.1007/s12282-018-0854-8
34. Schulz-Wendtland R, Dankerl P, Bani MR, et al. Evaluation of a Marker Clip System in Sonographically Guided Core Needle Biopsy for Breast Cancer Localization Before and After Neoadjuvant Chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017;77(2):169-75.
35. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2006;243(2):257-64.
36. Jochelson MS, Lampen-Sachar K, Gibbons G, et al. Do MRI and mammography reliably identify candidates for breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1490-5.
37. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *European J Surg Oncol* 2011;37(10):856-63. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.07.003
38. Debled M, Macgrogan G, Breton-Callu C, et al. Surgery following neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive locally advanced breast cancer. Time to reconsider the standard attitude. *Eur J Cancer* 2015;51(6):697-704.
39. Goldberg H, Zandbank J, Kent V, et al. Chemotherapy may eradicate ductal carcinoma in situ (DCIS) but not the associated microcalcifications. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(8):1415-20. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.011
40. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, et al. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? *Ann Surg Oncol* 2017;24(6):1492-8.
41. Kim Y-S, Chang JM, Moon H-G, et al. Residual Mammographic Microcalcifications and Enhancing Lesions on MRI After Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Correlation with Histopathologic Residual Tumor Size. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1135-42.

42. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast* 2015;24(5):661-6. DOI: 10.1016/j.breast.2015.08.001
43. Agresti R, Sandri M, Gennaro M, et al. Evaluation of Local Oncologic Safety in Nipple-Areola Complex-sparing Mastectomy After Primary Chemotherapy: A Propensity Score-matched Study. *Clin Breast Cancer* 2017;17(3):219-31. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.08.010
44. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633-40.
45. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32.
46. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19(1):27-39.
48. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)* 2017;12(2):102-7.
49. Wagner J, Boughey JC, Garrett B, et al. Margin assessment after neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular cancer. *Am J Surg* 2009;198(3):387-91.
50. Volders JH, Haloua MH, Krekel NMA, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery-Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(7):986-93. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.252
51. Pata G, Bartoli M, Bianchi A, et al. Additional Cavity Shaving at the Time of Breast-Conserving Surgery Enhances Accuracy of Margin Status Examination. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2802-8.
52. Wang K, Ren Y, He J. Cavity shaving plus lumpectomy versus lumpectomy alone for patients with breast cancer undergoing breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(1):1-14.
53. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):503-10.
54. Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur J Surg Oncol* 2013;39(9):924-30. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.005
55. Van la Parra RFD, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):28.
56. Di Cosimo S, Campbell C, Azim HA, et al. The use of breast imaging for predicting response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab and their combination in HER2-positive breast cancer: Results from Neo-ALTTO. *Eur J Cancer* 2018;89:42-8.
57. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015;261(3):547-52.
58. Sosa A, Lei X, Woodward WA, et al. Trends in Sentinel Lymph Node Biopsies in Patients with Inflammatory Breast Cancer in the US. *JAMA New Open* 2022;5(2).
59. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, 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(4):558-66.
60. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-18. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9
61. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258-64. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7827
62. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer. *JAMA* 2013;310(14):1455. DOI: 10.1001/jama.2013.278932
63. Barrio AV, Mamtani A, Edelweiss M, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3475-80.
64. Cordoba O, Carrillo-Guivernau L, Reyero-Fernández C. Surgical Management of Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy. *Breast Care* 2018;13(4):238-43.
65. Aukema TS, Russell NS, Wesseling J, et al. Extensive soft tissue resection with autologous tissue closure for locally recurrent breast cancer: Lasting local control and acceptable morbidity. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):469-74.
66. Gonfiotti A, Salvicchi A, Voltolini L. Chest-Wall Tumors and Surgical Techniques: State-of-the-Art and Our Institutional Experience. *J Clin Med* 2022;11(19).
67. Tsai CH, Tzeng HE, Juang WK, et al. Curative use of forequarter amputation for recurrent breast cancer over an axillary area: A case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2014;12(1):1-6.
68. Da Costa Vieira RA, Andrade WP, Vieira SC, et al. Surgical management of locally advanced breast cancer: Recommendations of the Brazilian Society of Surgical Oncology. *J Surg Oncol* 2022;126(1):57-67.

Carcinoma localmente avanzado. Hormonoterapia neoadyuvante en cáncer de mama con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo

ISABEL BLANCAS¹⁻³, FERNANDO RODRÍGUEZ-SERRANO^{2,4}

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada. ³Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada. ⁴Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER). Universidad de Granada. Granada

RESUMEN

El tratamiento neoadyuvante, entendido como aquel que se administra antes de la cirugía con intención curativa, es una opción que empezó a desarrollarse en el cáncer de mama para aquellas situaciones en las que no era factible una cirugía de entrada debido a la extensión local de la enfermedad. Dados los resultados favorables en cuanto a un aumento de posibilidades quirúrgicas en tumores que anteriormente no las presentaban, se propuso su uso para el tratamiento de tumores que de entrada no permitían una cirugía conservadora, pero que, después de la neoadyuvancia, podrían ser aptos para someterse a una. En este sentido, se obtuvieron resultados favorables en cuanto a la obtención de una mayor proporción de tumores que eran subsidiarios de poder ser resecados con cirugía conservadora. Lógicamente, estos datos debían estar refrendados por unos resultados a largo plazo que reflejasen igualdad en los tiempos de supervivencia entre las pacientes que recibían el tratamiento en neoadyuvancia o adyuvancia. Los estudios que tenemos a este respecto se basaban en el uso de la quimioterapia. Además, el uso del tratamiento neoadyuvante nos permite testar la sensibilidad del tumor al tratamiento y valorar su grado de respuesta mediante el estudio de la pieza quirúrgica, aspecto que constituye un elemento con valor pronóstico.

En este escenario cabe destacar que la mayoría de los cánceres de mama expresan positividad para los receptores hormonales, por lo que la hormonoterapia neoadyuvante se ofrece como una opción de abordaje inicial de la enfermedad con un perfil de toxicidad previsiblemente menor que la quimioterapia. En el presente artículo revisamos la situación actual de la hormonoterapia neoadyuvante para las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, concomitante con el receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo.

PALABRAS CLAVE: Neoadyuvancia. Hormonoterapia. Cáncer de mama.

ABSTRACT

Neoadjuvant treatment, understood as that which is administered before surgery with curative intent, is an option that began to be developed in breast cancer for those situations in which initial surgery was not feasible due to the local extension of the disease. Given the favourable results in terms of an increase in surgical possibilities in tumors that previously did not present them, its use was proposed for the treatment of tumors that did not allow conservative surgery at the outset but that, after neoadjuvant surgery, could be susceptible to it. In this sense, favourable results were obtained in terms of obtaining a greater proportion of tumors that could be resected with conservative surgery. Logically, these data had to be backed up by long-term results that reflect equality in survival times between patients who received neoadjuvant or adjuvant treatment. The studies we have in this regard are based on the use of chemotherapy. In addition, the use of neoadjuvant treatment allows us to test the sensitivity of the tumor to treatment and evaluate the degree of response to it by means of the study of the surgical specimen, an aspect that constitutes an element with prognostic value.

In this scenario, it should be noted that most breast cancers express positivity for hormone receptors, so that neoadjuvant hormonal therapy is offered as an option for an initial approach to the disease with a predictably lower toxicity profile than chemotherapy. In the present article, we review the current status of neoadjuvant hormone therapy for patients with hormone receptor-positive breast cancer concomitant with human epidermal growth receptor 2 (HER-2)-negative breast cancer.

KEYWORDS: Neoadjuvant therapy. Hormonotherapy. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento neoadyuvante comenzó a instaurarse para reducir la enfermedad localmente avanzada y para intentar hacer resecables tumores que no lo eran de inicio. Posteriormente, el objetivo del tratamiento neoadyuvante se amplió para mejorar el resultado quirúrgico, lo que permitió un mayor porcentaje de cirugías conservadoras al disminuir el tamaño tumoral mediante el tratamiento sistémico de la enfermedad. Esto es conveniente para muchas pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, independientemente del subtipo histopatológico y generalmente definidos como tumores de estadio III, así como de estadio IIB con tamaño T3. Para aquellos en estadio II, la cirugía de entrada y el tratamiento neoadyuvante pueden estar indicados y la neoadyuvancia se aplicaría especialmente a los pacientes que deseen una cirugía conservadora que no pueda realizarse de entrada debido a una relación inicial desfavorable entre el tamaño tumoral y el tamaño mamario (1,2). La otra ventaja que nos proporciona el tratamiento neoadyuvante es la posibilidad de evaluar la respuesta tumoral al tratamiento y, como expondremos más adelante, dicha respuesta, evaluada en la pieza quirúrgica, puede proporcionarnos una valoración pronóstica respecto a la probabilidad de recaída.

En primer lugar, para establecer el tratamiento neoadyuvante como una opción óptima se requerían estudios que demostraran que la administración de la misma quimioterapia proporcionada en la neoadyuvancia o en la adyuvancia conducía a resultados similares. Esto se demostró a través de diferentes estudios (3-5).

Respecto a la respuesta al tratamiento, se observó que los tumores con receptores hormonales (RH) positivos y con el receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo tienen menos probabilidades de responder a la quimioterapia neoadyuvante que otros subtipos biológicos (6-11). Se ha demostrado además que es menos probable lograr una respuesta patológica completa (pRC) con quimioterapia neoadyuvante en las histologías menos proliferativas, lo que se correspondería con los cánceres luminales A (11,12), lo que es lógico teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la quimioterapia. La evidencia más clara a este respecto la tenemos en un metaanálisis de 12 ensayos en los que se inscribieron a casi 12 000 pacientes con cáncer de mama en etapa temprana o localmente avanzado, 2616 de los cuales tenían enfermedad neoplásica con RH positivos y HER2 negativo, 1015 de los cuales tenían enfermedad con RH positivos y HER2 positivo, entre los cuales 701 también fueron tratados con trastuzumab (11). Entre los pacientes de todos los subtipos biológicos, la frecuencia de pRC fue del 22 %, con un porcentaje mayor para los fenotipos de mayor grado o más agresivos, como el triple negativo. Los cánceres HER2 positivos mostraron ta-

sas más altas de pRC, del orden del 30 al 50 %. Entre los pacientes con enfermedad HR positivo y HER2 negativo, la frecuencia de pRC fue mayor para tumores de grado alto en comparación con tumores con grado de bajo a intermedio (16 frente al 8 %).

En cuanto al valor pronóstico de la pRC tras la neoadyuvancia, múltiples metaanálisis han demostrado que es mayor en pacientes con subtipos biológicos agresivos, tales como triple negativos o enfermedad HER2 positiva, y además, que los pacientes con enfermedad RH positivos que logran una pRC también mejoran los resultados de supervivencia en relación con aquellos que no lo hacen (11,13). Sin embargo, una limitación de usar pRC para predecir resultados en pacientes con enfermedad con receptores de estrógenos (RE) positivos es que solo un 20 % de ellos logra una pRC con quimioterapia neoadyuvante. No obstante, muchas más obtienen resultados de supervivencia favorables, posiblemente debido a la utilización de terapia endocrina en el entorno adyuvante (14,15). En el metaanálisis discutido anteriormente, en pacientes con enfermedad RH positivos y HER2 negativo la pRC se asoció positivamente con la supervivencia libre de recaída (HR = 0,49; IC 95 %, 0,33-0,71) y la supervivencia global (SG: HR = 0,43, IC 95 %, 0,23-0,71) (11).

Basándonos en estos resultados de quimioterapia neoadyuvante, aplicar hormonoterapia neoadyuvante en pacientes RH positivos / HER2 negativo sería una opción favorable, sobre todo cuando el perfil de toxicidad de la hormonoterapia es significativamente inferior al de la quimioterapia.

En el presente artículo nos centraremos en el uso de la hormonoterapia neoadyuvante (HTN) para el tratamiento del cáncer de mama con RH positivos y HER2 negativo. En este escenario debemos tener en cuenta los aspectos que se tratan a continuación.

ESTADO HORMONAL DE LA PACIENTE

MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Los datos sobre HTN en mujeres premenopáusicas están limitados a estudios de fase II (16,17) y sugieren peores tasas de respuesta en relación con la quimioterapia (17). Así, en un análisis de subgrupos realizado por el Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (GEICAM) que incluyó a 51 pacientes premenopáusicas se demostró una tasa de respuesta del 75 % entre las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante frente a un 44 % que alcanzaron las que recibieron HTN (17). El régimen de quimioterapia utilizado en este estudio fue de cuatro ciclos de epirubicina y ciclofosfamida (EC) cada tres semanas seguidos de cuatro ciclos de docetaxel cada tres semanas, mientras que la terapia endocrina consistió en exemestano junto a goserelina, un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante,

cada cuatro semanas durante 24 semanas. Estos resultados sugieren, por tanto, que la mayoría de las mujeres premenopáusicas deberían recibir quimioterapia en vez de tratamiento hormonal. Si la mujer premenopáusica rechaza el tratamiento o no es buena candidata para la quimioterapia neoadyuvante, sugerimos proceder con el tratamiento quirúrgico, si es factible, en lugar de proceder con la HTN. En el caso de mujeres preocupadas por el alcance del tratamiento quirúrgico definitivo, puede ofrecérseles la HTN, pero debe advertírseles de que los datos en este entorno sugieren unos mejores resultados con la quimioterapia.

MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Mientras que históricamente la HTN se ha reservado para pacientes frágiles que no tolerarían la quimioterapia, en la actualidad está empezándose a considerar como una opción viable para más pacientes. Los datos sugieren que la HTN se asocia en pacientes frágiles a similares respuestas y porcentaje de conservación de la mama que la quimioterapia, además de presentar menor toxicidad, aunque aún no tenemos datos disponibles de supervivencia (17-21).

En un metaanálisis de 20 ensayos clínicos aleatorios prospectivos que incluyeron 3490 pacientes, en los que al menos un brazo incorporó HTN basada en monoterapia neoadyuvante con inhibidores de aromatasas (IA), se observaron similares tasas de respuesta clínica (OR = 1,08, IC 95 %, 0,50-2,35), de cirugía conservadora de mama (CCM) (OR = 0,65, IC 95 %, 0,41-1,03) y de respuesta radiológica (OR 1,38, IC 95 %, 0,92-2,07) en comparación con la quimioterapia neoadyuvante combinada, pero con menor toxicidad (18).

Uno de los estudios incluidos en el metaanálisis que comparó la quimioterapia con terapia endocrina se correspondió con un ensayo de fase II en el que 239 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo en estadios de II a III fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento neoadyuvante con un IA, exemestano o anastrozol durante tres meses o bien a tratamiento con quimioterapia basada en cuatro ciclos de doxorubicina y paclitaxel cada 21 días (19). No encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta global entre exemestano, anastrozol o quimioterapia (67, 62 y 63 %, respectivamente). En comparación con la quimioterapia, el tratamiento con IA neoadyuvante dio como resultado una mediana de tiempo hasta la respuesta clínica similar (57 frente a 51 días) y una tasa similar de pRC (3 frente al 6 %). No obstante, se observó una tendencia más alta de CCM después de HTN (33 %) en comparación con la quimioterapia neoadyuvante (24 %). El seguimiento a más largo plazo, con una mediana de 34 meses, sugiere que no hay diferencia en la tasa de recurrencia local (3,3 y 3,4 % entre los pacientes que recibieron HTN

y quimioterapia, respectivamente). Los eventos adversos comúnmente informados fueron mayores entre los pacientes que recibieron quimioterapia, incluida la neutropenia de grado 2 a 4 (43 %), neuropatía de grado 2 (30 %) y alopecia (79 %), efectos que no se observaron entre las pacientes que reciben terapia endocrina. Las tasas de sofocos, fatiga y sangrado vaginal fueron mayores, como era de esperar, en el grupo de la HTN.

En el ensayo de GEICAM antes citado, que incluyó a 95 pacientes con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo, 54 eran posmenopáusicas (17). A ellas se asignó un tratamiento con cuatro ciclos de EC cada tres semanas seguidos de cuatro ciclos de docetaxel cada tres semanas o 24 semanas de tratamiento con exemestano. En el grupo general, los pacientes asignados a quimioterapia tenían más probabilidades de responder en comparación con los asignados a HTN. Sin embargo, el efecto parecía ser impulsado principalmente por los resultados en el subgrupo de premenopáusicas. Entre posmenopáusicas, la tasa de respuesta para la quimioterapia fue del 57 % frente al 52 % entre los que recibieron terapia hormonal, una diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Hay pocos datos publicados sobre las tasas de control a largo plazo en pacientes tratadas con HTN seguida de cirugía. En este sentido hay una serie de 242 pacientes, con una mediana de edad de 76 años, que fueron tratadas con HTN y CCM después (22). 182 de 242 (78 %) pacientes recibieron radioterapia adyuvante y en ellas la tasa de recurrencia local a los cinco años fue inferior al 2 %.

MARCADORES DE RESPUESTA

Los tumores que tienen más probabilidades de responder a la NHT tienen una fuerte expresión de RH, determinada al menos como ≥ 50 % de tinción para el RE o una puntuación de Allred de 7 u 8 y un índice proliferativo bajo (Ki67 < 20 %). Se ha demostrado que la respuesta a la terapia endocrina se correlaciona con los niveles de expresión de RE, tanto cuantificado histopatológicamente como por la puntuación de Allred. Así, en un ensayo de 324 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HR positivo asignadas aleatoriamente a cuatro meses de tamoxifeno o letrozol la tasa de respuesta en pacientes con Allred de 7 u 8 estaban por encima del 60 % para letrozol y aproximadamente entre el 30 y el 45 % para el tamoxifeno, mientras que la tasa de respuesta para los pacientes con Allred de 0 a 2 fue del 0 % (23).

SITUACIONES ESPECIALES: PACIENTES FRÁGILES

En pacientes que no son aptas para quimioterapia debido a comorbilidades significativas o extensión de la

enfermedad, las opciones incluyen cirugía, si es factible, e HTN con la finalidad de reducir el volumen del tumor antes de la resección bajo anestesia local y facilitar probablemente una cirugía menos extensa. A aquellas pacientes que tengan baja probabilidad de convertirse en candidatas quirúrgicas, independientemente de su respuesta al tratamiento neoadyuvante, puede ofrecérseles la terapia endocrina primaria, y en caso de que resulte una deficiente respuesta a ella, la radioterapia primaria (RT) también puede ser una opción.

ELECCIÓN DE LA TERAPIA ENDOCRINA

La evidencia científica proporcionada por ensayos clínicos y metaanálisis sugiere mejores resultados con IA en mujeres posmenopáusicas que reciben HTN [18,24-30]. Así, en el metaanálisis discutido anteriormente, la monoterapia neoadyuvante con IA se asoció con mayores tasas de respuesta clínica (OR = 1,69, IC 95 %, 1,36-2,10), de respuesta radiológica (OR 1,49, IC 95 %, 1,18-1,89) y de CCM (OR = 1,62, IC 95 %, 1,24-2,12) en comparación con el tamoxifeno (18).

Los diferentes AI son comparablemente efectivos en los ensayos y cada uno de ellos puede usarse en el tratamiento neoadyuvante. En mujeres que no toleran los AI, como es el caso de aquellas con osteoporosis o fracturas asociadas al tratamiento, o bien en el caso de pacientes que prefieren evitar el riesgo de osteoporosis asociada a los AI, el tamoxifeno es una alternativa razonable.

La evidencia sugiere resultados clínicos similares entre los diferentes IA cuando se usan en neoadyuvancia. En el ensayo ACOSOG Z1031, 377 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama de estadios II o III fuertemente positivo para RE se asignaron aleatoriamente para recibir un tratamiento con exemestano, letrozol o anastrozol entre 16 y 18 semanas antes de la cirugía (29). Los tres fármacos proporcionaron una tasa

de respuesta clínica similar (63 %, 75 % y 69 % para exemestano, letrozol y anastrozol, respectivamente), sin que aparecieran diferencias estadísticamente significativas, al igual que en la tasa de CCM.

La tasa de respuesta asociada a otros regímenes se ha analizado en estudios individuales. Un ensayo internacional doble ciego asignó aleatoriamente a 337 mujeres no elegibles para CCM para que fueran tratadas cuatro meses con letrozol (2,5 mg diario) o tamoxifeno (20 mg diarios) seguidos de cirugía (24,25). Comparado con el tamoxifeno, el letrozol mostró tasas más altas de respuesta general (55 frente a 36 %) y de CCM (45 frente a 35 %).

En el ensayo PROACT, 451 mujeres con cáncer de mama RH positivas fueron asignadas al azar para recibir un tratamiento neoadyuvante de tres meses con anastrozol o tamoxifeno (27). Se administró quimioterapia concomitante al 29 y al 32 % de las pacientes, respectivamente. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta general (40 frente al 35 %, respectivamente). En pacientes que no recibieron quimioterapia y que no se consideraron candidatas para CCM al ingreso en el estudio, el tratamiento con anastrozol mejoró las opciones de cirugía en el 43 % de los casos en comparación con el 31 % del grupo tratado con tamoxifeno (27).

El ensayo ALTERNATIVA asignó aleatoriamente a mujeres con cáncer de mama T2-T4, N0-3, M0 y RE-positivo/HER2-negativo en tres grupos que fueron tratados con anastrozol, fulvestrant o una combinación de ambos, como HTN. Cada grupo contaba aproximadamente con 430 pacientes. Los resultados mostraron que ni fulvestrant ni fulvestrant más anastrozol mejoraron la tasa de sensibilidad endocrina en comparación con anastrozol solo, definida usando la respuesta patológica a HTN (22,7, 20,5 y 18,6 %, respectivamente) (31).

En la figura 1 se presenta un algoritmo propuesto para la toma de decisiones considerando las evidencias reportadas en las secciones anteriores.

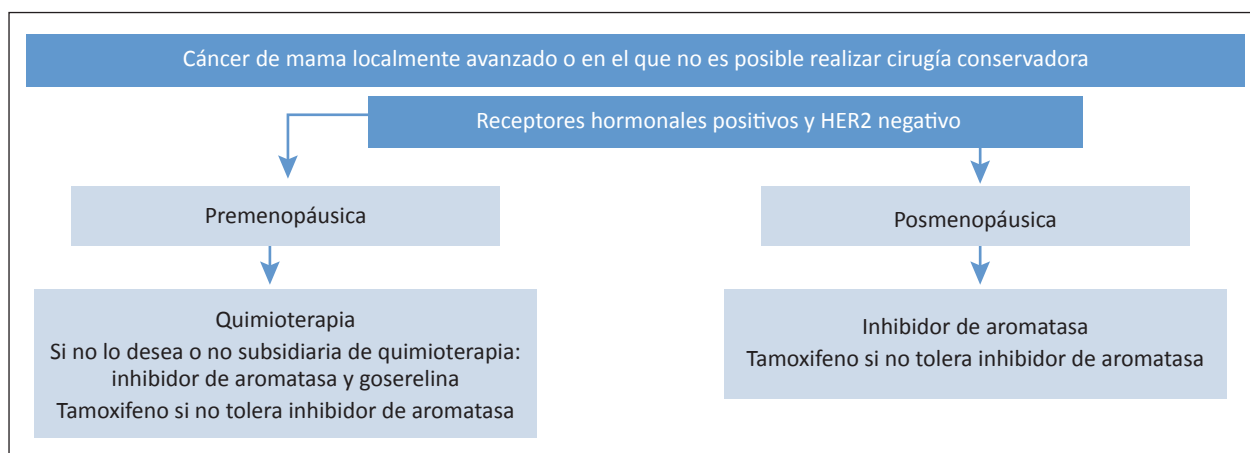


Fig. 1. Algoritmo para la selección del tratamiento en casos de cáncer de mama localmente avanzado o ante contraindicación de cirugía conservadora.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ENDOCRINO

La respuesta a la terapia endocrina puede no evidenciarse en los primeros tres o cuatro meses o incluso más y es posible que no se logre la respuesta máxima hasta que transcurra más tiempo. Por ello, la duración del tratamiento endocrino antes de la cirugía debe decidirse de forma individualizada en función del estado clínico de la paciente y de la respuesta clínica que presente. Desde nuestra óptica, lo más apropiado es iniciar el tratamiento de HTN con un ciclo planificado de cuatro a seis meses. Sin embargo, si en algún momento se produce progresión de la enfermedad, remitiríamos directamente el caso a cirugía, si es factible. En un estudio de 102 mujeres tratadas con exemestano neoadyuvante durante 24 semanas, la tasa de respuesta fue del 58 % y la tasa de CCM fue del 68 %, de entre las que se habían valorado inicialmente con indicación de mastectomía (32). Para pacientes que reciben tamoxifeno neoadyuvante, la mayoría de las mujeres que experimentan una respuesta lo hará dentro de los primeros tres meses de terapia, aunque una minoría puede presentarla entre el tercer y el sexto mes (33).

Si el tumor es estable o está respondiendo a la HTN, pero todavía no es subsidiario de CCM, puede valorarse la extensión del tratamiento de 6 a 12 meses o bien proceder con mastectomía. Esta extensión del tratamiento, con seguimiento clínico de la respuesta, puede permitir una CCM, aunque también existe un bajo riesgo de progresión. En un estudio de 134 pacientes con cáncer de mama ER positivo localmente avanzado o cáncer de mama que tenían indicada inicialmente mastectomía, la extensión del curso del tratamiento con letrozol más allá de tres meses (entre seis meses y más de dos años) aumentó el porcentaje de pacientes aptas para CCM del 60 al 72 % (34). Aunque el 2 % de las pacientes experimentaron una progresión de la enfermedad, todas las pacientes pudieron someterse a una resección quirúrgica.

Para algunas pacientes, es posible que la cirugía de cualquier tipo nunca sea factible, incluso con seis meses o más de terapia endocrina. Para pacientes que no son candidatos para quimioterapia o cirugía, continuar con la terapia endocrina primaria o la radiación con intención radical puede ser apropiado.

BIOMARCADORES

Están estudiándose varios enfoques para predecir qué pacientes cuentan con más probabilidades de beneficiarse de la HTN. En la actualidad, sin embargo, estos biomarcadores están en fase de investigación y no deben utilizarse en la toma de decisiones clínicas de rutina. En este contexto, la expresión génica se ha estudiado en múltiples estudios como predictor de respuesta a la terapia endocrina.

La puntuación de recurrencia (RS) de Oncotype DX de 21 genes se ha evaluado a través de varias investigaciones (35-40). Al igual que en el entorno adyuvante, un RS más baja se asocia con un beneficio menor de la quimioterapia y más beneficio de la terapia endocrina, y viceversa, para un mayor RS. En una revisión sistemática de siete estudios con 1744 pacientes a las que se les estimó la RS a partir de una muestra de biopsia con aguja gruesa antes de la quimioterapia neoadyuvante, la tasa de pRC fue mayor en el grupo con una alta RS que en el grupo con una puntuación intermedia-baja (10,9 frente a 1,1 %) (41). Sin embargo, cabe destacar que la pRC tiene una sensibilidad limitada en este entorno. Por otro lado, en un estudio independiente, entre 87 mujeres posmenopáusicas con tumores RH positivos de más de 3 cm tratados con HTN (tamoxifeno o anastrozol), las pacientes con baja RS tuvieron una tasa de respuesta más alta (64 %) en comparación con aquellas que tenían una RS intermedia o alta (31 % para ambos grupos) (37). Además, hubo una tendencia hacia una mejor supervivencia libre de recaídas (RFS) entre las pacientes con una RS baja en comparación con aquellas que tenían una RS intermedia o alta (RFS de cinco años de 100 frente al 84 y al 73 %, respectivamente). Sin embargo, el estudio tuvo un bajo poder estadístico debido al pequeño tamaño muestral (38,39). Estos datos concuerdan con la idea general de que los tumores con baja RS son más sensibles al tratamiento endocrino.

De manera similar, en un estudio retrospectivo de 217 mujeres con cáncer de mama RH positivos y HER-2 negativo se empleó el *EndoPredict Molecular Score* (MS) de 12 genes para explorar su asociación con la pRC tras neoadyuvancia endocrina y quimioterapia. Encontraron que los tumores con MS bajo tienen poca probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia neoadyuvante, mientras que un MS alto se asoció a resistencia a HTN (42).

Se ha desarrollado un predictor genético que clasifica a las pacientes en probables respondedoras o no respondedoras según la cuantificación a los 14 días de tratamiento de la expresión de dos genes de referencia, así como de la expresión de dos genes de proliferación. En un grupo exploratorio inicial de 73 pacientes el modelo alcanzó una precisión del 96 % y en una posterior serie de validación de 44 pacientes se constató una tasa de precisión del 93 % (43). Otros análisis de expresión génica también han sugerido que las respondedoras y las no respondedoras a HTN tienen distintos perfiles genéticos y presentan cambios diferenciales en la expresión de genes durante la terapia (44).

Si bien inicialmente se pensó que los tumores con histología lobulillar no serían adecuados para la HTN dada la dificultad para evaluar la respuesta, se ha demostrado que esto no es así. Un estudio de 61 pacientes con carcinomas lobulillares invasivos mostró excelentes resultados con tres meses de tratamiento neoadyuvante

con letrozol. La reducción media en el volumen tumoral medido clínicamente a los tres meses fue del 66 % (45). Sin embargo, la pRC es variable dentro de los cánceres lobulillares tratados con quimioterapia o terapia endocrina.

MARCADORES DE RESPUESTA

Si bien la tasa de pRC es una medida de resultado estándar de la eficacia de la terapia neoadyuvante, es posible que no refleje completamente la respuesta a HTN. El patrón histológico de respuesta difiere entre la quimioterapia y la HT, dado que con quimioterapia se producen respuestas patológicas significativamente más completas y más respuestas que dejan focos dispersos de enfermedad respecto a la terapia hormonal (46). Sin embargo, se observa una tasa más alta de cicatrización central con la terapia endocrina (58,5 %) frente a la quimioterapia (2 %), lo que puede afectar a la historia natural de la enfermedad sin resultar en variaciones de la pRC.

Si bien se han realizado intentos para mejorar la evaluación de la respuesta a la HTN, se requiere una mayor validación prospectiva y estudios de correlación con el resultado clínico antes de su incorporación a la práctica habitual (47). El conjunto de herramientas que han sido analizadas para este fin incluye el análisis de expresión génica (44), el índice de pronóstico endocrino preoperatorio (PEPI) (48,49), que tiene en cuenta el estadio tumoral y ganglionar, el nivel de expresión de RE y Ki67 después de HTN y la medición de Ki67 antes y durante el tratamiento (50,51).

A modo de ejemplo, los datos del ensayo IMPACT sugieren que la medición residual de la proliferación después de dos semanas de tratamiento endocrino neoadyuvante, evaluado según los niveles de Ki67, puede predecir la supervivencia libre de recaída (HR = 2,01, IC 95 %, 1,4-3,1) (51). Aunque en una serie de estudios se han observado cambios en Ki67 asociados a la terapia neoadyuvante (29,50,51), el estudio IMPACT no encontró relación entre la respuesta y el cambio en Ki67 (51).

En un subgrupo de 35 mujeres incluidas en el ensayo ACOSOG Z1031B, que contaban con niveles de Ki67 por encima del 10 %, después de dos a cuatro semanas de terapia con AI neoadyuvante se les cambió el tratamiento a quimioterapia neoadyuvante. Encontraron que solo dos mujeres (5,7 %) experimentaron una pRC (49). Sin embargo, la baja respuesta a la quimioterapia podría reflejar un sesgo, dado que la población de estudio se correspondió con mujeres posmenopáusicas con fuerte expresión de RH y consideradas elegibles para HTN. Por ello, aunque las pacientes con Ki67 elevado después de un periodo inicial de HTN pueden tener un peor pronóstico, no hay suficiente evidencia que sugiera que cambiar a estas pacientes a quimioterapia resulte beneficioso.

La relación entre Ki67 y los resultados clínicos está evaluándose a través de los estudios POETIC y ALTERNATE. Datos preliminares de POETIC confirmaron que una baja tasa de proliferación en el tratamiento (baja Ki67) es un predictor de resultado. Aparece una tasa mucho más alta de recaídas en la población con una alto Ki67 (52).

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN INVESTIGACIÓN

Las nuevas terapias que están investigándose incluyen combinaciones de terapia endocrina con quimioterapia, así como con otros agentes. Aunque en general la terapia combinada se asocia con una tasa de respuesta más alta respecto a la terapia endocrina de un solo agente, la terapia combinada no puede recomendarse para la práctica clínica de rutina en este momento dada la falta de datos de supervivencia y la preocupación por su mayor toxicidad. Varios ensayos en curso están investigando la utilidad de terapias combinadas, incluyendo la combinación de IA con inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 (neoMONARCH) o inhibidores de la fosfoinositol-3 cinasa (PI3K) (LORELEI) y la terapia endocrina dual (ALTERNO).

La estrategia de quimioterapia combinada con terapia endocrina en el contexto neoadyuvante es factible, pero no debe usarse fuera de un ensayo clínico debido a la falta de beneficios conocidos en términos de supervivencia. Un estudio asignó al azar a 101 mujeres posmenopáusicas a HTN (letrozol) más quimioterapia frente a quimioterapia neoadyuvante sola (53). El estudio observó que la terapia de combinación se asoció a unas tasas más altas de respuesta clínica (28 frente al 10 %) y de pRC (26 frente al 10 %) en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sola.

Varios ensayos también han investigado el papel de la terapia endocrina en combinación con otras terapias dirigidas. Estas combinaciones están en fase de investigación y ninguna ha demostrado superioridad sobre la quimioterapia. Las combinaciones probadas incluyen terapia endocrina con everolimus (54), celecoxib (55), ácido zoledrónico (56), gefitinib (51,57), ribociclib (58), tasisib (59), abemaciclib (60) y palbociclib (61-63). Así, en un ensayo aleatorizado de 106 pacientes con cáncer de mama luminal de alto riesgo, palbociclib neoadyuvante junto a letrozol se asoció con un cáncer residual con pRC o respuesta parcial máxima en el 8 % de los casos frente al 16 % de las que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (64). Sin embargo, la respuesta clínica y la tasa de CCM fueron comparables y el perfil de seguridad con palbociclib/letrozol fue mejor en comparación con la quimioterapia.

En resultados preliminares de neoMONARCH, el tratamiento neoadyuvante con abemaciclib, ya sea solo o en combinación con anastrozol, condujo a una reduc-

ción del Ki67 en relación con el anastrozol como agente único (60). Sin embargo, en los resultados preliminares de un estudio separado, la adición de ribociclib a letrozol no aumentó el número de mujeres con una puntuación PEPI de 0 (65). Se necesitan más datos, incluyendo los resultados de supervivencia, antes de la incorporación rutinaria de inhibidores de CDK 4/6 en el entorno neoadyuvante.

Como otro ejemplo de combinaciones de terapia dirigida y endocrina, la adición de un inhibidor de PI3K alfa-isoforma específico (taselisib) al tratamiento con letrozol neoadyuvante mejoró las tasas de respuesta objetiva (50 frente al 39 %, con y sin taselisib, respectivamente), con mayores beneficios observados entre aquellos con mutaciones en el gen de la subunidad alfa catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa (PIK3CA) (56 frente al 38 %, respectivamente) (59). No obstante, se requieren más datos de resultados antes de recomendar el uso rutinario en neoadyuvancia de inhibidores de CDK 4/6 o PI3K.

Otros enfoques en investigación han analizado alternativas a los AI como HTN. Un estudio comparó diferentes dosis de fulvestrant neoadyuvante (500 mg/mes frente a 250 mg/mes) administrado durante 16 semanas antes de la cirugía (66). De forma similar a lo observado en el contexto metastásico, el estudio demostró que la dosis más alta de fulvestrant fue superior y tuvo un mayor efecto antiproliferativo. Fulvestrant también se ha comparado con los AI en el entorno neoadyuvante. En el ensayo ALTERNATE, la eficacia clínica, medida por la proporción de pacientes que logran una puntuación PEPI modificada de 0, fue similar entre fulvestrant neoadyuvante, anastrozol y la combinación de fulvestrant y anastrozol (67). No obstante, están pendientes los datos de supervivencia libre de recurrencia. En el contexto neoadyuvante, otras aproximaciones de HT como el giredestrant, un degradador oral selectivo del RE, ha demostrado superioridad a los quince días de tratamiento frente a la HT convencional en cuanto a la disminución de expresión de Ki67 (68).

CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos afirmar que la HTN es una opción de tratamiento muy favorable en cuanto a las posibilidades de respuesta y respecto al perfil de toxicidad en los casos de cáncer de mama con RH positivos / HER-2 negativos y especialmente para pacientes posmenopáusicas.

CORRESPONDENCIA:

Isabel Blancas
 Hospital Universitario Clínico San Cecilio
 Av. del Conocimiento, s/n
 18016 Granada
 e-mail: misabel.blancas@geicam.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Perloff M. Chemotherapy Before and After Mastectomy in Stage III Breast Cancer. *Arch Surg* 1982;117:879. DOI: 10.1001/archsurg.1982.01380310005002
2. Schick P, Goodstein J, Moor J, et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 1983;22:278-82. DOI: 10.1002/jso.2930220415
3. Fisher B, Brown A, Mamounas E, 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;15:2483-93. DOI: 10.1200/jco.1997.15.7.2483
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94. DOI: 10.1093/jnci/dji021
5. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85. DOI: 10.1200/jco.2007.15.0235
6. Hayes DF. Targeting Adjuvant Chemotherapy: A Good Idea That Needs to Be Proven! *J Clin Oncol* 2012;30:1264-7. DOI: 10.1200/jco.2011.38.4529
7. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is Adjuvant Chemotherapy Useful for Women with Luminal A Breast Cancer? *J Clin Oncol* 2012;30:1260-3. DOI: 10.1200/jco.2011.37.7879
8. Schott AF, Hayes DF. Defining the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1747-9. DOI: 10.1200/jco.2011.41.3161
9. Buzdar A, Valero V, Theriault R, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(suppl 1, abstr):S69.
10. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370
11. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384:164-72. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62422-8
12. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037-44. DOI: 10.1200/jco.2005.02.6914
13. Spring L, Greenup R, Reynolds K, et al. Abstract 1439: Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts improved survival in all major subtypes of breast cancer: systematic review and meta-analyses of over 18,000 patients. *Cancer Res* 2016;76:1439-1439. DOI: 10.1158/1538-7445.am2016-1439
14. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;19:1508-16. DOI: 10.1245/s10434-011-2108-2
15. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy Is More Effective in Patients with Breast Cancer Not Expressing Steroid Hormone Receptors. *Clin Cancer Res* 2004;10:6622-8. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0380
16. Torriri R, Bagnardi V, Pruneri G, et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *Br J Cancer* 2007;97:802-8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603947
17. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012;23:3069-74. DOI: 10.1093/annonc/mds132

18. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1477-86. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1897
19. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110:244-54. DOI: 10.1002/cncr.22789
20. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:581-90. DOI: 10.1007/s10549-014-3183-4
21. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *J Clin Oncol* 2010;28:500-500. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.500
22. Dixon J, Renshaw L, Keys J, et al. Abstract P1-12-05: Factors Affecting Local Recurrence after Breast Conserving Surgery Following Neoadjuvant Endocrine Therapy with Letrozole. *Cancer Res* 2010;70(Suppl.24):P1-12-05. DOI: 10.1158/0008-5472.sabcs10-p1-12-05
23. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole Is More Effective Neoadjuvant Endocrine Therapy Than Tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Primary Breast Cancer: Evidence from a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16. DOI: 10.1200/jco.2001.19.18.3808
24. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105(Suppl.1):33-43. DOI: 10.1007/s10549-007-9701-x
25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32. DOI: 10.1023/a:1013128213451
26. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer with Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16. DOI: 10.1200/jco.2005.04.005
27. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2006;106:2095-103. DOI: 10.1002/cncr.21872
28. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2015;24:406-12. DOI: 10.1016/j.breast.2015.03.004
29. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6950
30. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;63:261-6. DOI: 10.1007/s00280-008-0735-5
31. Ma CX, Suman V, Leitch AM, et al. Abstract GS4-05: Neoadjuvant chemotherapy (NCT) response in postmenopausal women with clinical stage II or III estrogen receptor positive (ER+) and HER2 negative (HER2-) breast cancer (BC) resistant to endocrine therapy (ET) in the ALTERNATE trial (Alliance A011106). *Cancer Res* 2021;81:GS4-05-GS4-05. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs20-gs4-05
32. Toi M, Saji S, Masuda N, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci* 2011;102:858-65. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01867.
33. Neoadjuvant Therapy: Surgical Perspectives. *Endocr Ther Breast Cancer* 2002;2:212-27. DOI: 10.1201/b14067-14
34. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2008;113:145-51. DOI: 10.1007/s10549-008-9915-6
35. Bear HD, Wan W, Robidoux A, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017;115:917-23. DOI: 10.1002/jso.24610
36. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, et al. Oncotype DX® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018;26:366-71. DOI: 10.1245/s10434-018-07107-8
37. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *The Breast* 2009;18:171-4. DOI: 10.1016/j.breast.2009.03.005
38. Yamamoto Y, Iwata H, Masuda N, et al. Abstract PD5-03: TRANSNEOS: Validation of the oncotype DX recurrence score (RS) testing core needle biopsy samples from NEOS as predictor of clinical response to neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal estrogen receptor positive (ER+), HER2 negative (HER2-) breast cancer patients. *Cancer Res* 2018;78:PD5-03. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs17-pd5-03
39. Ueno T, Saji S, Masuda N, et al. Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. *ESMO Open* 2019;4:e000476-e000476. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000476
40. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:2557-67. DOI: 10.1200/jco.21.02759
41. Boland MR, Al-Maksoud A, Ryan ÉJ, et al. Value of a 21-gene expression assay on core biopsy to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg* 2021;108:24-31. DOI: 10.1093/bjs/znaa048
42. Dubsy PC, Singer CF, Egle D, et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. *Eur J Cancer* 2020;134:99-106. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.020
43. Dixon JM, Turnbull AK, Fan C, et al. Abstract S1-05: In-depth genomic analysis of ER+ breast cancers during development of endocrine resistance. *Cancer Res* 2015;75:S1-05. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs14-s1-05
44. Miller WR, Larionov A, Renshaw L, et al. Gene Expression Profiles Differentiating Between Breast Cancers Clinically Responsive or Resistant to Letrozole. *J Clin Oncol* 2009;27:1382-7. DOI: 10.1200/jco.2008.16.8849
45. Dixon JM, Renshaw L, Dixon J, et al. Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:871-7. DOI: 10.1007/s10549-011-1735-4
46. Thomas JSJ, Julian HS, Green RV, et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology* 2007;51:219-26. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02752.x
47. Kimmick GG, Cirrincione C, Duggan DB, et al. Fifteen-year median follow-up results after neoadjuvant doxorubicin, followed by mastectomy, followed by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) followed by radiation for stage III breast cancer: a phase II trial (CALGB 8944). *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:479-90. DOI: 10.1007/s10549-008-9943-2
48. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380-8. DOI: 10.1093/jnci/djn309

49. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol* 2017;35:1061-9. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4406
50. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res* 2003;63:6523-31.
51. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic Value of Ki67 Expression After Short-Term Presurgical Endocrine Therapy for Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167-70. DOI: 10.1093/jnci/djk020
52. Robertson J, Dowsett M, Bliss J, et al. Abstract GS1-03: Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer – The POETIC* Trial (CRUK/07/015). *Cancer Res* 2018;78:GS1-03. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs17-gs1-03
53. Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini S, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;132:853-61. DOI: 10.1007/s10549-011-1814-6
54. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Everolimus Plus Letrozole Compared with Placebo Plus Letrozole in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7. DOI: 10.1200/jco.2008.18.8391
55. Chow LW-C, Yip AY-S, Loo WT-Y, et al. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;111:13-7. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2008.04.004
56. Fasching PA, Jud SM, Hauschild M, et al. FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014;14:66-66. DOI: 10.1186/1471-2407-14-66
57. Polychronis A, Sinnott HD, Hadjiminis D, et al. Preoperative gefitinib versus gefitinib and anastrozole in postmenopausal patients with oestrogen-receptor positive and epidermal-growth-factor-receptor-positive primary breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase II randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:383-91. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70176-5
58. Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALL-LEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:33-43. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30786-7
59. Saura C, Hlauschek D, Oliveira M, et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1226-38. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30334-1
60. Hurvitz S, Abad MF, Rostorfer R, et al. breast cancer, early stage Interim results from neoMONARCH: A neoadjuvant phase II study of abemaciclib in postmenopausal women with HR + / HER2- breast cancer (BC). *Ann Oncol* 2016;27:vi552. DOI: 10.1093/annonc/mdw435.02
61. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, et al. Letrozole and palbociclib versus 3rd generation chemotherapy as neoadjuvant treatment of minal breast cancer. Results of the UNICANCER-eoPAL study. *Ann Oncol* 2017;28:v605. DOI: 10.1093/annonc/mdx440
62. Ma CX, Gao F, Luo J, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4055-65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206
63. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:178-89. DOI: 10.1200/jco.18.01624
64. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:2334-40. DOI: 10.1093/annonc/mdy448
65. Khan QJ, O'Dea A, Bardia A, et al. Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial). *J Clin Oncol* 2020;38:505-505. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.505
66. Kuter I, Gee JMW, Hegg R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:237-46. DOI: 10.1007/s10549-011-1947-7
67. Ma CX, Suman VJ, Leitch AM, et al. ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+ HER2- BC) in postmenopausal (PM) women: Alliance A011106. *J Clin Oncol* 2020;38:504-504. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.504
68. Fasching PA, Bardia A, Quiroga V, et al. Neoadjuvant giredestrant (GDC-9545) plus palbociclib (P) versus anastrozole (A) plus P in postmenopausal women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, untreated early breast cancer (ER+/HER2-eBC): Final analysis of the randomized, open-label, international phase 2 coopERA BC study. *J Clin Oncol* 2022;40:589-589. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.589

Terapia neoadyuvante en cáncer localmente avanzado de mama HER2 positivo

SANDRA SORIANO, ELSA DALMAU, CARLA CLIMENT, NATALIA LÓPEZ

Servicio de Oncología Médica. Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona

RESUMEN

El pronóstico del cáncer de mama HER2 positivo cambió significativamente tras el desarrollo de fármacos anti-HER2. Inicialmente este beneficio se observó en pacientes con cáncer en estadios avanzados y posteriormente se evaluó en estadios más tempranos.

Trastuzumab fue el primer fármaco anti-HER2 que se utilizó en el tratamiento neoadyuvante. Ante los buenos resultados obtenidos, se realizaron más estudios con otros fármacos anti-HER2 con distintos mecanismos de acción (pertuzumab, lapatinib o trastuzumab-emtansina) con el objetivo de mejorar su eficacia en la neoadyuvancia. La combinación entre ellos dio lugar a mejores resultados, lo que provocó un replanteamiento en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.

La quimioterapia basada en antraciclinas se consideraba indispensable para este tipo de tratamiento y de enfermedad, pero con el éxito de estas terapias dirigidas también se puso en duda su papel en la neoadyuvancia. No solo se puso en duda el papel de las antraciclinas, sino también el papel de la combinación con quimioterapia al detectar pacientes que obtenían respuestas completas patológicas solo con fármacos anti-HER2.

Existe un porcentaje de pacientes que se benefician solo con terapia anti-HER2, probablemente por la heterogeneidad que de por sí tiene el cáncer de mama, pero en la actualidad no ha podido identificarse cuáles son los factores predictivos. Es este el motivo por el que aún queda un campo amplio por explorar.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Neoadyuvancia. HER2 positivo. Terapia dirigida.

ABSTRACT

The prognosis of HER2 positive breast cancer changed significantly after the development of anti-HER2 drugs. Initially, that benefit was observed in patients with cancer advanced stages and later it was evaluated in earlier stages.

Trastuzumab was the first anti-HER2 drug used in neoadjuvant treatment. Based on the good outcomes obtained, more studies were carried out with other anti-HER2 drugs with different mechanisms of action (pertuzumab, lapatinib, trastuzumab-emtansine) with the aim of improving their efficacy in neoadjuvant treatment. The combination between them led to better results, which led to reframe the neoadjuvant treatment of HER2 positive breast cancer.

Anthracycline-based chemotherapy was considered essential for this type of treatment and disease, but with the success of these targeted therapies, its role in neoadjuvant therapy was also questioned. Not only the role of anthracyclines was questioned, but also the role of the combination with chemotherapy by detecting patients who obtained pathological complete responses only with anti-HER2 drugs.

There is a percentage of patients who benefit only from anti-HER2 therapy, probably due to the heterogeneity that breast cancer has itself, but at present it has not been possible to identify what these predictive factors are. It is for this reason that there is still a wide field to explore.

KEYWORDS: Breast cancer. Neoadjuvant therapy. HER2-positive. Targeted therapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad en la mujer (1). Se caracteriza por ser una enfermedad altamente heterogénea debido a su comportamiento biológico diverso y a la probabilidad de responder a distintas terapias variadas (2).

A lo largo de los años han ido desarrollándose distintas estrategias terapéuticas para mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama, ya sea en pacientes con enfermedad diseminada o con enfermedad localmente avanzada.

En este último grupo, el tratamiento preoperatorio sistémico (neoadyuvante) ha adquirido un papel muy importante por el valor pronóstico y predictivo que confiere la respuesta completa patológica (3,4).

Por un lado, los resultados del estudio NSABP B-18 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global (SG) ni en supervivencia libre de enfermedad (SLE) en las pacientes que recibieron quimioterapia pre- o poscirugía (SG del 70 % en el grupo poscirugía y del 69 % en el de precirugía $p = 0,8$; SLE del 53% en el grupo poscirugía y del 55 % en el de precirugía, $p = 0,5$). Por otro lado, el estudio NSABP B-27 demostró que las pacientes con respuesta patológica completa tras recibir tratamiento neoadyuvante presentaban un mejor pronóstico que aquellas con enfermedad residual tras la cirugía (5). Además, la persistencia de enfermedad o la no RCp pueden predecir el beneficio del tratamiento adyuvante posterior en enfermedad triple negativa o tumores HER2, en los que un tratamiento adyuvante con trastuzumab-emtansina (TDM-1) en lugar de trastuzumab (KATHERINE) reduce el riesgo de recaída en estas pacientes con sobreexpresión de HER2 positivo (4).

Entre los subtipos de cáncer de mama se encuentra el HER2 positivo. Este se considera un subtipo agresivo por la activación persistente de la señalización del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), lo que a su vez le confiere un peor pronóstico. La sobreexpresión o amplificación de HER2 se encuentra en el 20-25 % de los carcinomas de mama (6).

En los últimos años se han estudiado varias terapias dirigidas para el subtipo de cáncer de mama HER2 positivo, inicialmente en enfermedad diseminada y posteriormente estos mismos fármacos en etapas más tempranas, todo ello con el objetivo de mejorar la SG y la SLE.

Existen varios estudios y metaanálisis que muestran una fuerte correlación entre la respuesta patológica y el pronóstico tras recibir tratamiento neoadyuvante (sobre todo en los subtipos de peor pronóstico, como el HER2) (7-10). Por ese motivo, en la mayoría de los estudios de

terapia neoadyuvante, el objetivo primario suele ser la tasa de respuesta patológica completa, ya que se utiliza como un subrogado de la SLE y de la SG.

Algunos de los distintos fármacos dirigidos que se han estudiado en la enfermedad metastásica y en la precoz y que han sido también testados en el escenario neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo son: trastuzumab, pertuzumab, TDM-1 y lapatinib. Todos ellos presentan diferentes mecanismos de acción, bloqueando dominios de HER2 distintos.

Esta revisión pretende repasar las distintas terapias dirigidas como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama subtipo HER2 positivo y valorar qué estrategia puede ser la adecuada para mejorar el pronóstico de estas pacientes.

PRIMER TRATAMIENTO NEOADYUVANTE ANTI-HER2

TRASTUZUMAB

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado Ig G1 que actúa bloqueando la unión del ligando al dominio extracelular de HER2 a través de su unión al subdominio IV. De esta manera inhibe la vía del receptor HER2 (11).

En el año 2005 se publicó uno de los primeros estudios en el que se demostró el beneficio de trastuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo. En este estudio (Buzdar et al.) (12) se asignaron aleatoriamente a 42 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable a recibir 4 ciclos de paclitaxel seguido de 4 ciclos de fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) (grupo A) o a recibir el mismo esquema de quimioterapia y simultáneamente trastuzumab semanal durante todo el tratamiento (grupo B). Inicialmente el estudio estaba planteado para tener un tamaño muestral de 164 pacientes, pero este cerró prematuramente ante los buenos resultados obtenidos en el grupo con trastuzumab, con un 65,2 % de respuestas completas patológicas (RCp) (ypT0 y ypN0) respecto a un 26 % en el grupo con quimioterapia sola ($p = 0,016$).

Estos resultados también pudieron observarse en el estudio NOAH (13), en el que se comparó el tratamiento con quimioterapia asociado a trastuzumab durante un año en total (recibido durante el tratamiento neoadyuvante y adyuvante) con pacientes que solo recibieron quimioterapia neoadyuvante (que consistía en doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo). A los 3 años se observó que la supervivencia libre de eventos (objetivo primario) fue mayor en el grupo tratado con trastuzumab (71 %) que en el tratado con quimioterapia sola (56 %). Asimismo, la supervivencia global a los 3 años fue del 87 % en el grupo tratado con trastuzumab y del 79 % en el grupo control. La RCp

fue un objetivo secundario (tanto RCp solo en mama como RCp en mama y axila). Esta fue superior en el grupo con trastuzumab (RCp mama: 43 %, $p = 0,0007$; RCp axila y mama: 38 %, $p = 0,001$) respecto al de la quimioterapia sola (RCp mama: 22 %, RCp axila y mama: 19 %). En cuanto a los efectos secundarios, no se observó un incremento de la cardiotoxicidad en el grupo con tratamiento anti-HER2.

En el estudio GeparQuattro (14) uno de los objetivos coprimarios fue la evaluación de la tasa de RCp (ypT0) de trastuzumab neoadyuvante administrado concomitantemente con antraciclina seguida de taxanos con o sin capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable. Para confirmar que las pacientes con tumores HER2 positivos lograban una tasa de RCp mucho más alta con quimioterapia y trastuzumab que las que eran HER2 negativo, se escogió como grupo de referencia a pacientes con tumores HER2 negativo que recibiesen el mismo esquema de quimioterapia sin trastuzumab (no existe un grupo control debido a que no se respaldó realizar un estudio aleatorizado). Se trata de un estudio de fase III en el que las pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo podían recibir tratamiento neoadyuvante con 4 ciclos de epirrubicina y ciclofosfamida (EC) seguido de 4 ciclos de docetaxel (grupo A) o seguido de 4 ciclos de docetaxel y capecitabina (grupo B) o seguido de 4 ciclos de docetaxel y después 4 ciclos más de capecitabina (grupo C). Además, todos los grupos recibían trastuzumab cada 3 semanas desde el inicio del tratamiento hasta completar un año con la adyuvancia. La tasa de RCp observada en las pacientes HER2 positivo fue el doble respecto a las HER2 negativo (31,7 % frente al 15,7 %, respectivamente). Este estudio demuestra que las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que son candidatas a tratamiento neoadyuvante (quimioterapia basada en antraciclina y taxanos concomitante con trastuzumab) tienen más posibilidades de obtener una RCp que aquellas que son HER2 negativo (y, por lo tanto, no son candidatas a un tratamiento neoadyuvante con trastuzumab).

Anteriormente se ha mencionado que la tasa de RCp se utiliza como un subrogado de SLE y SG, sobre todo en el subtipo de cáncer de mama HER2 positivo. Esto se plasma en el estudio TECHNO (15), de fase II, en el que 217 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con 4 ciclos de EC seguido de 4 ciclos de paclitaxel y trastuzumab. El objetivo primario fue la RCp (ypT0/is y ypN0), que alcanzó el 38,7 %. Posteriormente se evaluó la SLE a los 3 años y se observó que en las pacientes con RCp fue del 88,1 % comparado con el 71,4 % en aquellas que no obtuvieron una RCp (*long rank*, $p = 0,0033$).

Tras los resultados de los anteriores estudios sobre trastuzumab endovenoso, aparecieron nuevas formulaciones de trastuzumab subcutáneo y se realizaron algunos estudios para evaluar la no inferioridad de esta formula-

ción frente a la endovenosa, como en el estudio de fase III HannaH (16). Este estudio comparó la eficacia y la seguridad de trastuzumab subcutáneo con trastuzumab endovenoso como tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo (asociado a quimioterapia basada en antraciclina y taxanos). Se demostró que trastuzumab subcutáneo no es inferior al endovenoso en términos de farmacocinética. Aunque la tasa de RCp (ypT0, ypN0) no fue el objetivo primario del estudio, esta también se analizó y se mostraron resultados similares en ambos grupos (RCp trastuzumab subcutáneo: 45,4 % y RCp trastuzumab endovenoso: 40,7 %).

Por otro lado, en el estudio Z1041 (17) se analizó el momento adecuado para administrar trastuzumab durante el tratamiento neoadyuvante (concurrente o secuencialmente con antraciclina). El grupo concurrente recibió 4 ciclos semanales de paclitaxel y trastuzumab seguido de 4 ciclos de FEC-75 cada 3 semanas y trastuzumab semanal, mientras que el grupo secuencial recibió 4 ciclos de FEC-75 seguido de 4 ciclos semanales de paclitaxel y trastuzumab. La tasa de RCp (ypT0/is) fue del 54,2 % en el grupo concurrente y del 56,5 % en el grupo secuencial. Por ese motivo, dado que no se demostró un aumento de la tasa de RCp en el grupo concurrente, trastuzumab puede administrarse de manera secuencial a las antraciclina para obtener la misma probabilidad de tasa de RCp al iniciarlo en el momento de introducir paclitaxel.

Por lo tanto, con base en los estudios comentados, trastuzumab se convirtió en una terapia dirigida clave en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. No obstante, y teniendo en cuenta el papel de la RCp como valor subrogado de la SLE y SG, aún seguía habiendo más de la mitad de las pacientes con el subtipo HER2 positivo que no conseguían una RCp con el tratamiento neoadyuvante. Por ese motivo se estudiaron otras terapias dirigidas o combinaciones para poder mejorar estos resultados (Tabla I).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON COMBINACIÓN DE ANTI-HER2

TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G1 que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor HER2, a diferencia de trastuzumab, que se une al subdominio IV (18).

Existen tres estudios de fase II que estudiaron la combinación de trastuzumab y pertuzumab asociada a quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo: NeoSphere (19), TRYPHAENA (20) y BERENICE (21).

El primero de ellos, el estudio NeoSphere (19), asignó aleatoriamente a 417 pacientes con cáncer de mama

TABLA I.
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora (% pacientes)	Efectos adversos ≥ G3	Toxicidad cardíaca*
Buzdar y cols. 2005	Grupo A: P (225 mg/m ²) × 4 c/ 3 sem → FEC (500, 75, 500) × 4	n = 42 (HER2+) Grupo A: 19 RH+: 57,9 % RH-: 42,1 %	NR	Grupo A: 26,3 % RH+: 27,2 % RH-: 25 % Grupo B: 65,2 % RH+: 61,5 % RH-: 70 % p = 0,016	NR	Neutropenia (A: 57,8 %, B: 91,3 %)	Grupo A: 26,3 % Grupo B: 30,4 %
Fase III (12)	Grupo B: P + TTZ sem (C1 4 mg/kg → 2 mg/kg) × 4 → FEC + TTZ sem × 4	Grupo B: 23 RH+: 56,5 % RH-: 43,4 %					
NOAH 2010	Grupo A: Doxo (60) + P (150 c/ 3 sem) × 3 → P (175 c/3 sem) × 4 → ciclo (600) + MTX (40) + 5 FU (600) × 3	n = 235 (HER2+) Grupo A: 118 RH+: 36 % RH-: 64 %	Grupo A: 22 % Grupo B: 43 % p = 0,0007	Grupo A: 19 % Grupo B: 38 % p = 0,001	NR	Neutropenia (A: 4 %, B: 3 %) Diarrea (A: 4 %, B: 1 %) Neuropatía periférica (A: 2 %, B: 1 %)	Grupo A: 16,8 % Grupo B: 26 %
Fase III (13)	Grupo B: mismo esquema de QT + TTZ c/ 3 sem (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg c/ 3 sem)	Grupo B: 117 RH+: 36 % RH-: 64 %					
GeparQuattro 2010	Grupo A: EC (90, 600) × 4 → Doce (100) × 4	n = 445 (HER2+)	HER2+: 31,7 % (A: 32,9 %, B: 31,3 %, C: 34,6 %)	HER2+: 40 %	HER+: 63,1 %	Neutropenia (HER2+: 86 %; HER2-: 88,2 %)	
Fase III (14)	Grupo B: EC (90, 600) × 4 → Doce (75) + cape (1800) × 4 Grupo C: EC (90, 600) × 4 → Doce (75) × 4 → cape (1800) × 4 *TTZ (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg c/ 3 sem) todo el ttm en los 3 grupos	HER2+/RH+: 58,6 % HER2+/RH-: 41,3 %	HER2-: 15,7 % (grupo referencia)	HER2-: 17,3 %	HER2-: 64,7 %	Conjuntivitis (HER2+: 2,5 %; HER2-: 0,9 %) Mucositis, náuseas, vómitos, astenia, etc.	NR

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.).
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora (% pacientes)	Efectos adversos \geq G3	Toxicidad cardíaca*
TECHNO 2010	EC (90, 600) \times 4 \rightarrow P (175 c/3 sem) + TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg) \times 4	n = 217 (HER2+) RH+: 52,1 % RH-: 47,9 %	NR	Total: 38,7 % RH+: 35,4 % RH-: 42,3 %	65 %	Neutropenia (48,4 %)	8/217 (3,7 %)
Fase II (15)						Leucopenia (40,9 %)	
HannaH 2012	Grupo A: Doce (75) + TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg) ev \times 4 \rightarrow FEC (500, 75, 500) + TTZ ev \times 4	n = 523 (HER2+) Grupo A: 263 RH+: 49,4 % RH-: 50,2 %	Grupo A: 40,7 %	Grupo A: 34,2 %	NR	Toxicidad hematológica (A: 36,9 %; B: 35,4 %)	Grupo A: 2,1 %
Fase III (16)	Grupo B: mismo esquema QT con TTZ sc (600 mg)	Grupo B: 260 RH+: 51,9 % RH-: 48,1 %	Grupo B: 45,4 %	Grupo B: 39,2 %		Toxicidad GI (A: 6,4 %; B: 5,7 %)	Grupo B: 2,4 %
Z1041 2013	Grupo A: FEC (500, 75, 500) \times 4 \rightarrow P (80 c/ sem) + TTZ (C1 4 mg/kg \rightarrow 2 mg/kg) \times 12 sem	n = 280 (HER2+) Grupo A: 138 RH+: 60,8 % RH-: 39,1 %	Grupo A: 56,5 % RH+: 47,6 % RH-: 70,4 %	Grupo A: 48,3 %	Grupo A: 37,7 %	Neutropenia (A: 25,3 %; B: 31,7 %)	Grupo A: 7,1 %
Fase III (17)	Grupo B: P + TTZ \times 12 sem \rightarrow FEC-75 + TTZ \times 4	Grupo B: 142 RH+: 59,1 % RH-: 40,8 %	Grupo B: 55,8 % RH+: 38,1 % RH-: 77,6 %	Grupo B: 46,7 %	Grupo B: 39,1 %	Astenia (A: 4,3 %; B: 8,5 %)	Grupo B: 4,6 %
						Neuropatía periférica (A: 3,6 %; B: 4,9 %)	

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; NR: no reportado; G3: grado 3; ttm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; Cv: conservadora; Mx: mastectomía; C1: primer ciclo; c/: cada; sem: semanas; ttm: tratamiento. *Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección $>$ 10 %.

operable HER2 positivo a 4 grupos: trastuzumab y docetaxel durante 4 ciclos (grupo A), trastuzumab, pertuzumab y docetaxel durante 4 ciclos (grupo B), trastuzumab y pertuzumab durante 4 ciclos (grupo C) y pertuzumab y docetaxel durante 4 ciclos (grupo D). Posteriormente, tras la cirugía, todas las pacientes continuaban con trastuzumab hasta completar un año de tratamiento concomitantemente con 3 ciclos de FEC adyuvante (excepto el grupo C, que primero recibía 4 ciclos de docetaxel adyuvante seguido de 3 ciclos de FEC). El objetivo primario fue la RCp en la mama (ypT0/is). Lo que se observó fue que el grupo con el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab)

asociado a docetaxel obtuvo una tasa de RCp superior comparado con los otros 3 grupos, que fue del 45,8 % (respecto al grupo A, que fue del 29 %, $p = 0,0141$, o al grupo D, del 24 %, $p = 0,003$). Además, también se apreció que la RCp fue mayor en aquellas pacientes en las que el estado de los receptores hormonales fue negativo (grupo A, del 36,8 %; grupo B, del 63,5 %; grupo C, del 27,3 %, y grupo D, del 30 %) respecto en las que fue positivo (grupo A, del 20 %; grupo B, del 26 %; grupo C, del 5,9 %, y grupo D, del 17,4 %). Todos los grupos toleraron prácticamente de la misma manera los tratamientos. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1-2.

En el análisis que se realizó a los 5 años del estudio NeoSphere (22) se evaluaron algunos de los objetivos secundarios, como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la seguridad, así como la asociación entre la RCp y la SLE. En este caso, la SLE a 5 años fue del 85 % en las pacientes que consiguieron una RCp y del 76 % en las pacientes que no la consiguieron. En cuanto a la SLP a los 5 años, volvió a observarse un beneficio a largo plazo en aquellas pacientes que recibieron el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) asociado a docetaxel, que fue del 86 % (en el grupo A, del 81 %; en el grupo C y D, del 73 % cada uno).

En el estudio TRYPHAENA (20) se asignaron aleatoriamente a 225 pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo a 3 grupos (2 de ellos con quimioterapia con régimen de antraciclina y uno de ellos sin antraciclina): FEC con trastuzumab y pertuzumab durante 3 ciclos seguido de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab durante 3 ciclos (grupo A); FEC durante 3 ciclos seguidos de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab durante 3 ciclos (grupo B), y docetaxel, carboplatino, trastuzumab (TCH) y pertuzumab durante 6 ciclos (grupo C). Posteriormente, las pacientes de todos los grupos recibían trastuzumab adyuvante hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento neoadyuvante, sobre todo a nivel cardíaco. La RCp (ypT0/is) fue un objetivo secundario. En general, la mayor incidencia de efectos adversos severos de cualquier tipo se reportó en el grupo C (35,5 %), seguido del grupo A (27,8 %) y del grupo B (20 %). En cuanto a la toxicidad cardíaca, este estudio demostró que la terapia neoadyuvante con pertuzumab y trastuzumab, asociados concomitante o secuencialmente con antraciclina o sin ellas, ocasionó una baja incidencia de episodios de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Dado que en este estudio todos los grupos se trataron con el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) asociado a un régimen de quimioterapia (con o sin antraciclina), la tasa de RCp fue similar en todos los grupos: grupo A, del 61,6 %; grupo B, del 57,3 %, y grupo C, del 66,2 %. De la misma manera, aquellas pacientes que presentaron receptores hormonales negativos obtuvieron tasas de RCp mayores que aquellas pacientes con receptores hormonales positivos.

El último estudio, el BERENICE (21), se trata de un estudio no aleatorizado en el que se asignaron las pacientes con cáncer de mama operables HER2 positivo a una de las dos cohortes que ofrecía el estudio: por un lado, las pacientes de la cohorte A recibían doxorubicina y ciclofosfamida a dosis densas durante 4 ciclos seguidos de paclitaxel semanal durante 12 semanas; por otro lado, las pacientes de la cohorte B recibían FEC durante 4 ciclos seguido de docetaxel durante 4 ciclos.

En ambas cohortes el tratamiento con trastuzumab y pertuzumab se incorporaba con el inicio de los taxanos y se mantenían tras la cirugía hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario fue el mismo que en el estudio TRYPHAENA: evaluar la toxicidad cardíaca. La RCp (ypT0/is y ypN0) fue uno de los objetivos secundarios del estudio. En este estudio también hubo una baja incidencia de episodios de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento neoadyuvante, igual que en el estudio TRYPHAENA, a pesar de que en el estudio BERENICE las pacientes recibían en total más ciclos de tratamiento neoadyuvante (8 ciclos en el BERENICE y 6 ciclos en el TRYPHAENA). Los resultados de la tasa de RCp en el estudio BERENICE también son similares a los del estudio TRYPHAENA: en la cohorte A fue del 61,8 % y en la cohorte B, del 60,7 %. Resultados similares acontecieron con las pacientes con receptores hormonales negativos, aunque la tasa de RCp fue mayor respecto a aquellas con receptores hormonales positivos.

La combinación de doble bloqueo anti-HER2, en este caso con trastuzumab y pertuzumab, demostró de manera significativa el beneficio como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo. De tal manera que, en el estudio GeparSepto (23), estas pacientes recibieron trastuzumab y pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en los dos grupos estudiados. Lo que se evaluó en este estudio fue el papel de paclitaxel y el de nab-paclitaxel en la neoadyuvancia. Es un estudio de fase III en el que pacientes con cáncer de mama localmente avanzado candidatas a tratamiento neoadyuvante se asignaron aleatoriamente para recibir 4 ciclos de nab-paclitaxel semanal seguido de 4 ciclos de EC (grupo A) o 4 ciclos de paclitaxel semanal seguido de 4 ciclos de EC (grupo B). En el caso de ser HER2 positivo se asociaba trastuzumab y pertuzumab cada 3 semanas durante todo el tratamiento. Tras la cirugía las pacientes continuaban con trastuzumab cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento. En general, la tasa de RCp (ypT0 y ypN0) fue mayor en el grupo tratado con nab-paclitaxel (38,4 %) que con paclitaxel (29 %) ($p = 0,00065$), y al evaluar la tasa de RCp en pacientes con HER2 positivo también se objetivó un resultado mayor con nab-paclitaxel (62 %) que con paclitaxel (54 %) ($p = 0,13$). Al estratificar las pacientes HER2 positivo por el estado de los receptores hormonales se observó una mayor tasa de RCp en aquellas con negatividad de receptores hormonales.

Por lo tanto, y con base en estos tres estudios, la combinación del doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab asociado a un régimen de quimioterapia neoadyuvante (con o sin antraciclina) aportó mayores tasas de RCp que con un solo fármaco anti-HER2 sin que a su vez ocasionase mayor incidencia de toxicidad cardíaca, lo que le confiere un perfil de seguridad adecuado (Tabla II).

TABLA II.
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cirugía conservadora	Efectos adversos \geq G3	Toxicidad cardíaca
NeoSphere 2012 Fase II (19)	Grupo A: TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg) + Doce (75) \times 4	n = 417 (HER2+) Grupo A: 107 RH+: 47 % RH-: 53 %	Grupo A: 29 % RH+: 20 % RH-: 36,8 %	NR	NR	Neutropenia (A: 57 %; B: 45 %; C: 1 %; D: 55 %)	Grupo A: 0,95 % Grupo B: 2,8 % Grupo C: 0,93 % Grupo D: 1 %
	Grupo B: PTZ (C1 840 mg \rightarrow 420 mg) + TTZ + Doce \times 4	Grupo B: 107 RH+: 47 % RH-: 53 %	Grupo B: 45,8 % RH+: 26 % RH-: 63,2 %				
	Grupo C: PTZ + TTZ \times 4	Grupo C: 107 RH+: 48 % RH-: 52 %	Grupo C: 16,8 % RH+: 5,9 % RH-: 27,3 %				
	Grupo D: PTZ + Doce \times 4	Grupo D: 96 RH+: 48 % RH-: 52 %	Grupo D: 24 % RH+: 17,4 % RH-: 30 %				
TRYPHAENA 2013 Fase II (20)	Grupo A: FEC (500, 100, 600) + TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg) + PTZ (C1 840 mg \rightarrow 420 mg) \times 3 \rightarrow Doce (75) + TTZ + PTZ \times 3	N= 225 (HER2+) Grupo A: 73 RH+: 53,4 % RH-: 46,6 %	Grupo A: 61,6 % RH+: 46,1 % RH-: 79,4 %	Grupo A: 50,7 %	NR	Neutropenia (A: 47,2 %; B: 42,7 %; C: 46,1 %) Neutropenia febril (A: 18,1 %; B: 9,3 %; C: 17,1 %) Diarrea (A: 4,2 %; B: 5,3 %; C: 11,8 %)	Grupo A: 5,6 % Grupo B: 8 % Grupo C: 6,5 %
	Grupo B: FEC \times 3 \rightarrow P + TTZ + PTZ \times 3	Grupo B: 75 RH+: 46,7 % RH-: 53,3 %	Grupo B: 57,3 % RH+: 48,5 % RH-: 65 %	Grupo B: 45,3 %			
	Grupo C: Doce (75) + CBDCA (AUC6 c/3 sem) + TTZ + PTZ \times 6	Grupo C: 77 RH+: 51,9 % RH-: 48,1 %	Grupo C: 66,2 % RH+: 50 % RH-: 83,7 %	Grupo C: 51,9 %			
BERENICE 2018 Fase II (21)	Cohorte A: Doxo + ciclo dd \times 4 \rightarrow P (\times 12 sem) + TTZ + PTZ \times 4	n = 401 (HER2+) Cohorte A: 199 RH+: 64,3 % RH-: 32,6 %	Cohorte A: 61,8 % RH+: 51,6 % RH-: 81,3 %	NR	NR	Neutropenia febril (A: 7 %; B: 17,2 %) Neutropenia (A: 12,1 %; B: 8,6 %) Diarrea (A: 3 %; B: 10,1 %)	Cohorte A: 6,5 % Cohorte B: 2 %
	Cohorte B: FEC \times 4 \rightarrow Doce + TTZ + PTZ \times 4	Cohorte B: 201 RH+: 61,6 % RH-: 37,3 %	Cohorte B: 60,7 % RH+: 57,3 % RH-: 68 %				

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.).
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cirugía conservadora	Efectos adversos \geq G3	Toxicidad cardíaca
GeparSepto 2016	Grupo A: Nab-P (150 \rightarrow 125 sem) \times 4 \rightarrow EC (90, 600) \times 4	n = 1206 Grupo A HER2+: 199 HER+/RH+: 70,3 %	NR	Grupo A HER2+: 62 % HER2+/RH+: 56 % HER2+/RH-: 75 %	NR	NR efectos adversos específico en HER2+	NR
	Grupo B: P (80c/sem) \times 4 \rightarrow EC (90, 600) \times 4	Grupo B HER2+: 197 HER2+/RH+: 75,6 % HER2+/RH-: 24,3 %		Grupo B HER2+: 54 % HER2+/RH+: 50 % HER2+/RH-: 67 %			
Fase III (23)	*Si HER2+: PTZ (C1 840 mg \rightarrow 420 mg) + TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg) c/ 3 sem todo el ttm	Grupo B HER2+: 197 HER2+/RH+: 75,6 % HER2+/RH-: 24,3 %					

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirrubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; NR: no reportado; G3: grado 3; ttm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; dd: dosis densas; sem: semanas; c/: cada; C1: primer ciclo. *Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección $>$ 10 %.

PERTUZUMAB + TDM-1

Trastuzumab emtansina (TDM-1) es un anticuerpo conjugado entre trastuzumab y quimioterapia (DM1). Es, por lo tanto, la unión covalente entre trastuzumab y DM1 (un citotóxico inhibidor de microtúbulos derivado de la maytansina) (24).

En un estudio de fase III (KRISTINE) (25) se evaluó el efecto de TDM-1 asociado a otro fármaco anti-HER2 (pertuzumab) comparándolo con otro grupo, que consistía en dos fármacos anti-HER2 asociado a quimioterapia. Se asignaron aleatoriamente 444 pacientes a recibir 6 ciclos de TDM-1 y pertuzumab, cirugía y posterior TDM-1 y pertuzumab durante 12 ciclos o a recibir 6 ciclos de quimioterapia (docetaxel y carboplatino) asociado a trastuzumab y pertuzumab seguido de 12 ciclos de trastuzumab y pertuzumab después de la cirugía. Se determinó la tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) como el objetivo primario del estudio, que fue del 44 % en el grupo de TDM-1 + pertuzumab y del 56 % en el grupo que combinaba quimioterapia con anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) ($p = 0,016$). Un aspecto a destacar fue que, en el grupo de pertuzumab + TDM-1, hubo un 7 % de las pacientes que interrumpieron, por lo menos, uno de los componentes del tratamiento neoadyuvante por progresión de la enfermedad, mientras que en el grupo de quimioterapia con anti-HER2 fue de $<$ 1 %. Sin embargo, se observaron mayores efectos adversos severos en el grupo que combi-

naba quimioterapia + anti-HER2 respecto al que recibía TDM-1 + pertuzumab (29 % frente al 5 %, respectivamente). En este estudio, al igual que en otros anteriormente descritos, volvió a observarse una mayor tasa de RCp en aquellas pacientes con receptores hormonales negativos, independientemente del grupo en el que habían sido asignadas aleatoriamente.

Se realizó un análisis a los 3 años del estudio KRISTINE (26) para evaluar alguno de los objetivos secundarios determinados inicialmente, como la supervivencia libre de eventos. Lo que se observó en este análisis fue que el riesgo de eventos fue mayor en el grupo de TDM-1 + pertuzumab que en el grupo de quimioterapia con anti-HER2. Se objetivaron más casos de progresión locorregional en el grupo de TDM-1 + pertuzumab antes de la cirugía (6,7 %) y más casos de recurrencia tras la cirugía (1,3 %). Por ello, la tasa de supervivencia libre de eventos a los 3 años fue mayor en el grupo de quimioterapia con anti-HER2 (94,2 %) que en el grupo de TDM-1 + pertuzumab (85,3 %).

Hoy en día el uso de TDM-1 no se recomienda como tratamiento neoadyuvante en las pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo, ya que no ha demostrado mayores tasas de RCp que con otras combinaciones. Por otro lado, su uso con otro anti-HER2 sin quimioterapia, además de que no incrementa la tasa de RCp, aumenta el riesgo de progresión locorregional a corto plazo y el de recurrencia a largo plazo (Tabla III).

TABLA III.
ESTUDIOS CON PERTUZUMAB + TDM-1 NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos \geq G3	Toxicidad cardíaca
KRISTINE 2018	Grupo A: TDM-1 (3,6 mg/kg) + PTZ (C1 840 mg \rightarrow 420 mg) \times 6	n = 444 (HER2+)		Grupo A: 44 % RH+: 35,1 % RH-: 54,2 %	Grupo A: 42 %	Neutropenia febril (A: 0 %; B: 11 %)	
Fase III (25)	Grupo B: Doce (75) + CBDCA (AUC6 c/ 3 sem) + TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg) + PTZ \times 6	Grupo A: 223 RH+: 38 % RH-: 62 % Grupo B: 221 RH+: 38 % RH-: 62 %	NR	Grupo B: 56 % RH+: 43,8 % RH-: 73,2 %	Grupo B: 53 %	Diarrea (A: < 1 %; B: 15 %)	NR

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirrubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; T-DM1: trastuzumab emtansina; NR: no reportado; G3: grado 3; tm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; sem: semanas; c/: cada; C1: primer ciclo. *Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección > 10 %.

TRASTUZUMAB + LAPATINIB

Lapatinib es un fármaco inhibidor de la actividad tirosina cinasa que actúa sobre el dominio intracelular de HER1/HER2, compitiendo por el sitio de unión de APT, impidiendo su fosforilación y la activación del ciclo celular e induciendo apoptosis (27).

Existen varios estudios que han evaluado la eficacia de lapatinib combinado con otros fármacos como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo.

Uno de esos estudios es el NeoALTTO (28). Se trata de un estudio de fase III en el que se asignaron aleatoriamente 455 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo a recibir tratamiento neoadyuvante en 3 grupos: lapatinib durante 6 semanas seguido de paclitaxel semanal durante 12 semanas junto con lapatinib (grupo A); trastuzumab durante 6 semanas seguido de paclitaxel y trastuzumab semanal durante 12 semanas (grupo B), y lapatinib y trastuzumab durante 6 semanas seguido de paclitaxel y trastuzumab semanal durante 12 semanas junto con lapatinib (grupo C). Tras la cirugía, las pacientes recibían como tratamiento adyuvante el mismo fármaco anti-HER2 que se les asignó para la neoadyuvancia. Como en otros estudios, el objetivo primario fue la tasa de RCp (ypT0/is). Esta fue superior en el grupo de la combinación anti-HER2 (lapatinib + trastuzumab), que fue del 51,3 % (en el grupo A

fue del 24,7 % y en el grupo B, del 29,5 %, $p = 0,0001$). En los tres grupos la tasa de RCp también fue superior en aquellas pacientes con receptores hormonales negativos respecto a los positivos. A pesar de la mayor tasa de RCp con la combinación de anti-HER2, en general se reportaron más efectos adversos de grado 3-4 en los dos grupos en los que se utilizó lapatinib (lo que ocasionó la interrupción del tratamiento en 30 casos).

En el estudio de fase II CHER-LOB (29) también se asignaron aleatoriamente 121 pacientes en 3 grupos: paclitaxel semanal durante 12 semanas seguido de 4 ciclos de FEC concomitante con trastuzumab semanal desde el inicio del tratamiento (grupo A); el mismo esquema de quimioterapia concomitante con lapatinib (grupo B), y el mismo esquema de quimioterapia concomitante con trastuzumab semanal y lapatinib (grupo C). La tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) fue el objetivo primario del estudio. En este estudio volvió a demostrarse que la combinación de dos fármacos anti-HER2 como tratamiento neoadyuvante proporciona una mayor tasa de RCp (46,7 %) que cuando solo se usa uno (la tasa de RCp del grupo A fue del 13,1 % y en el grupo B, del 26,3 %) ($p = 0,019$). Similar al estudio NeoALTTO, en este también se observaron mayores efectos adversos en los dos grupos que usaron lapatinib en el tratamiento neoadyuvante. Un total de 42 pacientes necesitaron interrumpir el fármaco anti-HER2 (17 en el grupo B y 25 en el grupo C).

En el estudio de fase III NSABP B-41 (30) se asignaron aleatoriamente 529 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo a recibir tratamiento neoadyuvante en 3 grupos: quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos (4 ciclos de epirubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel semanal durante 12 semanas) junto con trastuzumab semanal concomitante con los taxanos (grupo A), el mismo esquema de quimioterapia junto con lapatinib concomitante con taxanos (grupo B) y el mismo esquema de quimioterapia junto con trastuzumab semanal y lapatinib, ambos concomitantes con taxanos (grupo C). Tras la cirugía, los tres grupos recibieron trastuzumab adyuvante hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue medir la tasa de RCp (ypT0/is). Se detectó mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento anti-HER2 por efectos adversos en los dos grupos que usaron lapatinib (24 % en el grupo B y 26 % en el grupo C) que en el que usó solo trastuzumab (15 %). La tasa de RCp fue mayor en el grupo de combinación de los fármacos anti-HER2, pero a diferencia de otros estudios, este resultado no fue estadísticamente significativo (grupo A: 52,5 %, grupo B: 45,4 % y grupo C: 62 %) (grupo A frente al grupo C: $p = 0,095$; grupo A frente al grupo B: $p = 0,99$). De la misma manera que en otros estudios comentados previamente, se observó un aumento de la tasa de RCp en las pacientes con receptores hormonales negativos y también se objetivaron más efectos adversos de grados 3-4 en los grupos tratados con lapatinib.

Existe otro estudio, el GeparQuinto (31), que no evaluó el uso de lapatinib con otro anti-HER2 asociado a quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, sino que lo comparó con trastuzumab. Se trata de un estudio de fase III en el que se asignaron aleatoriamente 620 pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo a recibir quimioterapia basada en antraciclinas (epirubicina y ciclofosfamida) con trastuzumab durante 4 ciclos seguidos de docetaxel con trastuzumab durante 4 ciclos o a recibir el mismo esquema de quimioterapia asociado a lapatinib desde el inicio del tratamiento neoadyuvante. Tras la cirugía, ambos grupos recibían trastuzumab adyuvante hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue la tasa de RCp (ypT0 y ypN0), que fue del 30,3 % en el grupo de quimioterapia con trastuzumab y del 22,7 % en el grupo de quimioterapia con lapatinib ($p = 0,04$). Cabe destacar que el 17 % de las pacientes del grupo de lapatinib tuvieron que interrumpir el tratamiento y continuar con quimioterapia, en comparación con el 4 % en el grupo de trastuzumab. Ante los resultados de este estudio, no se recomienda usar lapatinib como único tratamiento anti-HER2 asociado a quimioterapia en este tipo de pacientes.

Tras la evidencia del beneficio en RCp con la terapia de doble bloqueo anti-HER2 en estas pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, el estudio PAMELA (32)

quiso ir un paso más allá. Se trata de un estudio de fase II de un solo grupo en el que se pretendió demostrar que las pacientes con el subtipo HER2 enriquecido con cáncer de mama HER2 positivo eran aquellas que obtenían una mayor tasa de RCp (ypT0/is) con el doble bloqueo anti-HER2 (lapatinib y trastuzumab) sin quimioterapia. Los subtipos moleculares intrínsecos se determinaron con el predictor PAM50. De las 151 pacientes reclutadas en el estudio, 101 (67 %) se identificaron con el subtipo HER2 enriquecido. De estas, el 41 % obtuvo una RCp respecto al 10 % en las pacientes sin HER2 enriquecido ($p = 0,0004$). En el global de las pacientes, la RCp fue del 30 %. No obstante, a pesar de que la tasa de RCp no fue superior respecto a otros estudios, este trabajo mostró que el subtipo molecular HER2 enriquecido podría considerarse como un predictor de sensibilidad al doble bloqueo anti-HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Los estudios anteriormente descritos reafirman que el doble bloqueo anti-HER2 en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo consigue una mayor tasa de RCp que el uso de un solo fármaco anti-HER2. Sin embargo, el elevado número de efectos adversos con la combinación de trastuzumab y lapatinib y las consecuentes interrupciones de tratamiento han limitado su uso en la neoadyuvancia (Tabla IV).

DEESCALAR TRATAMIENTO

Tal y como ha podido observarse en algunos estudios comentados previamente, existe un porcentaje de pacientes que consiguen una RCp solo con el doble bloqueo anti-HER2 sin quimioterapia (NeoSphere trastuzumab + pertuzumab RCp: 16,8 %; KRISTINE TDM-1 + pertuzumab RCp: 44 %; PAMELA lapatinib + trastuzumab RCp: 30 %), lo que a su vez ocasiona un menor porcentaje de efectos adversos derivados de la misma quimioterapia. Por ese motivo se han realizado otros estudios que pretenden demostrar si es posible desescalar el tratamiento neoadyuvante, sobre todo en las pacientes que consiguen una rápida respuesta con el doble bloqueo anti-HER2.

Revisando los trabajos mencionados, el subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales negativos presenta mayores tasas de RCp respecto a aquellas con receptores hormonales positivos. Por lo tanto, podría suponerse que este subgrupo de pacientes podría presentar una mejor respuesta al doble bloqueo anti-HER2 sin necesidad de recibir quimioterapia.

Uno de los estudios que analizó esta hipótesis fue el fase II WSG-ADAPT, que evaluó por separado la respuesta de estas dos entidades (HER2 positivo con receptores hormonales positivos o negativos).

TABLA IV.
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + LAPATINIB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos \geq G3	Toxicidad cardíaca
NeoALTTO 2012 Fase III (28)	Grupo A: LP (1500 mg) \times 6 sem \rightarrow P (80 c/ sem) + LP (1500 mg) \times 12 sem	n = 455 (HER2+)	Grupo A: 24,7 % RH+: 16,1 % RH-: 33,7 %	Grupo A: 20 %	Grupo A: 42,9 %	Diarrea (A: 23,4 %; B: 2 %; C: 21,1 %)	NR
	Grupo B: TTZ (C1 4 mg/kg \rightarrow 2 mg/kg c/ sem) \times 6 sem \rightarrow P + TTZ \times 12 sem	Grupo B: 149 RH+: 50,3 % RH-: 49,7 %	Grupo B: 29,5 % RH+: 22,7 % RH-: 36,5 %	Grupo B: 27,6 %	Grupo B: 38,9 %	Toxicidad hepática (A: 17,5 %; B: 7,4 %; C: 9,9 %)	
	Grupo V: LP (1000 mg) + TTZ \times 6 sem \rightarrow P + LP (1000 mg) + TTZ \times 12 sem	Grupo C: 152 RH+: 50,7 % RH-: 49,3 %	Grupo C: 51,3 % RH+: 41,6 % RH-: 61,3 %	Grupo C: 46,8 %	Grupo C: 41,4 %	Neutropenia (A: 14,3 %; B: 1,3 %; C: 7,2 %)	
						Alteración cutánea (A: 6,5 %; B: 2,7 %; C: 6,6 %)	
CHER-LOB 2012 Fase II (29)	Grupo A: P (80 c/ sem) + TTZ (C1 4 mg/kg \rightarrow 2 mg/kg) \times 12 sem \rightarrow FEC (600, 75, 600) \times 4 + TTZ sem	n = 121 (HER2+)	Grupo A: 36 RH+: 58,2 % RH-: 41,7 %	Grupo A: 25 %	Grupo A: 66,7 %	Neutropenia (A: 39 %; B: 36 %; C: 41 %)	2-3 % en todos los grupos
	Grupo B: P \times 12 sem + LP (1500 mg) \rightarrow FEC \times 4 + LP (1500 mg)	Grupo B: 39 RH+: 61,5 % RH-: 38,5 %	NR	Grupo B: 26,3 %	Grupo B: 57,9 %	Diarrea (A: 2,7 %; B: 33,3 %; C: 34,8 %)	
	Grupo C: P + TTZ \times 12 sem + LP (1000 mg) \rightarrow FEC \times 4 + TTZ + LP (1000 mg)	Grupo C: 46 RH+: 60,9 % RH-: 39,1 %		Grupo C: 46,7 %	Grupo C: 68,9 %	Toxicidad cutánea (A: 5,5 %; B: 12,8 %; C: 10,8 %)	
						Toxicidad hepática (A: 2,7 %; B: 12,8 %; C: 4,3 %)	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA IV (CONT.).
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + LAPATINIB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos ≥ G3	Toxicidad cardíaca
GeparQuinto 2012	Grupo A: EC (90, 600) + TTZ (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg c/ 3 sem) × 4 → Doce (100) + TTZ × 4	n = 620 (HER2+)	NR	Grupo A: 30,3 %	Grupo A: 63,6 %	Neutropenia (A: 79,5 %; B: 75,5 %)	Grupo A: 0,3 %
	Grupo B: EC + LP (C1 1000 mg → 1250 mg) × 4 → Doce + LP (C1 1000 mg → 1250 mg) × 4	Grupo B: 311 RH+: 56 % RH-: 44 %		Grupo B: 22,7 %	Grupo B: 58,6 %	Toxicidad cutánea (A: 0,7 %; B: 7,1 %)	Grupo B: 2,6 %
NSABP B-41 2013	Grupo A: Doxo (60) + Ciclo (600) × 4 → P (80 c/ sem) + TTZ (C1 4 mg/kg → 2 mg/kg c/ sem) × 4	n = 529 (HER2+)	Grupo A: 52,5 % RH+: 46,7 % RH-: 65,5 %	Grupo A: 49,4 % RH+: 45,5 % RH-: 58,2 %	NR	Neutropenia (A: 13 %; B: 12 %; C: 12 %)	Grupo A: 14 %
	Grupo B: Doxo + Ciclo × 4 → P + LP (1500 mg) × 4	Grupo B: 174 RH+: 58 % RH-: 42 %	Grupo B: 53,2 % RH+: 48 % RH-: 60,6 %	Grupo B: 47,4 % RH+: 42 % RH-: 54,9 %		Diarrea (A: 2 %; B: 20 %; C: 27 %)	Grupo B: 22 %
	Grupo C: Doxo + Ciclo × 4 → P + TTZ + LP (1000 mg) × 4	Grupo C: 174 RH+: 62 % RH-: 38 %	Grupo C: 62 % RH+: 55,6 % RH-: 73 %	Grupo C: 60,2 % RH+: 54,6 % RH-: 69,8 %		Toxicidad cutánea (A: 0 %; B: 4 %; C: 1 %)	Grupo C: 8 %
PAMELA 2017	LP (1000 mg) + TTZ (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg) × 18 sem	n = 151 (HER2+)	HER2+: 30 % RH+: 18 % RH-: 43 %	HER2 enriq: 41 % RH+: 32 % RH-: 46 %	HER2 enriq: 35 % HER2 n-enriq: 10 %	Diarrea: 3 % Toxicidad cutánea: 2 %	NR
Fase II (32)		HER2 enriq: 101 RH+: 38 % RH-: 63 % HER2 n-enriq: 50 RH+: 78 % RH-: 22 %	HER2 n-enriq: 10 % RH+: 5 % RH-: 27 %			Toxicidad hepática: 3 %	

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirrubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; T-DMI: trastuzumab emtansina; LP: lapatinib; NR: no reportado; G3: grado 3; tm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; c/:cada; sem: semanas; enriq: enriquecido; n-enriq: no enriquecido; C1: primer ciclo. *Toxicidad cardíaca: Definida como disminución de la fracción de eyección > 10 %.

En el subgrupo de HER2 positivo y receptores hormonales negativos (WSG-ADAPT) (33) se evaluó la no inferioridad en la tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) con el doble bloqueo anti-HER2 con o sin quimioterapia. Se asignaron aleatoriamente 160 pacientes en dos grupos: a 4 ciclos de pertuzumab y trastuzumab (grupo A) o a 4 ciclos de paclitaxel semanal asociado al doble bloqueo anti-HER2 (grupo B). Se detectó una tasa de RCp significativamente mayor en el grupo que combinaba taxanos con el doble bloqueo HER2, que fue del 90,5 % respecto al 34,4 % con el doble bloqueo anti-HER2. Por lo tanto, el subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con receptores hormonales negativos se benefician del doble bloqueo anti-HER2 asociado a quimioterapia y no estaría indicado desescalar el tratamiento en ellas.

En el subgrupo HER2 positivo y receptores hormonales positivos (WSG-ADAPT) (34) se analizó si la terapia endocrina asociada a terapia anti-HER2 podría tener un papel en el tratamiento neoadyuvante sin administrar quimioterapia. Se asignaron aleatoriamente 380 pacientes en tres grupos a recibir durante 12 semanas: TDM-1 (grupo A), TDM-1 asociado a terapia endocrina (grupo B) y trastuzumab asociado a terapia endocrina (grupo C). En un análisis intermedio se observó que, en general, la tasa de RCp fue del 30,8 % (grupo A: 40,5 %, grupo B: 45,8 % y grupo C: 6,7 %). Por lo tanto, en este subgrupo de pacientes con sensibilidad hormonal podría valorarse desescalar el tratamiento (incluso a TDM-1 exclusivamente), aunque sería necesario evaluar estos resultados en más estudios prospectivos.

Otro aspecto relevante a la hora de desescalar el tratamiento es valorar el uso o no de antraciclina en el tratamiento neoadyuvante. En el estudio de fase III TRAIN-2 (35) se evaluó la tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con esquemas de tratamiento que incluían o no antraciclina asociado a doble bloqueo anti-HER2. Se asignaron aleatoriamente 438 pacientes en dos grupos en los que se asociaba doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) desde el inicio del tratamiento, pero los esquemas de quimioterapia eran diferentes: el grupo A incluía antraciclina (FEC) durante 3 ciclos seguidos de 6 ciclos de paclitaxel semanal y carboplatino, y el grupo B no incluía antraciclina (consistía en 9 ciclos de paclitaxel semanal y carboplatino). La diferencia de la tasa de RCp entre los 2 grupos no fue estadísticamente significativa ($p = 0,95$). En el grupo A fue del 67 % y en el grupo B, del 68 %. Asimismo, los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Se observó un incremento de casos de neutropenia febril y de toxicidad cardíaca en el grupo de antraciclina.

El estudio PHERGain (36) evaluó la desescalada o la escalada del tratamiento neoadyuvante mediante el análisis de respuesta objetivada por PET-TC. Se trata de un estudio de fase II en el que se asignaron aleato-

riamente 356 pacientes en 2 grupos: el grupo A recibía quimioterapia (docetaxel y carboplatino) asociada a doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) y el grupo B recibía únicamente el doble bloqueo anti-HER2. Antes del tratamiento se realizaba un PET-TC basal y se repetía en ambos grupos tras recibir los primeros 2 ciclos y, en función del resultado, podía modificarse el tratamiento. En el grupo A las pacientes continuaban con el mismo esquema de tratamiento durante 4 ciclos independientemente de la respuesta objetivada; en cambio, en el grupo B, si después del PET-TC no se objetivaba respuesta al tratamiento, se escalaba y se añadía docetaxel + carboplatino al doble bloqueo anti-HER2 durante 6 ciclos más. Si, por el contrario, en el grupo B sí que se observaba respuesta, se continuaba con el doble bloqueo anti-HER2 durante 6 ciclos más. Del total de pacientes, se observó respuesta por PET-TC en 288 (81 %) tras 2 ciclos de tratamiento, de las que 86 (37,9 %) del grupo B obtuvieron finalmente una RCp (ypT0/is y ypN0) ($p < 0,0001$). En las no respondedoras por PET-TC, se objetivó una tasa de RCp del 10 % en el grupo A y del 25,9 % en el grupo B (Tabla V).

A pesar de usar el mismo esquema de tratamiento neoadyuvante, existen varios factores que pueden conllevar a que pacientes con cáncer de mama HER2 positivo obtengan tasas de RCp diferentes (por ejemplo, el estado de los receptores hormonales, el subtipo molecular intrínseco, etc.). Por ese motivo se han realizado distintos estudios: para intentar averiguar qué factores influyen en la respuesta al tratamiento y, por lo tanto, encontrar a las pacientes que podrían beneficiarse del doble bloqueo anti-HER2 y las que requerirían la combinación con quimioterapia.

Recientemente se ha desarrollado una prueba que brinda estimaciones precisas del riesgo de recurrencia y de la probabilidad de lograr RCp en el cáncer de mama HER2 positivo en etapas tempranas. Se trata de la prueba HER2DX (37), un clasificador basado en características clínicas y en la expresión de 27 genes que es capaz de proporcionar dos puntuaciones independientes para predecir tanto la supervivencia a largo plazo como la probabilidad de conseguir una RCp en pacientes con cáncer de mama precoz HER2. Conocer esta información antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante podría permitir la identificación de aquellas pacientes que pudiesen beneficiarse de una escalada o desescalada del tratamiento. No obstante, se requieren más estudios para valorar qué situaciones serían las adecuadas para el uso de esta prueba.

DISCUSIÓN

El subtipo HER2 positivo es uno de los fenotipos más agresivos dentro del cáncer de mama. Debido al desarrollo de fármacos que bloquean la unión del ligando a su receptor a través de la membrana extra-

TABLA V.
ESTUDIOS PARA VALORAR DESESCALAR TRATAMIENTO COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos \geq G3	Toxicidad cardíaca
WSG-ADAPT 2017 Fase II (33)	Grupo A: P (80 c/ 3 sem) + TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg) + PTZ (C1 840 m \rightarrow 420 mg) \times 12 sem Grupo B: TTZ + PTZ \times 12 sem	n = 134 (HER2+/RH-) Grupo A: 42 Grupo B: 92	NR	Grupo A: 90,5 % Grupo B: 34,4 %	NR	NR (no especifican el grado del efecto adverso)	Grupo A: 2,4 % Grupo B: 0 %
TRAIN-2 2018 Fase III (35)	Grupo A: FEC (500, 90, 500) + TTZ (C1 8 mg/kg \rightarrow 6 mg/kg c/ 3 sem) + PTZ (C1 840 mg \rightarrow 420 mg) \times 3 \rightarrow P (80 d1 y d8) + CBDCA (AUC6) + TTZ + PTZ \times 6 Grupo B: P + CBDCA + TTZ + PTZ \times 9	n = 438 (HER2+) Grupo A: 219 HR+: 59 % HR-: 41 % Grupo B: 219 HR+: 58 % HR-: 42 %	NR	Grupo A: 67 % RH+: 51 % RH-: 89 % Grupo B: 68 % RH+: 55 % RH-: 84 %	Grupo A: 56 % Grupo B: 60 %	Neutropenia (A: 42 %; B: 48 %) Diarrea (A: 12 %; B: 17 %) Hipocalcemia (A: 8 %; B: 4 %) Neuropatía sensitiva periférica (A: 5 %; B: 7 %)	Grupo A: 3 % Grupo B: < 1 %
PHERGain 2021 Fase II (36)	Grupo A: Doce (75) + CBDCA (AUC6) + TTZ sc (600 mg) + PTZ (C1 840 mg \rightarrow 420 mg) \times 2 \rightarrow PET-TC \rightarrow Mismo esquema \times 4 \rightarrow IQ \rightarrow TTZ sc + PTZ (+ terapia endocrina si RH+) Grupo B: TTZ sc + PTZ (+ terapia endocrina si RH+) \times 2 \rightarrow PET-TC: *Si respuesta: TTZ sc + PTZ (+ terapia endocrina si RH+) \times 6 \rightarrow IQ -Si RCp: TTZ sc + PTZ (+terapia endocrina si RH+) \times 10 -Si no RCp: Doce + CBDCA + TTZ sc + PTZ \times 4 *No respuesta: Doce + CBDCA + TTZ + PTZ \times 6 \rightarrow IQ \rightarrow TTZ + PTZ (terapia endocrina si RH+) \times 10	n = 356 (HER2+) Grupo A: 71 RH+: 62 % RH-: 38 % Grupo B: 285 RH+: 67 % RH-: 33 %	NR	Grupo A: 57,7 % -Respondedores por PET-TC con RCp: 65,6 % (40/61) -No respondedores por PET-TC con RCp: 10 % (1/10) Grupo B: 35,4 % -Respondedores por PET-TC con RCp: 37,9 % (86/227) -No respondedores por PET-TC con RCp: 25,9 % (15/58)	NR	Neutropenia (A: 12 %; B: 5 %) Diarrea (A: 10 %; B: 2 %) Estomatitis (A: 9 %; B: < 1 %)	NR

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; T-DMI: trastuzumab emtansina; LP: lapatinib; NR: no reportado; G3: grado 3; ttm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; c/:cada; sem: semanas; enriq: enriquecido; n-enriq: no enriquecido; C1: primer ciclo. *Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección > 10 %.

o intracelular, las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico alcanzaron mejores tasas de SG y de SLP. Estos mismos fármacos trasladados al escenario de la enfermedad precoz demostraron también que mejoraban el pronóstico y que aumentaban la posibilidad de conseguir respuestas completas en la neoadyuvancia (3,4).

Inicialmente la incorporación de trastuzumab al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia dobló la tasa de RCp respecto a quimioterapia sola (estudio NOAH) (13): del 20 al 40 % sin aumentar la toxicidad cardíaca. Además, en estudios posteriores se observó que esos resultados se traducían en mayores SG y SLE.

Añadir trastuzumab al tratamiento con antraciclina y taxanos y posteriormente continuar con el fármaco anti-HER2 hasta completar un año también demostró un aumento en la SG. Por otro lado, la administración concomitante de trastuzumab con antraciclina no parece aportar mayor beneficio en la tasa de RCp. Su uso se acepta de forma concomitante a taxanos y secuencialmente a antraciclina (estudio Z1041) (17).

El doble bloqueo anti-HER2 se ha explorado en varios estudios (pertuzumab + trastuzumab, TDM-1 + pertuzumab, lapatinib + trastuzumab, etc.) con el objetivo de aumentar la tasa de RCp bloqueando distintas uniones con el receptor HER2. El fase II NeoSphere (19) fue uno de los primeros estudios que demostró que el doble bloqueo con pertuzumab + trastuzumab asociado a quimioterapia aportaba mayores tasas de RCp que con solo un fármaco anti-HER2, sin ocasionar más toxicidad cardíaca. Existen otros ensayos en los que se incluye el doble bloqueo con pertuzumab + trastuzumab y quimioterapia (TRYPHAENA [20] y BERENICE [21]) y en los que, aunque el objetivo primario fue la seguridad cardíaca, también mostraron un claro beneficio a favor de la combinación de fármacos anti-HER2 (con una tasa de RCp superior al 50 % en todos los grupos).

A partir del estudio (NeoSphere), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de pertuzumab + trastuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.

Otros estudios que analizan combinaciones entre fármacos anti-HER2 y quimioterapia vuelven a reafirmar que la tasa de RCp en el grupo tratado con el doble bloqueo anti-HER2 es superior respecto al que es tratado con uno de los dos fármacos (RCp en torno al 40-60 % según el estudio) (28-31). Sin embargo, el doble bloqueo TDM-1 + pertuzumab no se recomienda como tratamiento neoadyuvante al objetivarse mayor progresión locorregional previa a la cirugía y mayor recurrencia de la enfermedad a largo plazo (KRISTINE) (25,26).

El papel de las antraciclina como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo se ha discutido ampliamente. El uso de esquemas de quimioterapia libre de antraciclina (docetaxel + carboplatino)

parece una opción válida, ya que la tasa de RCp es similar a los esquemas que incluyen antraciclina y, además, la toxicidad cardíaca es menor (TRAIN-2 [35] y TRYPHAENA [20]). En el estudio BCIRG-006 (38) de adyuvancia, la SG y la SLE a 5 años no fueron superiores en el grupo que incluía antraciclina ($p = 0,04$). Sin embargo, en el estudio TRYPHAENA, el grupo tratado sin antraciclina presentó mayor número de efectos adversos severos.

El doble bloqueo anti-HER2 sin quimioterapia se ha explorado en otros estudios para intentar desescalar el tratamiento neoadyuvante. En el estudio NeoSphere (19) hubo casi un 17 % de pacientes que obtuvieron una RCp solo con la combinación de pertuzumab + trastuzumab, pero la rama en la que se añadía docetaxel obtuvo un 63,2 % de RCp en HER2+/RH-. Otro estudio de fase II mostró una clara diferencia en las tasas de RCp a favor del grupo tratado con doble bloqueo anti-HER2 + quimioterapia (WSG-ADAPT) respecto al que solo se trató con pertuzumab + trastuzumab (90,5 % frente al 34,4 %, respectivamente) en pacientes con receptores hormonales negativos (33). La tasa de RCp que se objetivó en el grupo tratado con quimioterapia + doble bloqueo anti-HER2 fue superior comparándola con el mismo grupo del estudio NeoSphere, lo que podría explicarse en parte por la inclusión de más tumores avanzados en comparación al estudio WSG-ADAPT y no tanto por el tipo de taxano utilizado.

Por otro lado, la heterogeneidad del cáncer de mama evidenciada en distintos estudios debida a la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas es también uno de los factores que intervienen en la variabilidad de la RCp en función del tratamiento utilizado. Por ese motivo, en algunos estudios se estratifican los receptores hormonales y se ha observado que, en aquellos que son negativos, las tasas de RCp son superiores respecto a los positivos.

En resumen, la terapia dirigida anti-HER2 ha supuesto un cambio significativo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 (tanto metastásico como en etapas más tempranas). En la neoadyuvancia, el doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab asociado a quimioterapia se ha asentado como pilar fundamental al obtener tasas de RCp superiores al 50 %. Usar esquemas sin antraciclina puede ser una opción válida, pero es importante individualizar el tratamiento o seleccionar a las pacientes en función de sus características clínico-patológicas.

La heterogeneidad del cáncer de mama HER2 positivo supone un reto de cara al tratamiento de las pacientes. Aunque no han podido identificarse claramente cuáles son los factores predictivos de respuesta a los distintos esquemas utilizados, sabemos que un porcentaje no despreciable de pacientes puede conseguir una RCp únicamente con el doble bloqueo. Esto podría suponer una opción para aquellas pacientes no tributarias a recibir qui-

mioterapia y evitar así sobre- o infratratamientos. Por ese motivo, a día de hoy es necesario realizar más estudios prospectivos para determinar mejor este último aspecto.

CORRESPONDENCIA:

Elsa Dalmau
Servicio de Oncología Médica
Parc Taulí Hospital Universitari
Parc Taulí, 1
08208 Sabadell, Barcelona
e-mail: edalmau@tauli.cat

BIBLIOGRAFÍA

- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):438-51. DOI: 10.3322/caac.21583
- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(7):808-19. DOI: 10.1093/jnci/djaa201
- Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on Breast Cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2838-48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
- 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):617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85. DOI: 10.1200/JCO.2007
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82. DOI: 10.1126/science.3798106
- Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751-60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6113
- Cortázar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet* 2014;384(9938):164-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(2):460-9. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.2.460
- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathological complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037-44. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.6914
- Shi Y, Fan X, Deng H, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol* 2015;194(9):4379-86. DOI: 10.4049/jimmunol.1402891
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3676-85. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.032
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4
- Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2024-31. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8451
- Untch M, Fasching P, Konecny G, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG Study Groups. *J Clin Oncol* 2011;25:3351-3351. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4930
- Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2012;13(9):869-78. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
- Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;14(13):1317-25. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70502-3
- Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell* 2004;5:317-28. DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00083-2
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2012;13(1):25-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182
- Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicentre, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018;29(3):646-53. DOI: 10.1093/annonc/mdx773
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet* 2016;17(6):791-800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab.paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;17(3):345-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00542-2
- Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280-90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1776
- Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2018;19(1):115-26. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7

26. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Three-year outcomes from the phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol* 2019;37(25):2206-16. DOI: 10.1200/JCO.19.00882
27. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001;1(2):85-94.
28. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3
29. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer, results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1989-95. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.0823
30. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;14(12):1183-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70411-X
31. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2012;13(2):135-44. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70397-7
32. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;18(4):545-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30021-9
33. Nitz U, Gluz O, Graeser M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): a 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. DOI: 10.1093/annonc/mdx494
34. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. Abstract S5-03: Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer. *Cancer Res* 2016;76:S5-03. DOI: 10.1159/000444354
35. Van Ramshorst M, van der Voort A, van Werkhoven E, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2018;19(12):1630-40. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9
36. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, et al. Chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet* 2021;22(6):858-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00122-4
37. Prat A, Guarneri V, Pascual T, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2022;75(8):103801. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103801
38. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383

Terapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado

JAVIER SOTO ALSAR, ISABEL ECHAVARRÍA DÍAZ-GUARDAMINO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). Madrid

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es el subtipo de cáncer de mama (CM) más agresivo y de peor pronóstico. En el escenario de enfermedad localmente avanzada, la neoadyuvancia con diferentes esquemas de quimioterapia (QT) es la terapia de elección, y, de forma reciente, se ha incorporado la inmunoterapia. Sin embargo, un porcentaje nada desdeñable de las enfermas tendrá una recaída de la enfermedad, por lo que es necesario optimizar el tratamiento en este subgrupo poblacional con el objetivo de mejorar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidiva. El uso de platinos, añadir tratamientos adyuvantes como capecitabina o la incorporación de nuevos agentes como inmunoterapia, inmunoconjugados o terapias dirigidas se posicionan como opciones válidas para mejorar el pronóstico de las pacientes. La determinación de mutaciones en BRCA, valorar de forma adecuada la respuesta patológica a la neoadyuvancia o clasificar molecularmente el CMTN podrían ayudar a una mejor selección del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama triple negativo. Quimioterapia neoadyuvante. Respuesta completa patológica. Terapia adyuvante. Inmunoterapia. Inmunoconjugados.

INTRODUCCIÓN

Dentro de todos los subtipos de cáncer de mama, el CMTN supone aproximadamente un 15 % de todos los casos diagnosticados. Se trata de un diagnóstico de exclusión, de tal manera que se caracteriza por la ausen-

ABSTRACT

Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive breast cancer subtype with the worst prognosis. In the setting of locally advanced disease, neoadjuvant treatment with different chemotherapy regimens is the therapy of choice, and recently, combined chemoimmunotherapy has become the standard of care. However, an important amount of patients will relapse, making necessary the treatment optimization in this population in order to improve survival and reduce the risk of recurrence. The use of platinums, the addition of adjuvant treatments such as capecitabine or the incorporation of new agents such as immunotherapy, immunoconjugates or targeted therapies, are valid options for improving the prognosis of patients. The determination of BRCA mutations, the adequate assessment of the pathological response to neoadjuvant therapy or the molecular classification of TNBC could help improve the treatment selection.

KEYWORDS: Triple negative breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Pathologic complete response. Adjuvant therapy. Immunotherapy. Immunoconjugates.

cia de expresión de receptor de estrógenos, receptor de progesterona (RE y RP < 1 %) y de amplificación del HER2.

El CMTN es una entidad con unas características epidemiológicas diferenciales con respecto al resto de cánceres de mama: presenta una mayor incidencia en la

premenopausia, se diagnostica a edades más precoces, es más frecuente en mujeres afroamericanas y se asocia en mayor medida con mutaciones en BRCA 1/2.

Los CMTN suelen ser de alto grado, con fenotipos más agresivos, y la histología mayoritaria es de tipo ductal infiltrante. Debido a lo anterior, son tumores de rápido crecimiento y están sobrerrepresentados entre los tumores de intervalo (tumores diagnosticados entre controles rutinarios de los programas de cribado). Aproximadamente un 80 % se diagnostican en estadios localizados (I y II), un 16 % en estadio III y el 5 % debutan como estadio IV.

El patrón de recaída del CMTN es característico, con un porcentaje de recidivas superior al de otros subtipos, con recidivas más precoces y una mayor incidencia de metástasis viscerales, en especial en el pulmón, en el sistema nervioso central y en el hígado. El pico de recaída suele estar entre los 2-3 años y es excepcional a partir de los 5 años del diagnóstico. Por ello, la mayoría de las muertes ocurre en los 5 primeros años tras el diagnóstico. La supervivencia global a 5 años es de alrededor del 77 % en comparación con el 93 % que presenta el resto de subgrupos.

Como se ha comentado previamente, la mutación en BRCA se asocia con frecuencia al desarrollo de CMTN; alrededor del 15-20 % de ellos ocurren en paciente portadoras de la mutación. Además, de las pacientes portadoras de la mutación en BRCA1 que desarrollan un CM, hasta el 60-80 % serán diagnosticadas de un tumor TN, mientras que en el caso de las portadoras de BRCA2 este porcentaje se sitúa en torno al 20-25 %. Por ello, y debido a la irrupción de olaparib adyuvante en el tratamiento de las pacientes con mutación germinal en BRCA1/2 de alto riesgo, actualmente se recomienda realizar un estudio genético a toda paciente con CMTN e indicación de quimioterapia.

Dado que el CMTN no es una entidad homogénea se han propuesto varias clasificaciones basadas en expresión génica, entre las que destacan los subtipos intrínsecos por PAM50 (*basal-like*, que representa en torno al 80 % de los CMTN, *HER2-enriched*, luminal A y luminal B) y el TNBCtype de Lehmann (*basal-like 1*, *basal-like 2*, mesenquimal y *luminal androgen receptor* o LAR). Diversos estudios apuntan hacia distintas tasas de respuesta a la QT según el subtipo y los tumores basales son los que mayor respuesta alcanzan. Sin embargo, el valor predictivo y pronóstico de estas clasificaciones genómicas no se ha demostrado claramente y, por tanto, aún no se han implementado en la práctica clínica habitual.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Dado que el CMTN es un subtipo de peor pronóstico, con mayor porcentaje de recidivas metastásicas y menor

supervivencia, es crucial optimizar los tratamientos sistémicos en el escenario de enfermedad no metastásica con el objetivo de minimizar las recaídas, y en consecuencia, aumentar la supervivencia.

La administración de QT adyuvante en pacientes con CMTN ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad. El mayor beneficio es en tumores que expresan receptores hormonales.

Las principales guías nacionales e internacionales recomiendan el uso de QT adyuvante en aquellos tumores triple negativos con un tamaño superior a 1 cm o con afectación ganglionar. En tumores de entre 0,6 y 1 cm, la QT adyuvante puede ser una opción y en aquellos de menos de 0,5 cm o con histologías de mejor pronóstico (carcinoma apocrino, adenoide quístico o secretor juvenil o metaplásico de bajo grado) no existe indicación de terapia adyuvante.

No obstante, y por lo anteriormente expuesto, dado que la práctica totalidad de estos tumores van a precisar recibir tratamiento sistémico complementario, su administración de manera neoadyuvante está ganando terreno en los últimos años. Además, en el caso de CMTN localmente avanzado, la neoadyuvancia está indicada en todos los casos.

Los objetivos de la neoadyuvancia son aumentar el número de cirugías conservadoras, tratar las posibles micrometástasis y, sobre todo, evaluar el pronóstico de las pacientes, ya que, como veremos más adelante, existe una clara relación entre la respuesta a la QTNA y el pronóstico a largo plazo, así como adecuar el tratamiento adyuvante en caso de existir enfermedad residual. De forma general, las guías clínicas recomiendan la administración de QT neoadyuvante en todos los CMTN con tamaño superior a los 2 cm o con afectación ganglionar. En casos seleccionados puede valorarse extender la indicación.

Como se ha comentado en el apartado anterior, a toda mujer que desarrolla un CMTN debería ofrecérsele estudio genético. Puede aprovecharse el tiempo que se emplea en administrar el tratamiento neoadyuvante para dicho fin. Esto, como veremos más adelante, va a cobrar cada vez mayor importancia, ya que la presencia de ciertas mutaciones, como BRCA 1 o BRCA 2, va a condicionar el tratamiento posterior a la neoadyuvancia, tanto la cirugía (posibilidad de tratamientos quirúrgicos profilácticos) como el tratamiento adyuvante posterior.

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA NEOADYUVANCIA.

IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A pesar del mal pronóstico inherente al CMTN, este se asocia con mayores tasas de respuesta a la QT en comparación con los otros subtipos de CM, lo que constituye la paradoja del triple negativo: mayores res-

puestas, pero peor pronóstico, probablemente debido al mal pronóstico de aquellas pacientes con mala respuesta a la QTNA.

Como se ha expuesto con anterioridad, el grado de respuesta a la QTNA va a jugar un papel pronóstico crucial en las pacientes con CMTN, incluso mayor que en pacientes con otros subtipos de CM. Las pacientes con CMTN que no alcanzan respuesta completa patológica (en inglés, *pathologic complete response*, pCR) tienen un pronóstico significativamente peor que aquellas que no presentan enfermedad residual tras la neoadyuvancia, con un riesgo de recidiva entre 6 y 9 veces superior en las primeras respecto a las segundas; por otro lado, las pacientes que logran una pCR tienen el mismo pronóstico que aquellas pacientes con otros subtipos de CM que también alcanzan pCR.

Se han propuesto diversas definiciones de pCR. Las más aceptadas son la ausencia de tumor en mama y axila (ypT0 ypN0) y la ausencia de tumor invasivo en mama y axila (ypT0/is ypN0), sin que apenas existan diferencias entre ambas en términos pronósticos.

No obstante, la división entre pCR y no pCR se ha mostrado insuficiente para reflejar de forma adecuada la heterogeneidad en el grado de respuesta al tratamiento

neoadyuvante en el grupo de pacientes que no alcanzan pCR. Hasta la fecha, se han propuesto diversas escalas para medir la enfermedad residual tras la QTNA.

De entre todas ellas, una de las más aceptadas en la actualidad es la Residual Cancer Burden de Symmans y colaboradores, en la que, a partir de un algoritmo basado en el tamaño del lecho tumoral, la celularidad residual y la afectación ganglionar tras la neoadyuvancia (número de ganglios y diámetro máximo de la afectación ganglionar), se clasifica la respuesta a la QT en:

- RCB-0 o respuesta patológica completa: sin evidencia de celularidad tumoral residual.
- RCB-I: enfermedad mínima residual.
- RCB-II: enfermedad residual moderada.
- RCB-III: enfermedad residual extensa.

Esta clasificación permite objetivar importantes diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a distancia en las pacientes con CMTN localmente avanzado sometidas a tratamiento neoadyuvante, que es del 87 % para pacientes con pCR, del 77 % con RCB-I, del 63 % con RCB-II y del 27 % con RCB-III (Fig. 1). Además, la ausencia de enfermedad a nivel ganglionar tras la neoadyuvancia supone un mejor pronóstico de manera significativa.

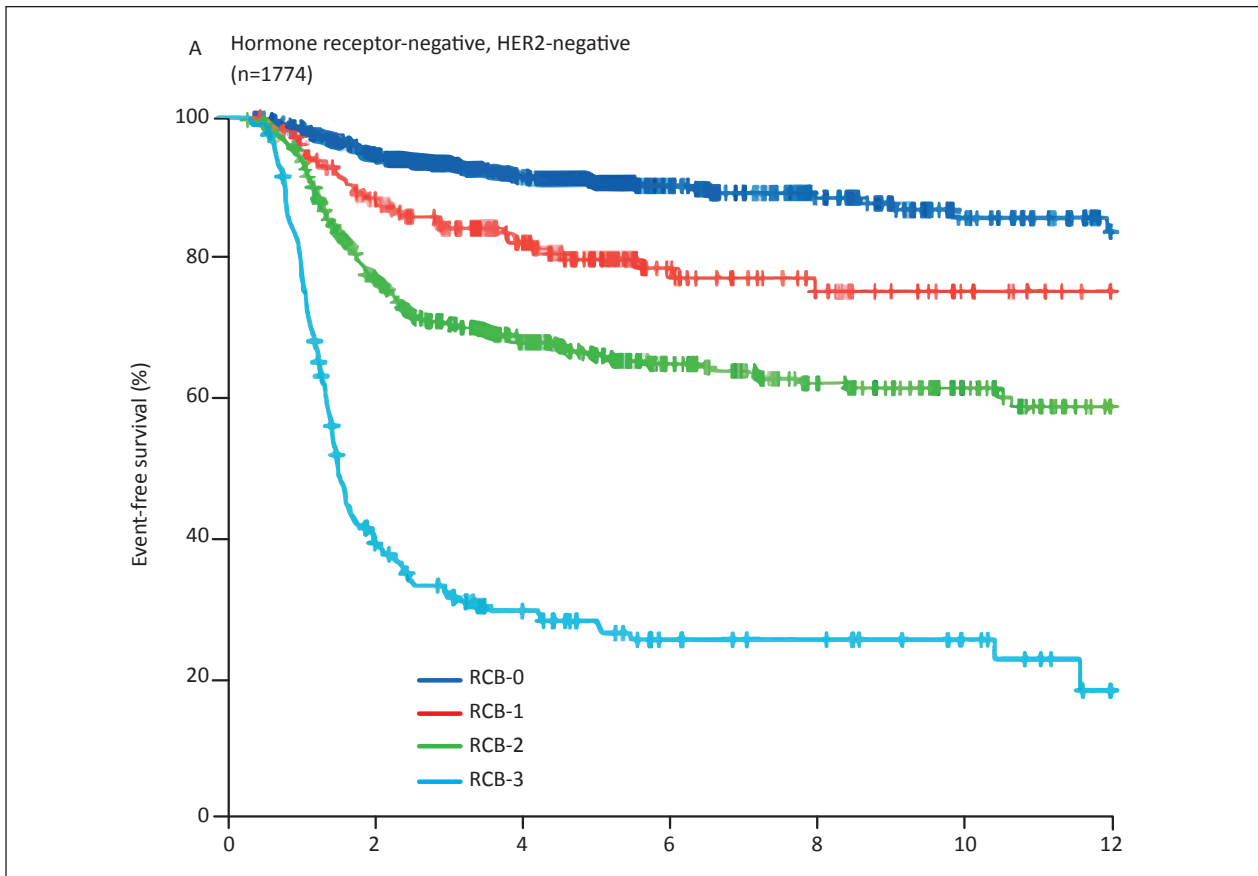


Fig. 1. Supervivencia libre de recidiva según la clasificación de Symmans en pacientes con CMTN. Yau C, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol* 2022.

Estas diferencias pronósticas en función de la respuesta a la QTNA permiten plantear un tratamiento adyuvante complementario en aquellas pacientes con enfermedad residual.

A pesar de que el valor pronóstico de la pCR parece indudable, resulta difícil trasladar estos beneficios a un incremento de supervivencia libre de evento (SLE) y de supervivencia global (SG). Esto puede deberse, por un lado, al pequeño tamaño muestral que se exige en los estudios de neoadyuvancia, con la subsiguiente falta de potencia estadística, y, por otro lado, los datos de supervivencia pueden verse alterados por factores como los tratamientos adyuvantes recibidos y el riesgo de las pacientes incluidas en los estudios.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EMPLEADOS EN NEOADYUVANCIA EN CMTN

El tratamiento neoadyuvante de las pacientes con CMTN localmente avanzado ha cambiado recientemente de manera drástica debido a la incorporación de pembrolizumab a las combinaciones de quimioterapia empleadas anteriormente, que suponían el tratamiento estándar de estas pacientes.

Este cambio de paradigma se debe al estudio de fase III KEYNOTE-522, que evaluó la combinación de pembrolizumab con la QTNA (carboplatino y paclitaxel seguido de antraciclina y ciclofosfamida), además del posterior tratamiento adyuvante con pembrolizumab hasta completar 1 año, en pacientes con CMTN de más de 1 cm con afectación ganglionar o superior a 2 cm independientemente de la afectación ganglionar. La rama de pembrolizumab y quimioterapia presentó una mayor tasa de pCR (64,8 % frente al 51,2 %, $p < 0,001$), así como un beneficio en la SLE a 3 años (84,5 % frente al 76,8 %, HR = 0,63). Además, en las pacientes que presentaron RCB-II se objetivó una diferencia notable en la SLE a 3 años, con una diferencia absoluta de casi el 20 % a favor del grupo que recibió pembrolizumab (75,7 % frente al 55,9 %, HR = 0,52). Por el contrario, no se objetivaron diferencias en la SLE entre las ramas de pembrolizumab y placebo en las pacientes con respuesta completa o en aquellas con enfermedad residual extensa. Estos datos favorables en términos de tasas de pCR y de beneficio en SLE han resultado en la aprobación de pembrolizumab junto con QT en el tratamiento neoadyuvante del CMTN precoz, con lo que se ha convertido en un nuevo estándar.

ESQUEMAS CLÁSICOS DE QUIMIOTERAPIA

Los esquemas clásicos basados en antraciclina y taxanos obtienen unas tasas de pCR en torno al 25-40 %. Se observa un incremento de respuestas y de supervivencia global con el uso de esquemas a dosis densas.

En los últimos años se ha explorado la posibilidad de emplear paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel): en el estudio GeparSepto se evaluó el tratamiento neoadyuvante con nab-paclitaxel frente a paclitaxel seguido de epirrubicina y ciclofosfamida. Se demostró un incremento estadísticamente significativo en la tasa de pCR de nab-paclitaxel frente a paclitaxel (38,4 % frente al 29 %). Este beneficio es mayor en el grupo de pacientes con CMTN (48 % frente al 26 %). Sin embargo, en el estudio ETNA, nab-paclitaxel no demostró de forma estadísticamente significativa un incremento en la tasa de pCR frente a paclitaxel, aunque sí un aumento numérico (de 41,3 % frente al 37,7 %) en las pacientes con CMTN.

COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA CON SALES DE PLATINO (TABLA 1)

El uso de platinos en el CMTN precoz supone uno de los mayores debates en esta patología. La razón fundamental del uso de platinos en las pacientes con CMTN es que un 10-20 % de estas pacientes presentan mutaciones en BRCA1/2 y hasta el 50-60 % adicional de estas pacientes presentan un fenotipo BRCAness, es decir, metilaciones del promotor o mutaciones (germinales o somáticas) de genes relacionados con la reparación del ADN mediante recombinación homóloga.

El primer estudio que evaluó el uso de platinos en el escenario neoadyuvante demostró, mediante el uso de cisplatino en monoterapia, una tasa de pCR del 21 % en población con CMTN no seleccionada y de hasta el 61 % en pacientes con mutaciones en BRCA1/2.

En el CALGB40603 se demostró que, tras un esquema de antraciclina y ciclofosfamida, la adición de carboplatino a paclitaxel aumentaba la tasa de pCR (61 % frente al 41 %) en aquellos pacientes que recibían al menos 11 dosis semanales de paclitaxel, con una tendencia al incremento de la SG a 5 años de manera no estadísticamente significativa (78,5 % frente al 72 %, HR = 0,68, IC 95 %, 0,44-1,06, $p = 0,089$).

En el estudio GeparSixto, en el que se incluyeron 315 pacientes con CMTN, las pacientes recibían paclitaxel y doxorubicina liposomal pegilada semanalmente durante 18 semanas y posteriormente bevacizumab con o sin carboplatino. Las pacientes con CMTN obtuvieron un incremento significativo de la tasa de pCR con carboplatino (53,2 % frente al 36,9 %, $p = 0,005$) y de la SLE a 3 años (86,1 % frente al 75,8 %, HR 0,56, IC 95 %, 0,34-0,93).

Sin embargo, en el estudio de fase II GEICAM/2006-03 no se demostró un aumento de la pCR al incorporar carboplatino a paclitaxel tras epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con fenotipo basal (es decir, pacientes con tumores triple negativos y expresión de citoqueratinas basales 5/6 o EGFR).

TABLA I.
ENSAYOS CLÍNICOS CON SALES DE PLATINO

Ensayo	Tratamiento	n	Definición pCR	Tasa pCR
Byrski <i>et al.</i> 2014	Cisplatino (BRCA mut)	107	ypT0/is ypN0	61 %
CALGB40603	Paclitaxel → ddAC	107	ypT0 ypN0	39 %
	Paclitaxel + Bev → ddAC	105		43 %
	Paclitaxel + Cb → ddAC	111		49 %
	Paclitaxel + Cb + Bev → ddAC	110		60 %
GeparSixto	AT → Bev	157	ypT0/is ypN0	36,9 %
	AT → Bev + Cb	158		53,2 %
BrigTNess	Paclitaxel + Cb + Veliparib → AC	316	ypT0/is ypN0	53 %
	Paclitaxel + Cb → AC	160		58 %
	Paclitaxel → AC	158		31 %
GEICAM/2006-03	EC → Docetaxel	46	ypT0	35 %
	EC → Docetaxel + Cb	48		30 %
WSG-ADAPT-TN	Nab-paclitaxel + gemcitabina	182	ypT0/is ypN0	28,7 %
	Nab-paclitaxel + carboplatino	154		45,9 %
NeoSTOP	Paclitaxel + Cb → AC	48	ypT0/is ypN0	54 %
	Cb + docetaxel	52		54 %

pCR: respuesta completa patológica; AC: adriamicina-ciclofosfamida; ddAC: adriamicina-ciclofosfamida a dosis densas; Cb: carboplatino; Bev: bevacizumab; AT: doxorubicina liposomal pegilada-paclitaxel; EC: epirubicina-ciclofosfamida.

Dos metaanálisis han evaluado la inclusión de los platinos en el tratamiento neoadyuvante en pacientes con CMTN. En el primero, a pesar de objetivarse un incremento significativo en la tasa de pCR al añadir platinos (52,1 % frente al 37 %), no se demostró beneficio en la SLE (HR = 0,72, IC 95 %, 0,49-1,06) ni en SG (HR = 0,86, IC 95 %, 0,46-1,53). En el segundo, más reciente, sí que se han objetivado beneficios en SLE (HR 0,70, IC 95 %, 0,58-0,84) y en SG (HR 0,78, IC 95 %, 0,61-1,00). Este aumento de pCR, y por tanto en SLE y SG, va acompañado, sin embargo, de un incremento no desdeñable de la toxicidad hematológica y de la incidencia de neutropenia febril.

ESQUEMAS SIN ANTRACICLINAS

Dado que los platinos han demostrado un aumento en la tasa de respuestas, pero con un aumento significativo de la toxicidad, se ha incrementado el interés en investigar esquemas con platinos sin antraciclina con el fin de reducir la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos.

En el estudio de fase II WSG-ADAPT-TN se asignó aleatoriamente a 336 pacientes con CMTN a recibir 4 ciclos de carboplatino y nab-paclitaxel frente a nab-paclitaxel y gemcitabina. La rama de carboplatino y nab-paclitaxel alcanzó mayores tasas de pCR (ypT0/

is y ypN0): 45,9 % frente a 28,7 % ($p = 0,002$). Sin embargo, este beneficio no ha logrado trasladarse a la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi).

De la misma manera, la combinación de carboplatino y docetaxel ha demostrado tasas de pCR cercanas al 50 % en varias series prospectivas de pacientes con CMTN. Este esquema se ha comparado frente a la combinación de carboplatino y paclitaxel seguida de doxorubicina y ciclofosfamida en el ensayo de fase II aleatorizado NeoSTOP en pacientes con CMTN de estadio I-III, en el que se objetivó una tasa de pCR del 54 % en ambos grupos de tratamiento, con una mediana de seguimiento de 38 meses. La SLE y la SG fueron similares en ambas ramas. La rama de carboplatino-docetaxel tenía un perfil de toxicidad más favorable, lo que pone de manifiesto que las opciones con platinos sin antraciclina son eficaces y pueden ser una alternativa a los esquemas convencionales.

NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CMTN LOCALMENTE AVANZADO

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia, y en concreto los inhibidores del *checkpoint* inmunitario (ICIs), representan una de las novedades más prometedoras en el tratamiento neoad-

yuvante del CMTN localmente avanzado. Aparte del KEYNOTE-522, cinco ensayos clínicos han evaluado la eficacia de añadir ICIs al tratamiento neoadyuvante de estas pacientes (Tabla II).

En el estudio de fase II I-SPY2, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir neoadyuvancia con adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel, con o sin pembrolizumab. Los resultados preliminares en el subgrupo de pacientes con CMTN muestran un aumento significativo de la tasa de pCR en el grupo de pembrolizumab (60 % frente al 22 %).

En otro estudio de fase II, el GeparNuevo, se evaluó la adición de durvalumab a nab-paclitaxel y epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con CMTN localizado o localmente avanzado sin tratamiento adyuvante posterior. El grupo de durvalumab presentó un incremento en la tasa de pCR de un 9 %, sin alcanzar la significación estadística (53,4 % frente al 44,2 %, $p = 0,287$). Sin embargo, sí que se ha visto un incremento significativo en la SLEi, así como en la SG a 3 años (95,2 % frente al 83,5 %, HR = 0,24). El beneficio en SLEi es independiente de haber logrado o no pCR.

En el ensayo clínico de fase III NeoTRIP, 280 pacientes con CMTN se asignaron aleatoriamente a recibir neoadyuvancia con carboplatino y nab-paclitaxel junto con atezolizumab o placebo. Las pacientes que recibieron atezolizumab presentaron un aumento en la tasa de pCR (43,5 % frente al 40,8 %) no estadísticamente significativa, con datos aún no publicados en términos de SLE a 5 años.

El estudio de fase III Impassion031 asignó aleatoriamente a pacientes con CMTN con alto riesgo de recidiva

(estadios II-III) a recibir neoadyuvancia con nab-paclitaxel seguido de adriamicina y ciclofosfamida, con o sin atezolizumab concomitante y de forma adyuvante durante un año tras la cirugía. La combinación de QT y atezolizumab demostró un aumento estadísticamente significativo en la tasa de pCR (57,8 % frente al 41,4 %, $p = 0,0044$), sin disponer aún de datos en términos de SLE.

Un metaanálisis reciente de estos cuatro estudios, junto con el KEYNOTE-522 comentado anteriormente ($n = 1496$), ha demostrado que existe un beneficio en términos de pCR al añadir inmunoterapia a la QTNA en la población por intención de tratar (sOR 1,72, IC 95 %, 1,22-2,42), así como en la población PDL1 positiva (sOR 1,65, IC 95 %, 1,06-2,57) y en la población de alto riesgo de recidiva y que reciben QT basada en antraciclinas (sOR 2,39, IC 95 %, 1,09-5,22). Además, no se encontró una asociación significativa entre la toxicidad y la adición de inmunoterapia.

Por último, en el ensayo de fase II NeoPACT, 117 pacientes con CMTN de estadio I-III recibieron QT neoadyuvante basada en carboplatino y docetaxel junto con pembrolizumab, con un total de 6 ciclos, objetivándose una tasa de pCR del 60 % y una tasa combinada de pCR y RCB-I del 71 % (Tabla II).

INHIBIDORES DE PARP

Las enzimas PARP mantienen la estabilidad genómica al reconocer el daño en el ADN y orquestar su reparación en caso de rotura. En estudios preclínicos se vio que la inhibición de PARP en pacientes con deficiencias

TABLA II.
ENSAYOS CLÍNICOS CON INMUNOTERAPIA

Estudio	Fase	QT neoadyuvante	ICI	Adyuvancia con ICI	pCR
I-SPY2	II	Paclitaxel durante 12 semanas → AC durante 4	Pembrolizumab	No	60 % frente a 22 %
GeparNuevo	II	Nab-paclitaxel × 4 → ddEC × 4	Durvalumab	No	53,4 % frente a 44,2 %
NeoTRIP	III	Nab-paclitaxel + carboplatino	Atezolizumab	No	43,5 % frente a 40,8 %
Impassion031	III	Nab-paclitaxel × 12 semanas → ddAC	Atezolizumab	Sí Capecitabina permitida	57,8 % frente a 41,4 %
KEYNOTE-522	III	Paclitaxel + carboplatino × 4 → AC × 4	Pembrolizumab	Sí No capecitabina	64,8 % frente a 51,2 %
NeoPACT	II	Docetaxel + carboplatino × 6	Pembrolizumab	No	60 %

QT: quimioterapia; ICI: inhibidor del checkpoint inmunitario; pCR: respuesta completa patológica; AC: adriamicina + ciclofosfamida; ddEC: epirrubicina + ciclofosfamida a dosis densas; ddAC: adriamicina + ciclofosfamida a dosis densas.

de BRCA1/2 conducía a la letalidad sintética. Como comentábamos anteriormente, dado que el CMTN se asocia en gran medida con mutaciones en BRCA o deficiencias en los mecanismos de reparación del ADN, está evaluándose el posible papel de los inhibidores de PARP (iPARP) en el tratamiento neoadyuvante del CMTN.

En el estudio BrigTNess se asignaron aleatoriamente 634 pacientes con CMTN a recibir tratamiento neoadyuvante con paclitaxel, carboplatino y veliparib frente a carboplatino y paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia, seguidos de forma posterior en las tres ramas por cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida. El grupo que recibió veliparib mostró una tasa de pCR mayor frente a los que recibieron paclitaxel en monoterapia (53 % frente al 31 %, $p < 0,0001$), aunque no se objetivó dicho beneficio cuando se comparó con el grupo de carboplatino y paclitaxel (53 % frente al 58 %), por lo que al parecer el beneficio en pCR se debió fundamentalmente a la adición de carboplatino. Las pacientes de las dos ramas que contenían platino obtuvieron un beneficio en SLE sin diferencias entre ellas y no se objetivaron diferencias en la SG.

En el estudio I-SPY 2 se evaluó asimismo la adición de carboplatino y veliparib a la terapia estándar con paclitaxel, adriamicina y ciclofosfamida. En la rama experimental se alcanzó una pCR del 51 % frente a un 26 % en la rama control.

En el estudio GeparOLA se evaluó la seguridad y la eficacia de la combinación, en pacientes con CM HER2 negativo con mutación en BRCA o deficiencias en los genes reparadores del ADN, de paclitaxel con olaparib frente a paclitaxel y carboplatino seguidos de epirubicina-ciclofosfamida. La rama de olaparib mostró un aumento numérico, pero no estadísticamente significativo, en la tasa de pCR (55,1 % frente al 48,6 %). El beneficio fue mayor en las pacientes con expresión de receptores hormonales y menores de 40 años.

En el estudio de fase II de un único brazo NEOTALA, talazoparib se evaluó como agente único en neoadyuvancia en pacientes con CMTN con mutaciones germinales en BRCA. Después de 24 semanas de tratamiento, el 45,8 % de las pacientes alcanzaron pCR, mientras que un 31,3 % alcanzaron RCB-II (ninguna paciente presentó RCB-I o RCB-III). Esta tasa de respuestas es similar a la observada con los esquemas basados en antraciclinas y taxanos. Sin embargo, un 16 % de las pacientes progresaron durante el tratamiento, lo que pone de manifiesto la necesidad de seleccionar de forma cuidadosa a las pacientes que vayan a beneficiarse del tratamiento.

INMUNOCONJUGADOS

Otras de las terapias prometedoras en el ámbito de la neoadyuvancia del CMTN son los inmunoconjugados

(en inglés, *antibody-drug conjugates*, ADC), que ya han demostrado buenos resultados en enfermedad metastásica.

Sacituzumab-govitecán, un ADC compuesto por el inhibidor de topoisomera I govitecán unido a un anticuerpo frente a Trop-2 (que se expresa en la mayoría de los CM), está siendo estudiado como terapia neoadyuvante. En el estudio de fase II de una única rama NeoSTAR se evaluó la eficacia de 4 ciclos de SG neoadyuvante en 50 pacientes con CMTN. 26 pacientes fueron operadas tras estos 4 ciclos de SG, con una tasa de pCR del 30 % y una tasa combinada de pCR y de RCB-I del 52 %. El beneficio fue mayor en las pacientes con mutaciones germinales en BRCA, con una tasa de pCR del 86 %.

TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS LA NEOADYUVANCIA

Como se ha comentado anteriormente, las pacientes con enfermedad residual tras la neoadyuvancia (especialmente las que presentan RCB-II o RCB-III) tienen mayor riesgo de recaída; por lo tanto, están explorándose posibles tratamientos adyuvantes tras la cirugía que reduzcan la tasa de recaídas, y en consecuencia, mejoren el pronóstico de estas pacientes.

CAPECITABINA

El ensayo CREATE-X evaluó el tratamiento con 8 ciclos de capecitabina administrada tras la radioterapia en pacientes con enfermedad residual invasiva tras QTNA con antraciclinas, taxanos o la combinación de ambos. Entre las pacientes con CMTN se objetivó un incremento significativo de la SLE a 5 años (69,8 % frente al 56,1 % en los grupos de capecitabina y control, respectivamente; HR = 0,58, IC 95 %, 0,39-0,87). Además, las pacientes en el brazo de capecitabina presentaron un beneficio en SG a 5 años (78,8 % frente a 70,3 %; HR = 0,52, IC 95 %, 0,30-0,90). Sin embargo, las pacientes tratadas con capecitabina tuvieron toxicidades no desdeñables, con un 24 % de las pacientes que requirieron reducción de dosis y una tasa de abandonos por toxicidad del 18 %. A raíz de este estudio, la capecitabina adyuvante se ha convertido en un tratamiento estándar en pacientes con CMTN y enfermedad residual posneoadyuvancia. Es importante tener en cuenta que en pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA1/2 no se ha comparado el tratamiento adyuvante con capecitabina frente a olaparib.

El ensayo clínico de fase III GEICAM/CIBOMA también evaluó la eficacia de añadir capecitabina adyuvante tras QTNA; sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la SLE a 5 años (HR = 0,82, $p = 0,136$). Estos resultados pueden deberse a que en el CREATE-X no se incluyeron pacientes con pCR. Además, las tasas de SLE a 5 años

en el grupo control fueron del 56 % en el CREATE-X frente al 76,8 % en el ensayo GEICAM/CIBOMA. Todo esto sugiere que son las pacientes con tumores resistentes a la QTNA las que más se benefician de añadir capecitabina adyuvante. Resulta interesante que un análisis de subgrupos del estudio GEICAM/CIBOMA reveló que las pacientes con fenotipo no basal tenían mejores resultados al añadir capecitabina en cuanto a SLE a 5 años (82,6 % frente al 72,9 %, HR = 0,42, $p = 0,0095$), lo que sugiere un beneficio al añadir capecitabina adyuvante en este subgrupo de pacientes.

El ensayo clínico de fase III SYSUCC-001 evaluó la eficacia de añadir capecitabina metronómica adyuvante durante un año en pacientes con CMTN tras QT neoadyuvante o adyuvante en población asiática. Las pacientes que recibieron capecitabina mostraron una mejor SLE a 5 años (HR = 0,4, $p = 0,03$), aunque no se objetivó una mejoría en la SG. Cabe destacar que solo el 5,8 % de las pacientes recibieron QTNA y no se evaluó el grado de respuesta al tratamiento. Como se ha comentado antes, esto pone de manifiesto la importancia de identificar a las pacientes de alto riesgo de recidiva, ya que probablemente sean las que se beneficien de añadir adyuvancia con capecitabina.

El estudio de fase III EA1131 comparó capecitabina frente a platino adyuvante en pacientes con CMTN con enfermedad residual tras QTNA. Sin embargo, el estudio fue parado de manera temprana dado que el brazo de platino mostró peores resultados respecto a la capecitabina (58 % frente al 66 %, HR = 1,13), lo que demuestra que los platinos no tienen lugar en este escenario.

INHIBIDORES DE PARP

Olaparib también ha demostrado eficacia en el contexto adyuvante en pacientes con mutación germinal en BRCA1/2, asociándose con un incremento en la SG. El estudio de fase III OlympiA asignó aleatoriamente 1836 pacientes con CM localizado HER-2 negativo de alto riesgo y mutación germinal en BRCA a recibir olaparib adyuvante durante un año o placebo tras tratamientos locales y QT adyuvante o neoadyuvante. El grupo de pacientes con CMTN incluía 1509 pacientes con enfermedad residual tras QTNA o que habían recibido QT adyuvante tras la cirugía. Se objetivó un beneficio en SLEi (85,9 % frente al 77,1 %, HR = 0,58, $p < 0,001$) y en supervivencia libre de enfermedad a distancia (87,5 % frente al 80,4 %, HR = 0,57, $p < 0,001$) a favor de olaparib. En cuanto a la SG a 3,5 años, olaparib también ha demostrado beneficio (92 % frente al 89,1 %, HR = 0,68, $p = 0,009$).

OTROS

Otros estudios están evaluando la eficacia de añadir, tras el tratamiento neoadyuvante, inmunoterapia adyuvante,

como pembrolizumab (SWOG-1418), avelumab (A-BRAVE) o incluso ADC, como sacituzumab govitecán (SASCIA), cuyos resultados siguen pendientes.

CONCLUSIONES

El tratamiento de elección en las pacientes que presentan CMTN en estadios II o III es la terapia neoadyuvante previa a la cirugía. En tumores > 1 cm existe indicación de quimioterapia adyuvante y existen dudas sobre su indicación en tumores de 0,5-1 cm.

El tratamiento con QT y pembrolizumab se ha convertido en un nuevo estándar de tratamiento al asociarse con un aumento significativo de la tasa de pCR y de SLE a 3 años. En aquellas situaciones en las que no sea posible pautar la quimioterapia, la quimioterapia neoadyuvante sería el tratamiento de elección, aunque queda aún por dilucidar qué esquema es el más adecuado. Si bien los esquemas clásicos basados en antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos han representado tradicionalmente el tratamiento de elección, en los últimos años han irrumpido las sales de platino, lo que ha generado un gran debate sobre su uso y sobre la posibilidad de omitir las antraciclinas.

Asimismo, es de vital importancia una correcta evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, ya que de ello dependerá no solo el pronóstico de las pacientes, sino también la indicación o no de tratamientos adyuvantes complementarios. En pacientes tratadas con quimioterapia y pembrolizumab, está indicado completar el tratamiento adyuvante con pembrolizumab hasta cumplir un año, aunque existen dudas sobre su beneficio entre las pacientes con pCR o aquellas con enfermedad residual extensa. En pacientes tratadas con esquemas clásicos y enfermedad residual, está indicado el tratamiento con capecitabina durante 6 meses. Sin embargo, en las pacientes con mutaciones en BRCA1 o BRCA2, olaparib ha demostrado un beneficio significativo en SG. En estas pacientes, olaparib no se ha comparado frente a capecitabina, por lo que aún no se sabe qué tratamiento adyuvante es el más adecuado en este subgrupo.

CORRESPONDENCIA:

Isabel Echavarría Díaz-Guardamino
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: iechavarriadg@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(11):674-90.

2. Picornell AC, Echavarría I, Álvarez E, et al. Breast cancer PAM50 signature: correlation and concordance between RNA-Seq and digital multiplexed gene expression technologies in a triple negative breast cancer series. *BMC Genomics* 2019;20(1):452.
3. Lehmann BD, Colaprico A, Silva TC, et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun* 2021;12(1):6276.
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4; 2022.
6. Cortázar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-722.
7. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol* 2017;35:1049-60.
8. Hatzis C, Symmans WF, Zhang Y, et al. Relationship between Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:26-33.
9. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
11. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017;35:2647-55.
12. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, et al. Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2639-46.
13. Uncht M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:345-56.
14. Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:302-8.
15. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401-5.
16. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
17. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1323-34.
18. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.
19. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018;29(12):2341-7.
20. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:497-509.
21. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):487-93.
22. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7):1497-508.
23. Bian L, Yu P, Wen J, et al. Survival benefit of platinum-based regimen in early stage triple negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):157.
24. Gluz O, Nitz U, Liedtke C, et al. Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel+Carboplatin vs Nab-Paclitaxel+Gemcitabine in Triple Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:628-37.
25. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27(4):975-82.
26. Nahleh ZA, Barlow WE, Hayes DF, et al. SWOG S0800 (NCI CDR0000636131): addition of bevacizumab to neoadjuvant nab-paclitaxel with dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide improves pathologic complete response (pCR) rates in inflammatory or locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158:485-95.
27. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1037-48.
28. Bell R, Brown J, Parmar M, et al. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab containing therapy in triple-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:754-60.
29. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Disease-free and overall survival at 3.5 years for neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, for women with HER2 negative early breast cancer: ARTemis Trial. *Ann Oncol* 2017;28:1817-24.
30. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2022;33(4):384-94.
31. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al; I-SPY 2 Investigators. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(1):23-34.
32. Fasching PA, Link T, Hauke J, et al; German Breast Group and Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Breast. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study). *Ann Oncol* 2021;32(1):49-57.
33. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol* 2020;38(5):388-94.
34. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):676-84.
35. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al; GBG and AGO-B. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative

- breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022;33(11):1149-58.
36. Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol* 2022;33(5):534-43.
 37. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10257):1090-100.
 38. Tarantino P, Gandini S, Trapani D, et al. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103223.
 39. Sharma P, Stecklein SR, Yoder R, et al. Clinical and biomarker results of neoadjuvant phase II study of pembrolizumab and carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer (TNBC) (NeoPACT). *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):513-513.
 40. Spring L, Tolaney SM, Desai NV, et al. Phase 2 study of response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with localized triple-negative breast cancer: Results from the NeoSTAR trial. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):512-512.
 41. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147-59.
 42. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al; GEICAM Spanish Breast Cancer Group; CIBOMA (Iberoamerican Coalition for Research in Breast Oncology); LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol* 2020;38(3):203-13.
 43. Wang X, Wang SS, Huang H, et al; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(1):50-8.
 44. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol* 2021;39(23):2539-51.
 45. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394-405.
 46. ClinicalTrials. NCT02954874. Testing MK-3475 (Pembrolizumab) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
 47. ClinicalTrials. NCT02926196. Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab (A-Brave). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
 48. ClinicalTrials. NCT04595565. Sacituzumab Govitecan in Primary HER2-negative

Carcinoma inflamatorio de mama

ADRIANA GÓMEZ-ALDERETE, JORDI RECUERO, TAMARA MARTOS, MARÍA CASTRO-HENRIQUES, SÒNIA SERVITJA

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Universidad Pompeu Fabra de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

El carcinoma inflamatorio de mama es una entidad infrecuente, pero representa una presentación agresiva del cáncer de mama. A pesar de los avances en cáncer de mama, el pronóstico del carcinoma inflamatorio sigue siendo pobre. Los estudios son retrospectivos, con muestras pequeñas o extrapolaciones del carcinoma de mama no inflamatorio. No obstante, hay suficiente evidencia para sugerir que difiere del no inflamatorio.

El manejo óptimo se basa en un tratamiento multimodal que consiste en quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia. El tratamiento sistémico se basa en esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas y taxanos. En enfermedad HER2 positiva debe asociarse doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab, lo que genera un incremento de respuesta completa patológica. La mastectomía con linfadenectomía continúa siendo el tratamiento estándar, independientemente de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

La investigación traslacional puede ayudar a aclarar la etiología y la biología de esta entidad agresiva.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma inflamatorio de mama. Tratamiento neoadyuvante. Pronóstico.

ABSTRACT

Inflammatory breast cancer is rare but represents the most aggressive presentation of breast cancer. Despite the progress in breast cancer treatment, the prognosis remains poor. Available data were from retrospective studies, small prospective studies, and extrapolation from prospective trials evaluating women with non-inflammatory tumours. There is sufficient evidence to suggest that inflammatory breast cancer differs from non-inflammatory breast cancer.

The key approach for the optimal management is a multimodality treatment that includes neoadjuvant systemic treatment, surgery and radiotherapy. Neoadjuvant chemotherapy based on anthracycline and taxanes is the standard of care. For HER2-positive disease the addition of both anti-HER2 agents trastuzumab and pertuzumab to systemic therapy increases pathologic complete response rate. Mastectomy with axillary dissection followed by radiotherapy remains the standard locoregional treatment regardless of the response to preoperative therapy.

Translational research efforts should be directed to clarify the etiology and biology of this aggressive entity.

KEYWORDS: *Inflammatory breast cancer. Neoadjuvant treatment. Outcome.*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma inflamatorio de mama (CIM) fue descrito por primera vez en 1814 por Sir Charles Bell. Lee

y Tannenbaum fueron los primeros en utilizar el término *cáncer inflamatorio de mama* y en 1924 realizaron su descripción clínica: concluyeron que el CIM es un tipo de cáncer de mama único, agresivo y fatal (1).

Actualmente, el CIM se considera un tipo específico de cáncer de mama localmente avanzado, por lo que debe abordarse como una entidad aparte. El diagnóstico es clínico. Presenta unos criterios específicos que muy frecuentemente tienen una rápida aparición, hechos que los distinguen del carcinoma no inflamatorio evolucionado. Además, es esencial la confirmación histológica de carcinoma invasivo mediante biopsia (2).

EPIDEMIOLOGÍA, PRONÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO

El CIM es una entidad infrecuente. Representa un 1-5 % de todos los cánceres infiltrantes de mama (1). El pronóstico a largo plazo continúa siendo pobre, pero con los avances en el manejo multidisciplinar se ha conseguido mejorar la supervivencia a los 5 años, que llega al 68 % (3).

Se han asociado diferentes factores de riesgo con el CIM: la raza (con una incidencia mayor entre la población negra e hispana), la obesidad, el primer parto a edad temprana, un nivel socioeconómico bajo y un mayor tiempo acumulativo de lactancia materna (4). Cabe decir que el CIM se presenta a edad más joven que el cáncer de mama localmente avanzado, con una mediana de edad de 58 años para el carcinoma inflamatorio frente al 63 años para el no inflamatorio (5). Como factores pronósticos, se ha observado en varios estudios la relación entre respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante y mejor supervivencia (6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es principalmente clínico y es de especial relevancia que sea de forma precoz. Debe cumplir alguno de los siguientes criterios: rápida aparición de eritema, de edema y “piel de naranja”, con o sin masa palpable en la mama afectada (solo presente en el 30 % de los casos), eritema que ocupa más de un tercio de la mama afectada y una duración de historia inferior a los 6 meses. Los signos clínicos plantean el diagnóstico diferencial con la mastitis infecciosa o el absceso mamario, la ectasia ductal y otras neoplasias, como el linfoma o la leucemia (6).

Al diagnóstico debe obtenerse una confirmación anatomopatológica de carcinoma invasivo y se recomienda realizar una biopsia de piel para documentar la presencia de infiltración linfovascular. Los cambios inflamatorios de la piel son secundarios a la presencia de invasión linfática dérmica, que puede objetivarse por biopsia y que constituye un alto potencial de metástasis a distancia. Aunque este hallazgo es patognomónico de diagnóstico de CIM, no es un criterio necesario para el diagnóstico y se identifica en < 75 % de estas pacientes (7).

Debe determinarse el subtipo histológico, el grado tumoral histológico y los factores predictivos de res-

puesta: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y el estatus de HER2 para definir mejor el tratamiento sistémico (7).

En referencia a los factores pronósticos y predictivos, varios estudios han documentado una menor expresión de RE y de RP en CIM. Presentan una menor frecuencia de tumores con perfil luminal A (8) y una mayor frecuencia de tumores triples negativos. Esto último se correlaciona con una evolución clínica más agresiva y se asocia con una disminución de la supervivencia global respecto a las pacientes que expresan receptores hormonales (9). También se ha reportado una mayor incidencia de sobreexpresión de HER2 en el CIM. Existe evidencia de que las pacientes con enfermedad HER2 positiva se benefician de la terapia anti-HER2. Estas pacientes presentan mayor tasa de respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante con terapia anti-HER2 y mejores datos de supervivencia global. Este biomarcador tiene un rol predictivo de respuesta y de pronóstico (10,11).

Otros biomarcadores se han estudiado en carcinoma inflamatorio de mama. Por ejemplo, la mutación de p53 se ha asociado a mal pronóstico (1). La mutación de PI-K3CA se objetiva en el 40 % de los casos, que es más frecuente que en el carcinoma no inflamatorio, por lo que presenta mayor resistencia al tratamiento hormonal (8).

En cuanto al estadiaje, en el TNM se define como cT4d. Se diferencia de una neoplasia de mama evolucionada (cT4a-c). El estadio mínimo es IIIB si no hay metástasis a distancia al diagnóstico. Aproximadamente el 30 % de las mujeres son diagnosticadas en estadio IV (9).

En todas las pacientes con sospecha de CIM debe realizarse una mamografía acompañada de una ecografía de mama y axilar, dada la elevada probabilidad de adenopatías axilares patológicas, para detectar distorsiones parenquimatosas o masas y localizar la zona a biopsiar (3). Para optimizar el estadiaje locoregional puede realizarse una resonancia magnética o una mamografía con contraste (12). También debe realizarse un estudio de extensión con TC abdominotorácico y gammagrafía ósea o PET-TC si está disponible en el centro (13).

TRATAMIENTO

En las últimas dos décadas se ha consensuado como el mejor abordaje para el CIM un tratamiento multimodal que consiste en la combinación de quimioterapia, de cirugía y de radioterapia (11,13).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia neoadyuvante estándar para el cáncer de mama localmente avanzado se basa en an-

traciclina y taxanos (12), ya que consigue una mayor tasa de respuesta completa patológica (RCp) y un aumento en supervivencia global (14,15). El empleo secuencial de antraciclina y de taxanos es superior a su empleo concomitante y menos tóxico (16). Algunos estudios sugieren que la secuencia taxano-antraciclina es ligeramente superior a la secuencia antraciclina-taxano (17,18), pero ambos esquemas son aceptables (19). No hay datos de ensayos clínicos asignados aleatoriamente con el objetivo de buscar el esquema óptimo de tratamiento en el CIM. Las recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos, estudios prospectivos pequeños y extrapolación de datos de estudios prospectivos de carcinoma de mama no inflamatorio (20-24). El mayor estudio específico en CIM incluía 178 mujeres, asignadas aleatoriamente en 4 grupos a recibir 3-4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclina seguidos de un tratamiento local. La tasa de supervivencia global a los 5 y a los 10 años fue del 40 y del 33 %, respectivamente (20).

Numerosos estudios han demostrado que el esquema de dosis densa de antraciclina y de taxanos (ddAC) supone un incremento en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en el cáncer de mama (25). Ellis y cols. (26) llevaron a cabo un ensayo clínico de fase III para comparar los esquemas de quimioterapia neoadyuvante estándar basada en antraciclina y taxanos frente al esquema ddAC, que incluía a 116 pacientes con CIM y a 256 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. La RCp en pacientes con CIM fue numéricamente superior en el grupo que recibía tratamiento con ddAC comparado con el tratamiento estándar, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (27 % frente al 13 %, $p = 0,60$).

Por otro lado, añadir carboplatino al esquema de quimioterapia neoadyuvante aumenta la tasa de RCp en cáncer de mama triple negativo (27,28), pero los ensayos clínicos realizados hasta la fecha o bien excluían a pacientes con CIM o bien no mostraban los resultados específicos para esta población.

El empleo de capecitabina adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual después del tratamiento neoadyuvante se basa en los resultados del estudio CREATE-X, que obtuvo un incremento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global a los 5 años con capecitabina frente a observación (29). No obstante, no disponemos de datos específicos de pacientes con CIM.

TRATAMIENTO DIRIGIDO

La terapia anti-HER2, sobre todo en combinación, es un pilar terapéutico básico en las pacientes con CIM HER2 positivo.

Doble bloqueo HER con trastuzumab y pertuzumab

En el estudio de tratamiento neoadyuvante de fase II NeoSphere, solo el 6,9 % de las pacientes incluidas presentaban CIM. Las pacientes se asignaron aleatoriamente en 4 ramas: trastuzumab + docetaxel, pertuzumab + trastuzumab + docetaxel, pertuzumab + trastuzumab y pertuzumab + docetaxel. Con el doble bloqueo + quimioterapia se consiguió un incremento significativo de la tasa de RCp, que fue del 46 % (30), así como una mayor tasa de supervivencia libre de progresión a los 5 años (86 %) (31).

En el estudio de neoadyuvancia de fase II TRYPHAE-NA, el 5,7 % de las pacientes incluidas presentaban CIM. Las tres ramas de tratamiento contenían doble bloqueo con trastuzumab + pertuzumab asociado a quimioterapia (con o sin antraciclina y concomitando o no las antraciclina con el tratamiento anti-HER2) y se obtuvieron tasas de RCp de alrededor del 60 % (32). Aun así, no se han encontrado diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global a los 3 años de seguimiento (33).

Cabe decir que en estos estudios se incluyó un número pequeño de pacientes con CIM y sus datos no se han reportado por separado.

TRASTUZUMAB-EMTANSINA (TDM1)

En el estudio de fase III KRISTINE, que incluía a 444 pacientes, solo un 3 % de estas presentaba CIM. Se evaluaba el tratamiento neoadyuvante con 6 ciclos de TDM1 + pertuzumab frente a la combinación de docetaxel, carboplatino, trastuzumab, y pertuzumab durante 6 ciclos. La tasa de RCp fue significativamente superior con la combinación quimioterapia + trastuzumab y pertuzumab que con TDM-1 + pertuzumab (56 % frente al 44 %, respectivamente; $p = 0,016$) (34). Por ello, actualmente la asociación de quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab constituye el tratamiento estándar neoadyuvante en pacientes con CIM HER2 positivo.

El estudio de fase III KATHERINE evaluó la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que no presentaron RCp tras el tratamiento con taxanos y trastuzumab. Un total de 1486 pacientes, incluyendo a 22 pacientes con CIM (1,5 %), se asignaron aleatoriamente en dos grupos: adyuvancia con TDM1 o con trastuzumab durante 14 ciclos. Se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 88,3 % y del 77 %, respectivamente, con un *hazard ratio* de 0,50 (IC 95 %, 0,39-0,64, $p < 0,001$) (35) (Tabla I).

Como conclusión, el tratamiento neoadyuvante estándar en mujeres con enfermedad HER2 positiva es quimioterapia + terapia dirigida anti-HER2 con la combinación de trastuzumab y pertuzumab, dejando atrás el uso de trastuzumab en monoterapia.

TABLA I.
ESTUDIOS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON TERAPIA DIRIGIDA ANTI-HER2

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>N (% CIM)</i>	<i>RCp global (%)</i>
NeoSphere	D + T	107 (6,5 %)	29 %
	D + Pe + T	107 (9,3 %)	45,8 %
	Pe + T	107 (6,5 %)	16,8 %
	Pe + D	96 (5,2 %)	24 %
TRYPHAENA	FEC + T + Pe + D + T + Pe	73 (6,8 %)	50,7 %
	FEC + D + T + Pe	75 (6,3 %)	45,3 %
	DC + T + Pe	77 (5,2 %)	51,9 %
KRISTINE	TDM-1 + Pe	223(2,2 %)	44 %
	DC + T + Pe	221 (3,6 %)	56 %

D: docetaxel; DC: docetaxel/carboplatino; FEC: fluoracilo/epirrubicina/ciclofosfamida; P: paclitaxel; Pe: pertuzumab; T: trastuzumab; TDM1: trastuzumab-emtansina.

Por otro lado, en adyuvancia, trastuzumab en monoterapia constituye el tratamiento estándar en pacientes con CIM HER2 positivo que presentan Rcp, completando un año de tratamiento. En el caso de pacientes con CIM HER2 positivo y enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante está aprobada la adyuvancia con T-DM1 (19).

Panitumumab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR)

En torno a un tercio de los casos de CIM expresa EGFR, hecho que se correlaciona con un peor pronóstico (36,37). En un ensayo de fase II (38) en pacientes con CIM HER2 negativo se evaluó la combinación de panitumumab, carboplatino y nab-palicitaxel seguida de 5FU, epirrubicina y ciclofosfamida como tratamiento neoadyuvante. Se obtuvo una tasa de RCp global del 28 % y del 42 % en el subtipo triple negativo.

A pesar de estos resultados, el uso de anti-EGFR no está indicado como tratamiento del CIM fuera de ensayo clínico.

ANTIANGIÓGENICOS

Bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra VEGF) también se ha evaluado en el CIM, basándose en el principio de que esta entidad presenta alta vascularización y alta expresión de factores angiogénicos. En el estudio de fase II BEVERLY-1 se incluyeron a 100 pacientes afectadas de CIM HER2 negativo y se evaluó el tratamiento neoadyuvante con bevacizumab + con 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida en los ciclos 1-4 y docetaxel + bevacizumab en los ciclos 5-8. Se obtuvo una tasa de RCp del 19 % (39). En el estudio de fase II BEVERLY-2 se trataron 52 pacientes con CIM HER2 positivo con bevacizumab + epirrubicina y ciclofosfamida en los ciclos

1-4 y docetaxel + bevacizumab + trastuzumab en los ciclos 5-8. El 63,5 % alcanzó la RCp. Sin embargo, un tercio de las pacientes presentó efectos adversos graves (40). Otro estudio de fase II evaluó la combinación de bevacizumab, carboplatino y paclitaxel neoadyuvante en 34 pacientes con CIM. Además, se asociaba terapia endocrina en caso de expresión de receptores hormonales y trastuzumab en casos HER2 positivos. La tasa de RCp global fue del 29 % (41). Tras analizar todos estos datos, actualmente bevacizumab no se considera parte del tratamiento estándar neoadyuvante en CIM.

INHIBIDORES DE CICLINAS CDK4/6 (PALBOCICLIB, RIBOCICLIB Y ABEMACICLIB)

Ante la actividad de los CDKi en cáncer de mama metastásico, se ha estudiado el papel de estos nuevos fármacos en adyuvancia. No tenemos datos de la actividad de los CDKi en pacientes con CIM, ya que los estudios de adyuvancia PALLAS, PENELOPE-B y MonarchE (42-44) no permitían la inclusión de pacientes con CIM.

HORMONOTERAPIA

En relación a la terapia endocrina (tamoxifeno e inhibidores de la aromataasa) no disponemos de ensayos clínicos asignados aleatoriamente que incluyan a pacientes con CIM, así pues, las recomendaciones se basan en datos extrapolados de los estudios realizados en cáncer de mama no inflamatorio. Un punto clave a considerar es el alto riesgo de recurrencia del CIM. Se recomienda el empleo de hormonoterapia adyuvante durante 10 años (45). En pacientes premenopáusicas, se recomienda añadir supresión ovárica, extrapolando los resultados de los estudios SOFT y TEXT, que mostraron beneficio en

la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global, aunque no permitieron inclusión de pacientes con CIM (46).

INMUNOTERAPIA

En el CIM se ha objetivado una mayor sobreexpresión de PD-L1 que en el cáncer de mama no inflamatorio, tanto por las células tumorales como por los linfocitos que infiltran el tumor (47,48). Con esta premisa, se han realizado varios estudios sobre el papel de la inmunoterapia y el cáncer de mama triple negativo en los que se han incluido pacientes con CIM.

En el estudio de fase III IMpassion031 (49), en el que un 1,2 % de las 333 pacientes incluidas presentaban CIM, se evaluaba la combinación de quimioinmunoterapia neoadyuvante con nab-paclitaxel/atezolizumab seguida de adriamicina/ciclofosfamida frente a nab-paclitaxel/placebo y adriamicina/ciclofosfamida. Se obtuvo una mejoría significativa en la tasa de RCp, que fue del 58 % con la combinación quimioinmunoterapia frente al 41 % con quimioterapia-placebo ($p = 0,0044$). También se observó mayor beneficio al añadir pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y carboplatino-paclitaxel en el estudio de fase III KEYNOTE-522 (50). En este estudio, la tasa de RCp con quimioinmunoterapia fue del 64,8 % frente al 51,2 % con quimioterapia-placebo. Otro estudio a destacar es I-SPY2 (51), un ensayo de fase II que evalúa múltiples líneas de investigación en paralelo en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo empleando como control común el tratamiento estándar neoadyuvante basado en taxanos y antraciclinas. Una combinación interesante es paclitaxel semanal por 12 ciclos, durvalumab cada 4 semanas por 3 ciclos y olaparib oral dos veces al día durante las semanas 1 a 11 en concomitancia con paclitaxel, seguido de antraciclinas, con la que se obtiene una tasa de RCp del 37 % en comparación con el 22 % en el grupo control que recibía el esquema estándar basado

en taxanos y antraciclinas. Se observa mayor beneficio en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

En otro estudio de fase II, GeparNuevo (52), se evaluó la asociación de durvalumab a la quimioterapia neoadyuvante estándar en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se obtuvo una tasa de RCp con quimioinmunoterapia del 53,4 % en comparación con el 44,2 % con quimioterapia estándar. En los estudios mencionados se incluyeron a pacientes afectadas de CIM, aunque no se dispone del porcentaje que suponía de pacientes ni de resultados de subgrupo. Finalmente, se esperan datos de eficacia de la combinación de atezolizumab con el inhibidor de MEK cobimetinib y eribulina en pacientes con CIM recurrente o metastásico que han progresado a una primera línea de quimioterapia (NCT03202316). Este estudio de fase II se focaliza en pacientes con CIM, por lo que sus resultados pueden ser muy relevantes para este conjunto de pacientes (Tabla II).

CIRUGÍA

Para las pacientes con CIM tributarias de cirugía, el único procedimiento quirúrgico aceptado, e independientemente de la respuesta obtenida al tratamiento neoadyuvante, es la mastectomía radical modificada (mastectomía + linfadenectomía), ya que las técnicas conservadoras y la mastectomía conservadora de piel se han asociado a un incremento de recaídas locales (3,10). La cirugía se realiza normalmente en las 4-6 semanas tras finalizar la neoadyuvancia (53). A nivel axilar no se acepta la biopsia selectiva de ganglio centinela. Se realiza siempre linfadenectomía de los niveles I y II, así como del nivel III en caso de identificar adenopatías sospechosas durante la cirugía o antes. En caso de presentar afectación del músculo pectoral, también debe resecarse en bloque (3).

Actualmente la reconstrucción inmediata no se recomienda debido al elevado riesgo de recaídas locorre-

TABLA II.
ESTUDIOS DE QUIMIOINMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN LOS QUE SE PERMITÍA LA INCLUSIÓN DE PACIENTES CON CIM

Estudio	Tratamiento	n	RCp global (%)
IMpassion031	Nab-P/A+ AC	165	58 %
	Nab-P/ + AC	168	41 %
KEYNOTE-522	Pem/C/P + Pem/AC	784	64,8 %
	C/P + AC	390	51,2 %
I-SPY2	P + O + Du + AC	73	37 %
	P + AC	299	22 %
GeparNuevo	Nab-P/D + AC	88	53,4 %
	Nab-P + AC	86	44,2 %

A: atezolizumab; C: carboplatino; Du: durvalumab; Nab-P: nab-paclitaxel; O: olaparib; P: paclitaxel; Pem: pembrolizumab.

gionales. No existe un momento concreto óptimo para realizarla, pero se ha observado en varios estudios que la reconstrucción puede realizarse de forma óptima 12 meses después de la radioterapia posmastectomía y que presenta menos efectos adversos (3,4). Este hecho es muy relevante en el CIM dado que las complicaciones quirúrgicas pueden atrasar tratamientos adyuvantes fundamentales, como la radioterapia, lo que generaría peores resultados oncológicos.

RADIOTERAPIA

Todas las pacientes con CIM deben recibir radioterapia sobre pared y áreas ganglionares después de la mastectomía. La adición de radioterapia posmastectomía aumenta la supervivencia y disminuye las recaídas locorregionales, independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia (10).

Las recurrencias locorregionales se dan más frecuentemente en la pared torácica y las regiones supraclaviculares e infraclaviculares. Por tanto, la radioterapia también debe incluir los niveles ganglionares I, II y III (4,54).

La radioterapia habitualmente se inicia de 4 a 6 semanas después de la cirugía. La dosis estándar son 50-50,4 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy, aunque puede considerarse un esquema de 40-42,5 Gy en 15-17 fracciones. Puede añadirse un *boost* de 10 a 16 Gy en 5-8 sesiones en la cicatriz de la mastectomía (4,54). El mayor beneficio del aumento de dosis a 66 Gy se ha observado en casos de alto riesgo de recurrencia: respuesta no completa a quimioterapia, márgenes quirúrgicos afectados, 4 o más ganglios afectados tras neoadyuvancia o pacientes menores de 45 años (54). En caso de no presentar sospecha clínica o confirmación histológica de afectación de cadenas ganglionares mamarias internas, la ampliación del campo de irradiación a dichas cadenas se considera a discreción del tratante.

PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Hace más de dos décadas se estableció la clasificación del carcinoma de mama según sus perfiles de expresión génica (luminal A y B, HER2 y *basal-like*), que mostró tener implicaciones pronósticas tanto en CIM como en carcinoma no inflamatorio de mama (55). Asimismo, se describió que ambas entidades se diferenciaban por sus expresiones génicas. En el CIM se observó una frecuencia más alta de mutaciones de genes como *TP53* y *MYC*, entre otros, pero sin poder llegar a identificar ningún patrón génico que en la práctica clínica permitiera predecir supervivencia ni respuesta a los tratamientos en el CIM (56).

FUTURAS DIRECCIONES EN CARCINOMA INFLAMATORIO DE MAMA

Actualmente están realizándose estudios para intentar identificar firmas genómicas o transcriptómicas de los tumores de las pacientes con el objetivo de predecir mejor los resultados y poder dar tratamientos de forma dirigida.

Están realizándose estudios de perfiles de genes relacionados con la inmunidad (respuestas de células TCD8+), la inflamación (interleucinas), la angiogénesis y la transición epitelio/mesénquima (p-cadherina), esta última relacionada con las capacidades de migración e invasión tumoral a distancia (57).

El rol de la investigación traslacional es crucial para aumentar nuestro conocimiento sobre los mecanismos subyacentes del carcinoma inflamatorio de mama y de los mecanismos de acción de fármacos potenciales.

CORRESPONDENCIA:

Sònia Servitja
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital del Mar
 Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29
 08033 Barcelona
 e-mail: sservitja@parcdesalutmar.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, et al. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World J Oncol* 2018;9(5-6):129-35.
2. Aurit SJ, Devesa SS, Soliman AS, et al. Inflammatory and other breast cancer incidence rate trends by estrogen receptor status in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (2001-2015). *Breast Cancer Res Treat* 2019;175(3):755-64. DOI: 10.1007/s10549-019-05193-0
3. Adesoye T, Irwin S, Sun SX, Lucci A, Teshome M. Contemporary surgical management of inflammatory breast cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2021;10(6):57. DOI: 10.21037/cco-21-113
4. Van Uden DJP, van Laarhoven HWM, Westenberg AH, et al. Inflammatory breast cancer: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(2):116-26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.003
5. Biswas T, Jindal C, Fitzgerald TL, et al. Pathologic complete response (pCR) and survival of women with inflammatory breast cancer (IBC): An analysis based on biologic subtypes and demographic characteristics. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(1).
6. Chaititikun S, Mingmalairak S, Parinyanitikul N. What is the best systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer?-a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2021;10(6):55. DOI: 10.21037/cco-21-81
7. Zhang Y, Xu Z, Chen H, et al. Survival comparison between postoperative and preoperative radiotherapy for stage I-III non-inflammatory breast cancer. *Sci Rep* 2022;12(1).
8. Van Uden DJP, van Maaren MC, Strobbe LJA, et al. Metastatic behavior and overall survival according to breast cancer subtypes in stage IV inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research* 2019;21(1).
9. Liu J, Chen K, Jiang W, et al. Chemotherapy response and survival of inflammatory breast cancer by hormone receptor- and HER2-defined molecular subtypes approximation: an analysis from the National Cancer Database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(1):161-8.

10. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, et al. Biological subtype, treatment response and outcomes in inflammatory breast cancer using data from the National Cancer Database. *B J Surg* 2020;107(8):1033-41.
11. National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
12. Patel MM, Le-Petross HT. Baseline FDG PET-CT imaging is necessary for newly diagnosed inflammatory breast cancer patients: a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2021;10(6):56. DOI: 10.21037/cco-21-82
13. Ueno NT, Espinosa Fernández JR, Cristofanilli M, et al. International consensus on the clinical management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer research program 10th anniversary conference. *J Cancer* 2018;9(8):1437-47.
14. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3(Suppl.2):S69-74. DOI: 10.3816/cbc.2002.s.015
15. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response with Docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1456-66. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.6.1456
16. Shao N, Wang S, Yao C, et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012;21(3):389-93.
17. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): An open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):201-12.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
19. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40(4):321-9. DOI: 10.1007/s002800050664
20. Harris EER, Schultz D, Bertsch H, et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1200-8.
21. Baldini E, Gardin G, Evangelista G, et al. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2004;5(5):358-63.
22. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4067-74.
23. Cristofanilli M, González-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor-negative inflammatory breast cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4(6):415-9.
24. Ditsch N, Vodermaier A, Hinke A, et al. Dose-dense Intensified Sequential Versus Conventionally-dosed Anthracycline and Taxane-containing Neoadjuvant Therapy in Patients with Inflammatory Breast Cancer. *Anticancer Res* 2012;3539-45.
25. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, et al. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012. *J Clin Oncol* 2011;29(8):1014-21.
26. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13-21.
27. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):747-56.
28. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New Engl J Med* 2017;376(22):2147-59.
29. Reina Sofi H, Gianni L, Pienkowski T, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
30. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791-800.
31. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
32. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;89:27-35.
33. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):115-26.
34. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New Engl J Med* 2019;380(7):617-28.
35. Matsuda N, Lim B, Wang X, et al. Early clinical development of epidermal growth factor receptor targeted therapy in breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26(4):463-79. DOI: 10.1080/13543784.2017.1299707
36. Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al. Expression of growth factor and chemokine receptors: New insights in the biology of inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):1021-9.
37. Matsuda N, Wang X, Lim B, et al. Safety and efficacy of panitumumab plus neoadjuvant chemotherapy in patients with primary HER2-negative inflammatory breast cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1207-13.
38. Bertucci F, Fekih M, Autret A, et al. Bevacizumab plus neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative inflammatory breast cancer (BEVERLY-1): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(5):600-11.
39. Pierga JY, Petit T, Delozier T, et al. Articles Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13:375-84.
40. Palazzo A, Dellapasqua S, Munzone E, et al. Phase II Trial of Bevacizumab Plus Weekly Paclitaxel, Carboplatin, and Metronomic Cyclophosphamide With or Without Trastuzumab and Endocrine Therapy as Preoperative Treatment of Inflammatory Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(4):328-35.
41. Mayer EL, Dueck AC, Martin M. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;22(2):212-22.
42. Loibl S, Marmé F, Martin M. Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. San Antonio

- Breast Cancer Symp. *Cancer Res* 2021;81(Suppl.4):GS1-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-02
43. D Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR1, HER22, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987-98.
 44. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *New Engl J Med* 2016;375(3):209-19.
 45. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New Engl J Med* 2018;379(2):122-37.
 46. Bertucci F, Finetti P, Colpaert C, et al. PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy. *Oncotarget* 2015;6(15):13506-19. DOI: 10.18632/oncotarget.3642
 47. Van Berckelaer C, Rypens C, van Dam P, et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Research* 2019;21(1).
 48. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMPasion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2020;396(10257):1090-100.
 49. Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med* 2020;382(9):810-21.
 50. Puztai L, Yau C, Wolf DM, et al. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: Results from the adaptively randomized I-SPY2 trial. *Cancer Cell* 2021;39(7):989-998.e5.
 51. Loibl S, Schneeweiss A, Huober JB. Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2021;39(15).
 52. Li ZW, Zhang M, Yang YJ, et al. Radiotherapy after mastectomy has significant survival benefits for inflammatory breast cancer: A SEER population-based retrospective study. *PeerJ* 2020;2020(2).
 53. Orecchia R. Radiation therapy for inflammatory breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1148-50.
 54. Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D, et al. Gene expression profiling of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010;116(Suppl.11):2783-93. DOI: 10.1002/cncr.25165
 55. Bonito M di, Cantile M, Botti G. Pathological and molecular characteristics of inflammatory breast cancer. *Transl Cancer Res* 2019;8(Suppl.5):S449-S56. DOI: 10.21037/tcr.2019.03.24
 56. Chakraborty P, George JT, Woodward WA, et al. Gene expression profiles of inflammatory breast cancer reveal high heterogeneity across the epithelial-hybrid-mesenchymal spectrum. *Transl Oncol* 2021;14(4).