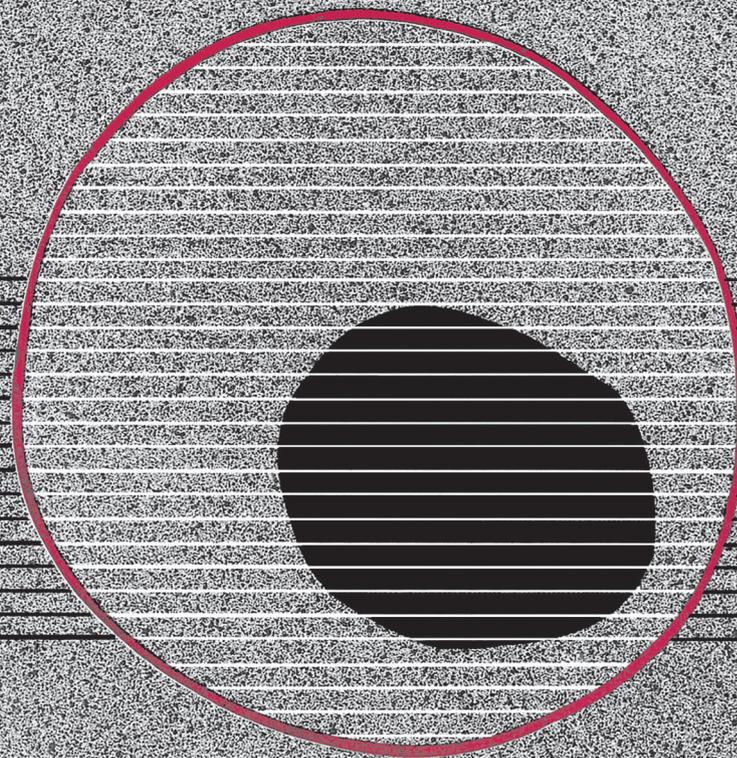


revisiones en

CANCER

CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO DE MAMA

VOL. 29, NUM. 3, 2015



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2015. 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.

ARÁN EDICIONES, S. L.

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

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

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 29

NÚM. 3

Papel de la PET-TC en la estadificación del cáncer localmente avanzado de mama M. García García-Esquinas, C. Rodríguez Rey, A. Ortega Candil	101
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo J. Gavilá, C. Herrero, A. Hernández	109
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo B. Castelo Fernández, E. Bernal Hertfelder, A. Redondo Sánchez	115
Terapia endocrina neoadyuvante en cáncer de mama A. Ruiz Simón, Á. Guerrero Zotano, M. Serrano Gómez	125
Carcinoma inflamatorio de mama M. Arumí, S. Servitja	132
Biopsia selectiva del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante A. Moreno Elola, F. Morales, J. Brenes, M.J. Merchán, J.Á. García-Sáez, A. Jiménez, P. Alcántara, J. Ruiz, J.M. Román, M. Montes, A. Pelayo	140

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 29

No. 3

Role of PET-CT in locally advanced breast cancer staging M. García García-Esquinas, C. Rodríguez Rey, A. Ortega Candil	101
Neoadjuvant treatment of locally advanced HER-2 positive breast cancer J. Gavilá, C. Herrero, A. Hernández	109
Neoadjuvant treatment of locally advanced HER-2 negative breast cancer B. Castelo Fernández, E. Bernal Hertfelder, A. Redondo Sánchez	115
Neoadjuvant hormonotherapy in breast cancer A. Ruiz Simón, Á. Guerrero Zotano, M. Serrano Gómez	125
Inflammatory breast cancer M. Arumí, S. Servitja	132
Sentinel node biopsy and neoadjuvant treatment for breast cancer A. Moreno Elola, F. Morales, J. Brenes, M.J. Merchán, J.Á. García-Sáez, A. Jiménez, P. Alcántara, J. Ruiz, J.M. Román, M. Montes, A. Pelayo	140

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

M. GARCÍA GARCÍA-ESQUINAS^{1,2}, C. RODRÍGUEZ REY², A. 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 utilidad clínica de la PET/TC en la estadificación del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es controvertida. Las guías actuales consideran que tiene un papel secundario. 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 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.

INTRODUCCIÓN A LA PET/TC

La tomografía por emisión de positrones (PET) se ha convertido en una modalidad de imagen esencial en el manejo de pacientes oncológicos. Se basa en la capacidad de detectar anomalías metabólicas asociadas a los procesos neoplásicos que generalmente preceden a las

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 taken into account. 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 micrometastases. 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.

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

alteraciones morfológicas. Actualmente se encuentran en auge los equipos que integran la PET con la tomografía computarizada (TC) (PET/TC), permitiendo la combinación de la imagen metabólica y anatómica en una misma exploración. Además de acortar los tiempos de exploración y emplearse para la corrección de atenuación, el componente TC resulta útil para la localización precisa

de las lesiones y caracterización de las mismas. La TC también permite reducir tanto los falsos positivos (captación en grasa parda y actividad fisiológica intestinal) como los falsos negativos (detección de micronódulos pulmonares) de la PET.

El trazador más empleado en la aplicación clínica oncológica de la PET es la 18-flúor-2-desoxiglucosa (^{18}F -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 dichos transportadores, se produce un mayor flujo de glucosa al interior de la misma. Posteriormente, la FDG es fosforilada mediante una hexokinasa transformándose en FDG-6-fosfato, la cual no puede ser degradada por la vía de la glicólisis, quedando así "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 son interpretados tanto cualitativa como semicuantitativamente. El parámetro más empleado para la valoración semicuantitativa de la captación de FDG es el denominado 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 miocárdico) 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 e inflamatorios.

^{18}F -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 países desarrollados sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres (1). Una vez diagnosticado, es de vital importancia estadificar la enfermedad de forma precisa, ya que esto va a permitir tanto elegir el tratamiento más adecuado, como predecir el pronóstico de las pacientes. El papel de las técnicas de imagen ha ido evolucionado rápidamente de forma que, en la actualidad, su información es imprescindible para determinar de forma adecuada la extensión de la enfermedad (2). En la estadificación del cáncer de mama

localmente avanzado (CMLA), las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan: radiografía de tórax, TC abdominal \pm pélvica o RM y gammagrafía ósea. La utilidad clínica de la PET/TC en este contexto es controvertida (3), siendo la realización de dicha modalidad opcional (categoría 2B). Los expertos de la NCCN y las guías de la ESMO consideran que esta técnica es de mayor utilidad cuando los demás estudios son indeterminados. También se reseña que puede ser de ayuda para identificar adenopatías locorregionales y metástasis a distancia no sospechadas, cuando se usa de forma combinada con los métodos de imagen tradicionales (3).

La disponibilidad de equipos PET/TC ha ido en aumento en los últimos años, y sus resultados se utilizan cada vez más para decidir el manejo y tratamiento de los pacientes oncológicos. Actualmente existen múltiples estudios que evalúan la utilidad de la PET/TC en la estadificación inicial en el cáncer de mama, demostrando un importante impacto clínico con una modificación en el tratamiento en el 8-18% de las pacientes cuando se compara con los métodos de imagen convencionales (4-9). Sin embargo, su papel en la práctica clínica a día de hoy es controvertido, fundamentalmente debido a la falta de estudios que muestren cambios en la supervivencia de las pacientes o al menos en su manejo terapéutico según los resultados de esta prueba (10).

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, pezón y pared torácica (2). El tumor primario generalmente se mide en tres planos ortogonales, siendo el diámetro de mayor tamaño el que se utiliza para la estadificación inicial. El tamaño tumoral es fundamental a la hora de discriminar los tumores de mama, no obstante la PET/TC no suele detectar tumores de pequeño tamaño (< 1 cm) y además el SUV se ve afectado por el volumen parcial del tejido circundante. Los primeros estudios eran optimistas en cuanto al papel de la PET/TC en la estadificación del tumor primario, sin embargo, posteriormente se ha comprobado que esta técnica presenta una baja sensibilidad en la detección de lesiones primarias en la mama (8,11,12). Además hasta el 11% de los fibroadenomas benignos pueden captar FDG (13), y tanto los adenomas ductales como los procesos inflamatorios pueden dar falsos positivos. La mamografía y la resonancia magnética (RM) de mama, detectan y valoran de forma más adecuada el tumor primario (14).

Para aumentar la precisión diagnóstica de la PET/TC, se han desarrollado equipos PET dirigidos al estudio de la mama (^{18}F -FDG-mamografía emisión de positrones [PEM]) y estudios de fusión PET y mamografía por RM (PET/MRM). Sin embargo, en el momento actual, ni la

PEM ni la PET/MRM pueden considerarse una alternativa en la estadificación inicial del tumor mamario (T) (15).

ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR (N)

La estadificación ganglionar de la axila con PET/TC se ha investigado de forma extensa en varias situaciones clínicas, si bien ha demostrado ser inferior a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), fundamentalmente por la imposibilidad para detectar micrometástasis (11,12,16). 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, por lo que algunos autores sugieren realizar directamente disección axilar sin BSGC en los casos en los que la PET/TC demuestre una axila positiva (11,12,15,17-20). Sin embargo, de acuerdo a las guías actuales, los pacientes con axila positiva por PET/TC y con exploración clínica y ecografía negativas, siguen requiriendo una BSGC.

En pacientes con CMLA, incluyendo el cáncer inflamatorio, se ha visto que la PET/TC es capaz de detectar adenopatías N3 (infra, supraclaviculares o en mamaria interna) no sospechadas y no detectadas con técnicas de imagen convencionales, con un cambio en el manejo hasta en el 33-52% de las pacientes (21-24). Además, es importante para el pronóstico, ya que las pacientes con enfermedad N3 presentan una supervivencia menor del 50% a los 5 años (25). Debido a esto, algunos autores defienden que esta exploración debería realizarse de rutina, en pacientes con CMLA para detectar afectación ganglionar extra axilar no esperada (9).

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 (2). Cuando hay metástasis a distancia, la enfermedad pasa a un estadio IV, independientemente del tamaño tumoral y la afectación ganglionar locorregional. Las pacientes con enfermedad en estadio IV presentan una supervivencia del 22% a los 5 años, si bien este porcentaje varía de forma significativa según numerosos factores.

Múltiples estudios demuestran que, en comparación con las técnicas convencionales, la PET/TC detecta mayor número de metástasis en el cáncer de mama, y estadifica la enfermedad de forma más precisa en prácticamente el 50% de las pacientes (4,6,7,11,12,26-28) (Fig. 1). Sin embargo, su impacto está ligado a lo avanzado de la enfermedad. No hay evidencia que apruebe la estadificación con esta técnica en estadios I y II ya que

revela metástasis no sospechadas en tan sólo el 0,9% de las pacientes con una alta tasa de falsos positivos (hasta el 77%) (17).

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 se puedan beneficiar más de esta técnica. 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 (6,7), ya que objetiva metástasis con un bajo porcentaje de falsos positivos, conllevando cambios en el tratamiento en el 12-13% de las pacientes (21,29). Además modifica el estadio hasta en el 19% de las pacientes con tamaño tumoral > 2 cm y en el 42% de las pacientes con tamaño tumoral > 3 cm (9,11,12). En los casos con enfermedad en estadio III, especialmente en el cáncer inflamatorio y con afectación N2, el impacto de la PET/TC parece ser mayor (26). En pacientes con cáncer inflamatorio, la técnica puede evidenciar metástasis a distancia hasta en el 38% de las pacientes (27,30).

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 previamente a la aparición de lesión morfológica en la TC. Las metástasis blásticas muestran menor actividad metabólica, sin embargo, pueden ser identificadas en el componente TC del estudio. Por ello, en los casos en los que la estadificación se realice mediante esta técnica, podría no ser necesaria la realización de gammagrafía ósea.

Respecto a las metástasis cerebrales pueden no visualizarse en los estudios PET/TC de cuerpo completo, por lo que en pacientes con alto riesgo de metástasis intracraneales (tumores con fenotipo HER2 o triple negativo), puede estar justificado realizar un estudio craneal dirigido.

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 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 (31,32). Además, ayuda a clasificar hallazgos que son indeterminados en las demás pruebas de imagen (11).

En conclusión, si bien la PET/TC no está aprobada como exploración rutinaria en el cáncer de mama, en general, en el CMLA y en el cáncer inflamatorio, es capaz de detectar metástasis a distancia con mayor precisión que las técnicas convencionales (23), por lo que existe un creciente interés clínico y económico en estadificar la enfermedad con esta técnica (4,6,7,11,21).

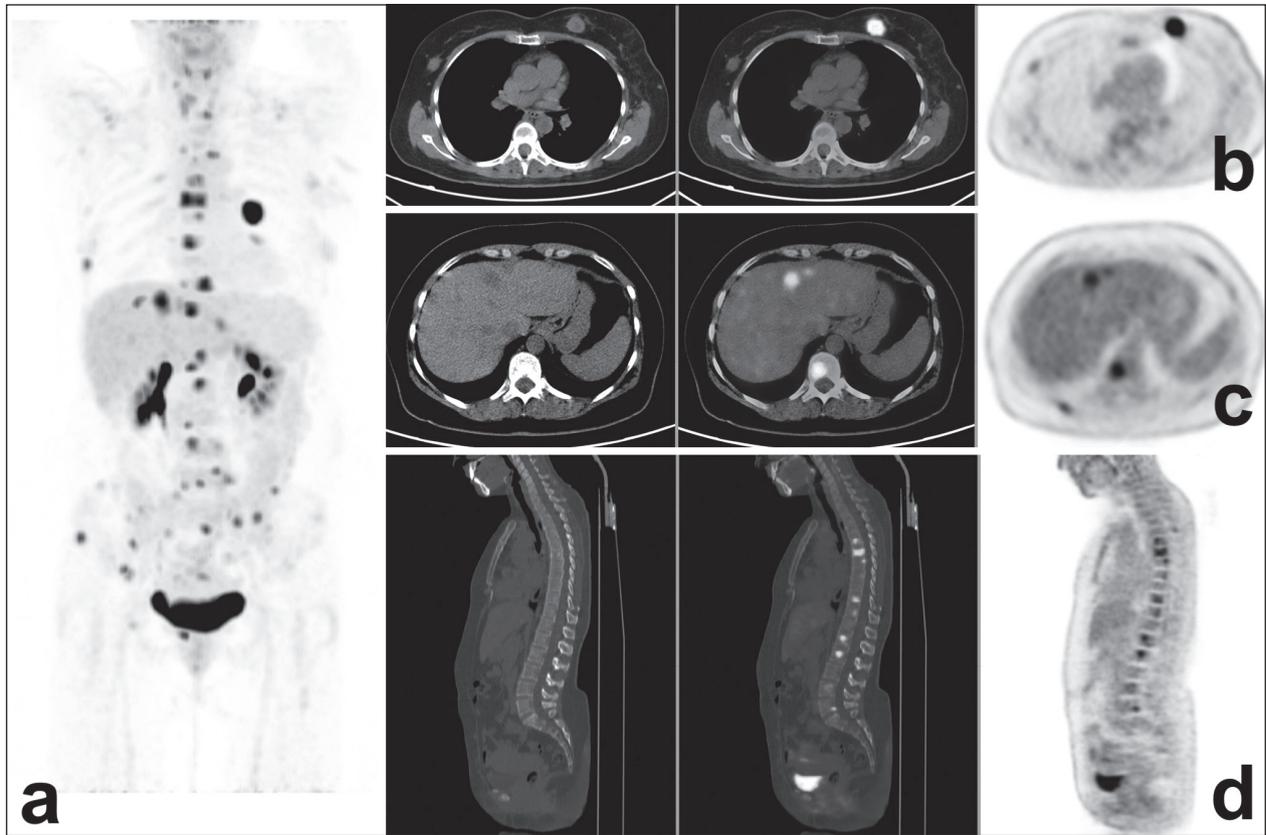


Fig. 1. Mujer de 49 años con diagnóstico reciente de carcinoma infiltrante de alto grado de tipo ductal triple negativo con Ki-67 del 50%. Solicitan PET-TC para estudio de extensión ante la sospecha de CLAM. A. Imagen MIP (maxium intensity projection) de cuerpo completo donde se objetivan múltiples captaciones patológicas de FDG. B. Corte transaxial donde objetivamos imagen de la izquierda que corresponde a la TC, la situada a la derecha es la imagen PET y en medio la imagen de fusión PET-TC. Lesión nodular en cuadrantes internos de la mama izquierda de 2,3 cm que muestra captación intensa de FDG (SUVmax 21,0) en relación con su tumoración primaria conocida. También se visualiza en la mama contralateral una lesión en cuadrantes externos que muestra discreta captación de FDG (SUVmax 2,1) sugerente de fibroadenoma en el estudio RM. C. Cortes transaxiales (TC/fusión/PET) donde se objetivan varias LOE de baja atenuación en parénquima hepático que muestran captación patológica de FDG (SUVmax de hasta 11,2) compatibles con metástasis. También se observan depósitos patológicos de FDG en cuerpo de D11 y arco costal derecho compatibles con metástasis. D. Cortes sagitales donde visualizamos múltiples depósitos patológicos de FDG en cuerpos vertebrales y huesos pélvicos la mayoría de ellos sin clara correlación en las imágenes de TC pero siendo altamente sugerentes de afectación ósea secundaria múltiple.

VALOR PRONÓSTICO

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, una de cada tres pacientes desarrollará metástasis en el transcurso de la enfermedad (33). Dado que la mayoría de tratamientos oncológicos presentan efectos tóxicos a corto y largo plazo, es fundamental el desarrollo de técnicas que ayuden a individualizar los tratamientos en la medida de lo posible.

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 (34).

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 (11,23).
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 (35). Se han asociado con una mayor captación de FDG: el tipo histológico ductal frente al lobulillar (36-38), un alto grado nuclear (36,38-42), la negatividad a receptores estrogénicos (RE) (36,38,39,43), porcentajes altos de positividad de Ki-67 (37,38,44), y el subtipo molecular triple negativo (sobre todo frente a los luminales) (36,39) (Fig. 2). Recientemente también se ha relacionado el estatus e inclu-

so el porcentaje de receptores de progesterona con la captación de FDG (42).

La sobreexpresión de la oncoproteína c-erbB-2 (la cual es un marcador de agresividad tumoral) se asocia a un mal pronóstico. Si bien en algunos trabajos refieren que no hay relación entre el estado HER2 y la captación de FDG (36,37,41,45); otros sugieren que sí existe una correlación (18,38,40) e incluso que influye de forma significativa en el metabolismo de la glucosa y que interacciona con los receptores hormonales en dicho metabolismo (38,46).

La correlación de las mutaciones de la p53 con la captación de FDG no es clara, siendo positiva en algunos trabajos (36), y no encontrando relación en otros (37).

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 (4,23,27,47). El SUVmax también ha demostrado, en algunos trabajos, ser factor independiente en análisis multivariante para predecir la recaída y supervivencia de las pacientes (48), especialmente en tumores triple negativos (47,49)

aunque también en pacientes con tumores luminales (50). A pesar de la correlación del SUVmax con el pronóstico de las pacientes, siguen sin conocerse las bases moleculares y son necesarios un mayor número de estudios que definan puntos de corte de SUVmax para cada subtipo molecular, y poder tener así influencia en el tratamiento de estas pacientes (48).

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

La PET/TC estadifica de forma más precisa el cáncer de mama que los métodos convencionales y conlleva más cambios en el tratamiento, sin embargo no siempre es así. La combinación del estadio tumoral y las características tumorales puede ayudar a definir subgrupos de pacientes en el que la realización de la prueba tenga el mayor impacto terapéutico y pronóstico (51).

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 (47,52). 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

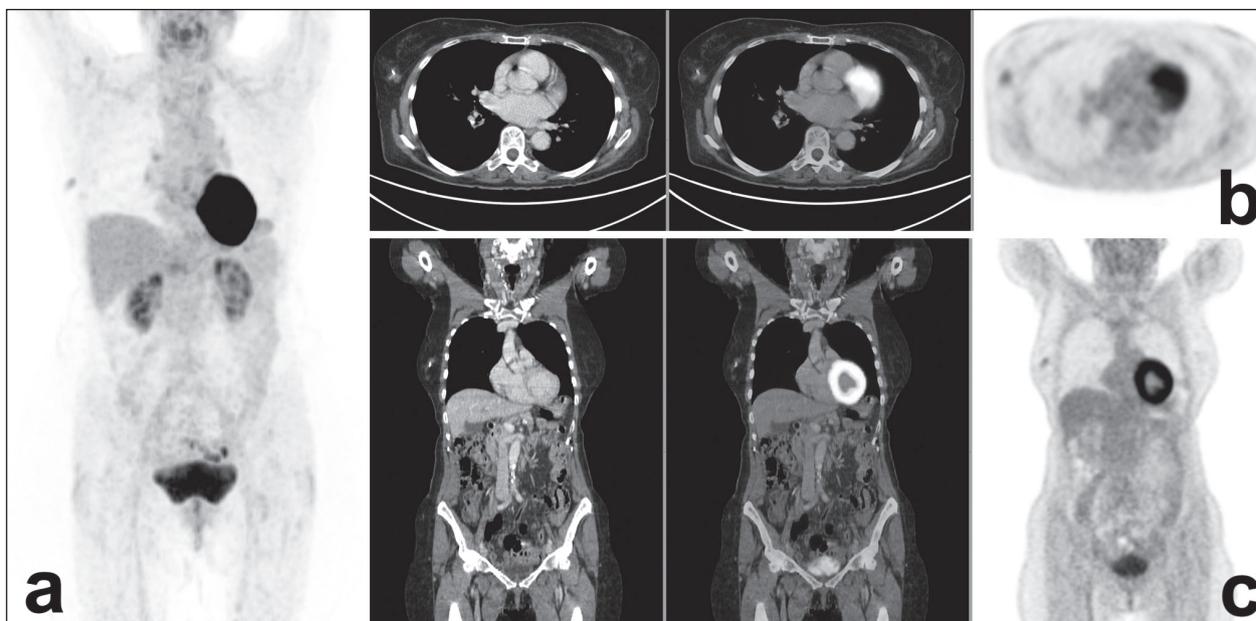


Fig. 2. Paciente de 77 años con diagnóstico histológico de carcinoma invasor mamario ductal de mama derecha moderadamente diferenciado. Presenta receptores hormonales positivos, Herceptest negativo e índice Ki-67 del 10%. Se le realiza un estudio de extensión con PET-TC. A. Imagen MIP donde se evidencia una captación discreta en la mama derecha. B. Corte axial que muestra una lesión de bordes irregulares en CSE de la mama derecha con captación de FDG (2,2 cm con SUVmax 2,7), de dudosa valoración desde el punto de vista metabólico, pero que probablemente corresponda a su tumoración primaria. Muestra un marcador de biopsia en su interior. C. Corte coronal donde se objetiva la lesión en la mama derecha sin apreciar otras lesiones ni captaciones patológicas de FDG en el resto del cuerpo.

en 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 IIA y sí a partir de estadios IIB.

El impacto según las *características del tumor* ha sido menos estudiado. Aunque la captación de FDG depende del tipo histológico, el grado tumoral y el fenotipo, la gran mayoría de los tumores de mama presentan afinidad por la FDG (36). La escasa avidéz por la ^{18}F -FDG de los tumores lobulillares (36,38,41) (Fig. 3) es un factor limitante para detectar ganglios axilares y metástasis. En general, en pacientes con tumores lobulillares en estadios IIB y III, sobre todo si presentan fenotipos luminales, la estadificación inicial probablemente debería realizarse con TC. En pacientes con fenotipos luminales y sobre todo, en el luminal A, aunque se trate de tumores ductales, la indicación de estadificar con este procedimiento es dudosa, dada su baja afinidad, y son necesarios más estudios que respalden su indicación.

En pacientes con tumores con fenotipos de peor pronóstico y mayor agresividad como los tumores triple negativo o receptores hormonales negativos y her2 positivo en estadios II y III puede estar indicado hacer una PET/TC de estadificación. Aproximadamente el 18% de las pacientes con tumores en estadios II con fenotipo triple negativo pueden mostrar metástasis no esperadas en el estudio PET/TC de estadificación inicial.

Para determinar con mayor precisión la población que se beneficiaría de la estadificación inicial con esta técnica e implementarla de forma sólida en las guías, todavía es necesario llevar a cabo estudios prospectivos coste-beneficio que incluyan en el análisis el coste y repercusiones de las pruebas que se derivan de los hallazgos en la PET/TC (4).

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 la prueba de referencia. 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

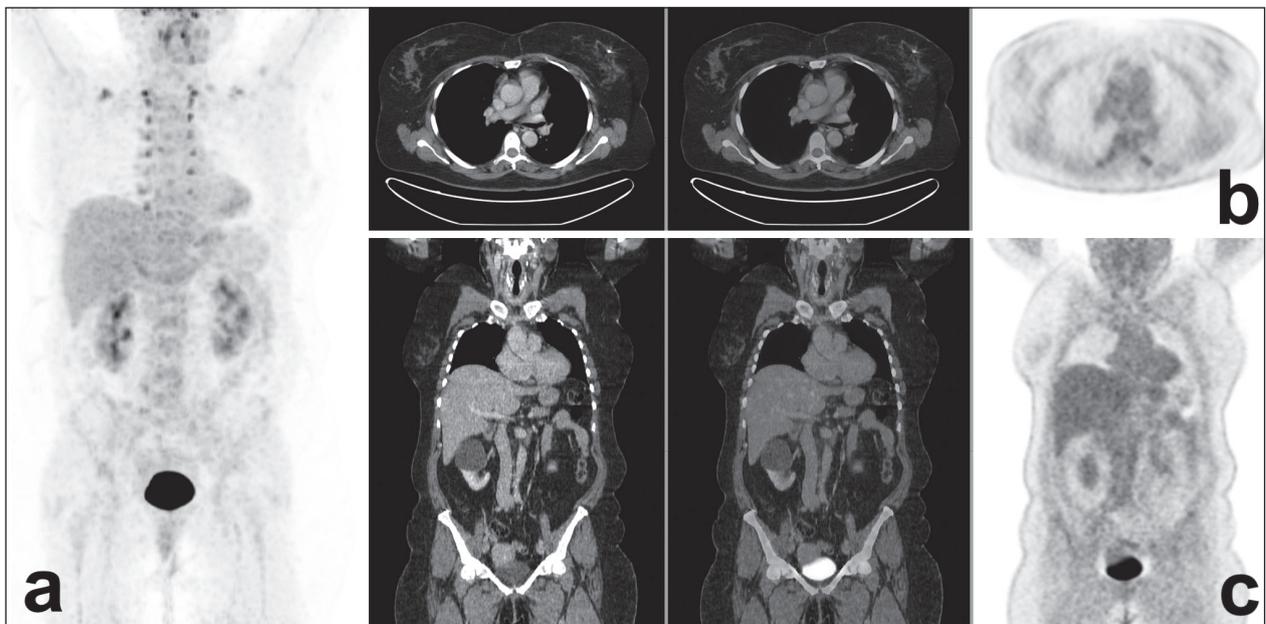


Fig. 3. Mujer de 60 años con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante en la mama izquierda con moderada expresión de receptores hormonales, Herceptest negativo y Ki-67 del 2%. Realizamos estudio de extensión con PET-TC. A. Imagen MIP en la que no se visualizan depósitos patológicos de FDG en la totalidad del cuerpo rastreado. Se objetivan captaciones paravertebrales correspondientes a captaciones fisiológicas en grasa parda. B. Corte axial donde no se identifican claras lesiones ni captaciones patológicas de FDG en la mama izquierda. Marcador en cuadrantes superiores de dicha mama. C. Corte coronal sin aparentes lesiones ni captaciones patológicas de FDG en la totalidad del cuerpo.

En la pieza de mastectomía izquierda de esta paciente se evidencia una lesión indurada de bordes estrellados, coloración blanquecina, que mide 7x3 cm.

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 ¹⁸F-FDG PET/TC parece tener mayor utilidad en la estadificación es a partir de estadios IIB.

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013;49(6):1374-403.
2. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer [Internet]. Fort Washington, PA: NCCN; c2013 [citado el 19 de marzo del 2015]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger J-M, Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Toubeau M, 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.
5. Sen F, Akpınar AT, Oğur U, Duman G, Tamgac F, Alper E. The impact of PET/CT imaging performed in the early postoperative period on the management of breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2013;34(6):571-6.
6. Riegger C, Herrmann J, Nagarajah J, Hecktor J, Kuemmel S, Otterbach F, et al. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(5):852-63.
7. Koolen BB, Vrancken Peeters M-JTFD, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HSA, van der Hage JA, 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.
8. Garami Z, Hascsi Z, Varga J, Dinya T, Tanyi M, Garai I, et al. The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2012;38(1):31-7.
9. Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, Buesing KA, Sperk E, Brade J, 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 (epub ahead of print).
10. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology* 2013;266(2):388-405.
11. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(29):4746-51.
12. Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, Kroman N, Teilmann D, Binderup T, et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2012;23(9):2277-82.
13. Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: Use and limitations. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3495-502.
14. Pace L, Nicolai E, Luongo A, Aiello M, Catalano OA, Soricelli A, et al. Comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI in breast cancer patients: Lesion detection and quantitation of 18F-deoxyglucose uptake in lesions and in normal organ tissues. *Eur J Radiol* 2014;83(2):289-96.
15. 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.
16. Peare R, Staff RT, Heys SD. The use of FDG-PET in assessing axillary lymph node status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(1):281-90.
17. Pritchard KI, Julian JA, Holloway CMB, McCready D, Gulenchyn KY, George R, et al. Prospective study of 2-[18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: An Ontario clinical oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(12):1274-9.
18. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 8:165.
19. Chung A, Liou D, Karlan S, Waxman A, Fujimoto K, Hagiike M, et al. Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2006;141(8):783-8; discussion 788-9.
20. García García-Esquinas MA, Arrazola García J, García-Sáenz JA, Furió-Bacete V, Fuentes Ferrer ME, Ortega Candil A, 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.
21. Groheux D, Moretti J-L, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E, et al. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):695-704.
22. Aukema TS, Straver ME, Peeters M-JTFDV, Russell NS, Gilhuijs KGA, Vogel WV, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3205-10.
23. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindié E, Vercellino L, Cuvier C, 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.
24. Manohar K, Mittal BR, Bhoil A, Bhattacharya A, Singh G. Role of 18F-FDG PET/CT in identifying distant metastatic disease missed by conventional imaging in patients with locally advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2013;34(6):557-61.
25. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2007;18(3):473-8.
26. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy A-S, Delord 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 Off Publ Soc Nucl Med* 2011;52(10):1526-34.
27. Alberini J-L, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F-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.
28. Segaert I, Mottaghy F, Ceysens S, De Wever W, Stroobants S, Van Ongeval C, et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast J* 2010;16(6):617-24.
 29. Aukema TS, Rutgers EJT, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MTFD, et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: A comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2010;36(4):387-92.
 30. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):417-26.
 31. Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EAM, et al. Breast cancer staging in a single session: Whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2008;49(8):1215-22.
 32. Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, 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.
 33. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1993;11(11):2090-100.
 34. Martín M, González Palacios F, Cortés J, de la Haba J, Schneider J. 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.
 35. Song B-I, Hong CM, Lee HJ, Kang S, Jeong SY, Kim HW, et al. Prognostic value of primary tumor uptake on F-18 FDG PET/CT in Patients with invasive ductal breast cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45(2):117-24.
 36. Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;38:426-35.
 37. Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: Correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(10):1317-23.
 38. García García-Esquinas M, García-Sáenz JA, Arrazola García J, Enrique Fuentes Ferrer M, Furió V, Rodríguez Rey C, et al. 18F-FDG PET-CT imaging in the neoadjuvant setting for stages II-III breast cancer: Association of locoregional SUVmax with classical prognostic factors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58(1):66-73.
 39. Kim BS, Sung SH. Usefulness of 18F-FDG uptake with clinicopathologic and immunohistochemical prognostic factors in breast cancer. *Ann Nucl Med* 2012;26(2):175-83.
 40. Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, İşik G, Karanlık H, Guzelbey B, et al. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors. *Ann Nucl Med* 2012;26(4):345-50.
 41. Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, Ueda Y, Toyoda K, Hayashi T, et al. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. *Am Surg* 2007;73(11):1151-7.
 42. Kajáry K, Tóké T, Dank M, Kulka J, Szakáll S, Lengyel Z. Correlation of the value of 18F-FDG uptake, described by SUVmax, SUVavg, metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, to clinicopathological prognostic factors and biological subtypes in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2015;36(1):28-37.
 43. Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, et al. 18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: Microarray and immunohistochemical analysis. *J Nucl Med* 2010;51(4):543-50.
 44. Tchou J, Sonnad SS, Bergery MR, Basu S, Tomaszewski J, Alavi A, et al. Degree of tumor FDG uptake correlates with proliferation index in triple negative breast cancer. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging* 2010;12(6):657-62.
 45. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger J-M, Toubeau M, Coudert B, Arnould L, et al. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(12):1915-24.
 46. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2007;48(8):1266-72.
 47. Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy A, Bazelaire C de, et al. Prognostic Impact of 18FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(24):1879-87.
 48. Kadoya T, Aogi K, Kiyoto S, Masumoto N, Sugawara Y, Okada M. 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.
 49. Ohara M, Shigematsu H, Tsutani Y, Emi A, Masumoto N, Ozaki S, 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.
 50. Aogi K, Kadoya T, Sugawara Y, Kiyoto S, Shigematsu H, Masumoto N, 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.
 51. Gilardi L, De Cicco C, Colleoni M, Cardillo A, Montagna E, Dellapasqua S, et al. Investigation of 18F-FDG PET in the selection of patients with breast cancer as candidates for sentinel node biopsy after neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1834-41.
 52. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology Identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: The Top five list for Oncology. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1715-24.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo

J. GAVILÁ, C. HERRERO, A. HERNÁNDEZ

Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

RESUMEN

El tratamiento quimioterápico neoadyuvante es el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Para pacientes con tumores que sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) la combinación de terapias anti-HER2 y quimioterapia ofrece elevadas tasas de respuestas completas patológicas (RCp). La incorporación de trastuzumab al tratamiento quimioterápico preoperatorio ha aumentado significativamente la tasa de RCp del 20-40%. Recientemente, la tasa de RCp ha aumentado del 40 al 60% gracias al desarrollo de nuevos agentes; sin embargo, no existe un esquema de tratamiento estándar para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. De acuerdo con varios estudios, las antraciclinas desarrollan un papel importante en el cáncer de mama HER2 positivo. Tres estudios fase III evaluando la quimioterapia neoadyuvante han demostrado que la combinación de antraciclinas y trastuzumab fue seguro y muy efectivo con dosis limitadas de antraciclinas, rigurosos criterios de elegibilidad cardiacos, alcanzando tasas del 60%. El doble bloqueo, con lapatinib o pertuzumab, ha demostrado elevada actividad al ser comparado con trastuzumab solo en diferentes fases II y III. Actualmente, los factores predictivos están siendo analizados para seleccionar mejor los tratamientos y vencer resistencias incrementando finalmente la tasa de RCp.

PALABRAS CLAVE: Neoadyuvancia. HER2. Trastuzumab.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante está considerada la estrategia de elección en pacientes con cáncer de mama (CM) localmente avanzado. Desde finales de los noventa, varios estudios randomizados han demostrado la equivalencia, en términos de supervivencia, de un mismo régimen

ABSTRACT

Neoadjuvant chemotherapy is the standard of care in patients with locally advanced breast cancer. For patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive tumors, the combination of anti-HER2 therapies and chemotherapy provides high pathological complete response (pCR) rates. The addition of trastuzumab to preoperative chemotherapy has significantly improved the pCR rate from 20-40%. In recent years, the pCR rate has increased from 40-60% with the development of new drugs; however, no standard treatment schedule has been found for the treatment of HER2-positive breast cancer. According to several studies, anthracyclines play an important role in HER2-positive breast cancer. Three phase III trials evaluating neoadjuvant chemotherapy have demonstrated that the combination of anthracyclines and trastuzumab was safe and highly effective when using limited doses of anthracyclines and following rigorous cardiac eligibility criteria, leading to pCR rates of 60%. Dual blockade, with lapatinib or pertuzumab, has shown higher activity when compared with trastuzumab alone in different phase II and III trials. Currently, predictive factors are being analysed in order to select better treatments and to recover resistances and finally improving de number of pCR.

KEY WORDS: Neoadjuvant treatment. HER2. Trastuzumab.

independientemente de su administración preoperatoria o postoperatoria (1-5). Proporciona potenciales beneficios como son el aumento de la tasa de cirugías conservadoras gracias a la infraestadificación tumoral y la posibilidad de testar *in vivo* la quimiosensibilidad tumoral. Además, permite estudiar marcadores subrogados predictores de respuesta y supervivencia a largo plazo (6,7).

Tanto en estudios prospectivos como retrospectivos, la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, especialmente la obtención de la respuesta completa patológica (RCp), se asocia con una disminución del riesgo de recaída a distancia. La tendencia actual es la búsqueda de esquemas que consigan las mayores tasas de RCp ya que podrían condicionar un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (7-9).

Diversas variables clínicas y patológicas predicen una mejor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante: menor tamaño tumoral, alto grado histológico, alta tasa de proliferación celular, sobreexpresión de HER2 y receptores hormonales (RH) negativos (10-12). En tumores HER2 positivos la combinación de terapias anti-HER2 y quimioterapia proporcionan tasas de RCp superiores al 40% cifras que no se alcanzan en tumores luminal A y B donde son menores al 10% (13-15).

Sin embargo, no existe ningún esquema estándar de tratamiento quimioterápico neoadyuvante para pacientes HER2 positivas. Existen cuestiones que podrían generar controversia como el papel de la terapia anti-HER2, si los esquemas deben incluir o no antraciclinas, si su administración debe ser secuencial o concomitante con trastuzumab y el papel del doble bloqueo (16-19).

Todas estas cuestiones serán revisadas en este artículo.

PAPEL DE TRASTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CM HER2 POSITIVO

En el año 2005 se publicó el primer estudio fase III que evaluó la incorporación de trastuzumab a esquemas de quimioterapia neoadyuvante basados en antraciclinas y taxanos en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo estadios II-III. En el análisis intermedio para el objetivo principal del estudio, RCp, trastuzumab asociado al esquema quimioterápico alcanzó tasas de RCp superiores a quimioterapia sola (66,7% vs. 25%; $p = 0,02$), lo que obligó al cierre prematuro del estudio (14,15). Posteriormente, el estudio fase III NOAH, con 228 pacientes incluidos, confirmó de nuevo el incremento en la tasa de RCp al incorporar trastuzumab a esquemas con quimioterapia (RCp 38% vs. 19% respectivamente; $p = 0,0007$) sin aumentar de forma significativa la toxicidad (13,16).

En base a los resultados de estos dos estudios se recomendó asociar trastuzumab, siempre y cuando no existiera contraindicación, al esquema de quimioterapia neoadyuvante de toda paciente HER2 positiva.

ESQUEMAS NEOADYUVANTES CON O SIN ANTRACICLINAS

En el marco neoadyuvante existen muy pocos estudios que comparen directamente esquemas con antraciclinas y esquemas sin las mismas en combinación con trastuzumab.

Si realizamos una comparación indirecta entre esquemas con taxanos y trastuzumab frente a otros que incluyan la secuencia de antraciclinas y taxanos vemos una mayor tasa de respuestas a favor del brazo de la secuencia. De forma global, los esquemas con taxanos nos ofrecen tasas de respuestas del 30% mientras que la secuencia estaría sobre 40-60% (13-16,20).

Únicamente existe una revisión retrospectiva de 300 pacientes del MD Anderson donde compararon dos series de pacientes tratadas por un lado con el esquema clásico de Buzdar modificado (paclitaxel x 12 semanas y trastuzumab seguido de 5-fluoruracilo, epirubicina, y ciclofosfamida (FEC) x 4 con trastuzumab) o bien con el esquema de carboplatino, docetaxel y trastuzumab cada 3 semanas x 6 ciclos. Con todas las limitaciones del estudio, se describe una mayor tasa de RCp en el brazo con antraciclinas (60,6 vs. 43,3; $p = 0,016$) que se traduce en una mayor supervivencia libre de recaída ($p < 0,001$) (21).

Por otro lado, como ocurre en el tratamiento adyuvante, el papel de las antraciclinas es controvertido debido al perfil de toxicidad asociado, en especial la toxicidad cardiaca. Del mismo modo que se describió en el estudio HERA (22), existe un único estudio fase II que comparó directamente esquemas con (secuencial o concomitante con trastuzumab y pertuzumab) y sin antraciclinas. La toxicidad cardiaca no se incrementó de forma significativa en el brazo que combinaba antraciclinas con trastuzumab y pertuzumab frente al esquema sin antraciclinas (19). Se trata del estudio fase IIB TRYPHAENA, 225 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo fueron randomizadas a tres brazos de tratamiento: tres ciclos de antraciclinas sin trastuzumab seguido de tres ciclos de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab, un segundo brazo con antraciclinas concomitante con trastuzumab y pertuzumab seguido de tres ciclos docetaxel + trastuzumab + pertuzumab y por último carboplatino + docetaxel + trastuzumab + pertuzumab x 6 ciclos. El objetivo principal del estudio fue la tasa de eventos cardiacos, en este sentido, no se objetivaron diferencias significativas en el número de eventos cardiacos al comparar los tres brazos de tratamiento (4,0%, 6,9% y 6,6% respectivamente). Respecto a la eficacia como objetivo secundario del estudio y teniendo en cuenta la falta de poder estadístico para hallar diferencias, se describieron tasas de RCp en mama y axila del 45,3%, 50,7% y 51,9% respectivamente.

Así, respecto al uso de esquemas con y sin antraciclinas debemos de concluir que no existen diferencias en la tasa de eventos cardiacos durante el tratamiento neoadyuvante ni diferencias en la tasa de RCp al comparar ambos esquemas.

TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS SECUENCIAL O CONCOMITANTE CON AGENTES ANTI-HER2

En el estudio pivotal de Slamon que permitió la aprobación de trastuzumab en enfermedad avanzada el brazo

con antraciclinas y trastuzumab presentó una toxicidad cardiaca inaceptable lo que llevó a recomendar la no administración concomitante de antraciclinas con trastuzumab. Sin embargo, la combinación ofrecía un mayor beneficio en términos de eficacia clínica respecto al brazo con taxanos (23). El beneficio observado junto con datos de actividad sinérgica en modelos preclínicos (24) hizo que no se cerraran las puertas a la administración concomitante. Empleando dosis limitadas de antraciclinas y con criterios de selección más estrictos, dos estudios fase III en situación neoadyuvante demostraron que la combinación de antraciclinas y trastuzumab era segura y muy eficaz, con tasas de RCp del 60% (13-16).

Buscando una mayor seguridad cardiaca diferentes trabajos ha empleado de forma concomitante antraciclinas liposómicas, taxanos y trastuzumab. Dos estudios fase II, asociando doxorubicina liposómica no pegilada o pegilada con taxanos y trastuzumab alcanzaron tasas de RCp entre el 30-59%, sin embargo, la tasa de toxicidad palmo-plantar asociada a la forma pegilada obligó a suspender futuras líneas de investigación (25,26). Actualmente ha finalizado el reclutamiento del estudio fase II OPTIHERHEART que analiza la seguridad cardiaca de la combinación de doxorubicina liposómica no pegilada, paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab.

El estudio que comparó directamente esquemas concomitantes y secuenciales con antraciclinas y trastuzumab fue el ACOSOG Z1041 (27). Se trata de un estudio fase III randomizado (1:1) con objetivo principal de RCp. 280 pacientes fueron randomizadas a tratamiento secuencial FEC-75 por cuatro ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m² y trastuzumab semanal durante 12 semanas, mientras que el segundo brazo recibió paclitaxel y trastuzumab semanal durante 12 semanas seguido de 4 ciclos de FEC-75 concomitante con trastuzumab semanal. Respecto a la toxicidad cardiaca se objetivaron 9 (7,1%) eventos cardiacos en el brazo secuencial y 6 (4,6%) en el brazo de combinación tras finalizar las 24 semanas de tratamiento. En cuanto al objetivo principal del estudio, tasa de RCp, no se objetivaron diferencias significativas: 78 de las 138 (56,5%, 95% CI 47,8-64,9) pacientes que recibieron el tratamiento secuencial obtuvieron una RCp mientras que 77 de las 142 (54,2%, 95% CI 45,7-62,6) tratadas con el esquema concomitantes alcanzaron el objetivo del estudio.

De este modo, no existen diferencias en tasa de respuestas ni toxicidad entre ambos esquemas, secuencial o concomitante con antraciclinas. En caso de emplear un esquema con antraciclinas y trastuzumab la opción recomendada será pues el tratamiento secuencial.

ESQUEMAS CON AGENTE ÚNICO ANTI-HER2 O DOBLE BLOQUEO

En búsqueda de un incremento en la tasa de RCp y en consecuencia un aumento en términos de supervivencia

se investigó el papel del doble bloqueo en el tratamiento neoadyuvante asociando trastuzumab tanto con lapatinib y pertuzumab.

Referente a trabajos que investigan el papel de lapatinib, se han llevado a cabo varios estudios fase IIB-III comparando esquemas con/sin antraciclinas y taxanos asociados a trastuzumab y lapatinib en monoterapia o bien en combinación (17,28-30). Como resumen de todos ellos cabe destacar que trastuzumab es superior a lapatinib en monoterapia, mientras que los mejores resultados se obtienen de los brazos de doble bloqueo con incrementos absolutos entre 10-21% en la tasa de RCp (tasa de RCp obtenida con trastuzumab + lapatinib + quimioterapia entre 51-62%) respecto a la monoterapia con trastuzumab. La incorporación de esquemas con antraciclinas y la mayor duración del tratamiento (como por ejemplo 16 semanas de paclitaxel) pueden diluir el beneficio del doble bloqueo respecto a la monoterapia con trastuzumab. El estudio más relevante es el fase III NEO-ALTTO (17), donde se randomizaron 455 pacientes en tres ramas de tratamiento diferentes: lapatinib, trastuzumab o la combinación de ambos durante 6 semanas, seguido de la asociación de paclitaxel semanal durante 12 semanas al régimen de terapia anti-HER2 previa, tras la cirugía se mantuvo el tratamiento anti-HER2 hasta completar 52 semanas así como quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas. El objetivo principal fue la tasa de RCp. Así 154 pacientes recibieron lapatinib, 149 trastuzumab y 152 la combinación. La tasa de RCp fue superior en el brazo de combinación -78 de 152 pacientes (51,3%; 95% CI 43,1-59,5)- respecto al grupo de trastuzumab -44 de 149 pacientes (29,5%; 22,4-37,5); diferencia 21,1%, 9,1-34,2, p = 0,0001). No se objetivó una mayor toxicidad cardiaca, sin embargo la tasa de diarrea y toxicidad hepática grado 3 fue superior en los brazos de lapatinib frente a trastuzumab.

Relacionado con pertuzumab hemos de destacar los estudios NEOSPHERE (18) y TRYPHAENA (19). En el ensayo neoadyuvante fase II con pertuzumab y trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (NEOSPHERE), se aleatorizaron a 417 mujeres a recibir cuatro ciclos de trastuzumab más docetaxel (grupo A), pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (grupo B), pertuzumab más trastuzumab (grupo C) o pertuzumab más docetaxel (grupo D). El ensayo alcanzó su objetivo principal (mayor RCp) añadiendo pertuzumab a un régimen estándar de taxano más trastuzumab en CM HER2+ inicial: las pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab en combinación con docetaxel (grupo B) presentaron una tasa de RCp significativamente superior respecto a las que recibieron trastuzumab más docetaxel (45,8% vs. 29,0%, p = 0,0141). La tasa de RCp en el grupo D fue del 24,0% y en el grupo C del 16,8%. Todos los regímenes fueron generalmente bien tolerados y el número de acontecimientos adversos graves fue similar en los grupos A, B y D pero menor en el grupo C.

En base a los datos de eficacia descritos en el estudio CLEOPATRA (31) así como a los datos de eficacia de los dos estudios neoadyuvantes con trastuzumab y pertuzumab comentados, en septiembre de 2013, la FDA dio la aprobación de la combinación de trastuzumab y pertuzumab en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo. Los esquemas recomendados incluyeron: docetaxel trisemanal x 4 ciclos concomitante con trastuzumab y pertuzumab posteriormente y como esquema adyuvante FEC x 3 ciclos. Mientras que del ensayo TRYPHAENA los esquemas fueron: carboplatino, docetaxel, trastuzumab y pertuzumab, así como el esquema secuencial con antraciclinas. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está revisando dicha aprobación en la actualidad.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA

En la actualidad no existe ningún factor predictivo que nos permita seleccionar el tratamiento específico a cada paciente, desconocemos qué paciente se podría beneficiar de esquemas con antraciclinas, del doble bloqueo e incluso de esquemas sin quimioterapia. Por otro lado, a pesar de ser el subgrupo de tumores con las tasas mayores de RCp, existe un porcentaje elevado de pacientes que no obtendrán la respuesta deseada. En la actualidad únicamente conocemos que el grupo de tumores HER2 con receptores hormonales (RH) negativos se asocian a mayores tasas de RCp (10,13,17-19,27-29).

En el estudio fase IIb CALGB 40601 (28), donde se analizaba el papel de la incorporación de lapatinib a esquemas de paclitaxel + trastuzumab durante 16 semanas, al revisar la tasa de RCp en el brazo de doble bloqueo según el estatus del RH se observaban diferencias significativas (RH negativo: 66% vs. RH positivo: 42%). Por otro lado, en 160 muestras basales se determinó la clasificación molecular en base a la plataforma PAM 50. Al dividir en subgrupos según el estatus del RH se objetivaba que el porcentaje de tumores HER2 (según PAM50) era del 52% en tumores RH negativos, mientras que en el grupo de RH positivos era tan sólo del 18%, siendo mayor el número de tumores luminales A y B (77%). La tasa de RCp en el subgrupo molecular HER2 era del 75% mientras que en el grupo del luminales B del 30%.

Existen evidencias de tasas de respuestas elevadas en tumores HER2 y RH positivos al ser tratados con inhibidores de aromatasa, trastuzumab y lapatinib (32). En el estudio fase II TBCRC 006, 64 pacientes recibieron trastuzumab semanal, lapatinib 1.000 mg diario y letrozol durante 12 semanas obteniendo tasas de RCp del 21% y restando enfermedad residual < 1 cm en el 33% de los casos. El estudio PAMELA puede confirmar en un futuro esta prueba de concepto.

La sobreexpresión de HER2 se asocia a peor pronóstico debido a su impacto en la supervivencia, proliferación celular, apoptosis, migración y metabolismo a raíz de la activación de las dos principales vías de señalización: PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK (33). Si bien, como se ha mencionado anteriormente, la aparición de trastuzumab como terapia específica para este subgrupo ha cambiado la historia natural de la enfermedad, existe un grupo importante de pacientes que no responden al tratamiento debido a la presencia de resistencias, primarias o secundarias, en la vía HER2 (34).

Se han descrito y estudiado múltiples mecanismos de resistencia, destacando entre ellos la activación constitutiva de la vía PI3K-Akt así como cross-talk con otras vías de señalización como IGFR-1 y formas truncadas de HER2 (34-37), sin embargo, la mayor evidencia está relacionada con PI3K. Se ha objetivado que mutaciones en la subunidad catalítica de PI3K (PI3KCa), principalmente en los exones 4, 7, 9 y 20, se asocia a una menor tasa de RCp (38).

Esta resistencia afecta tanto a trastuzumab, como a la combinación de trastuzumab y lapatinib como se demostró en el estudio GEPARQUATTRO (39) no permitiendo seleccionar a pacientes que podrían beneficiarse del doble bloqueo.

CONCLUSIONES

En el tratamiento neoadyuvante del CM HER2 positivo deberemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Toda paciente diagnosticada de carcinoma de mama HER2 positivo candidata a tratamiento neoadyuvante debe recibir tratamiento anti-HER2 si no existiera contraindicación.
- No existen diferencias en tasa de respuestas ni toxicidad cardiaca entre esquemas con y sin antraciclinas. La mayoría de estudios fase III en combinación con trastuzumab son esquemas basados en antraciclinas y taxanos.
- No existen diferencias en tasa de respuestas ni toxicidad cardiaca entre esquemas secuenciales y concomitantes con antraciclinas y terapia anti-HER2. En la actualidad y en nuestro medio, en base a la evidencia científica el esquema de elección es el esquema de FEC x 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal durante 12 semanas y trastuzumab.
- El doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib o bien con trastuzumab y pertuzumab es superior a trastuzumab en combinación con quimioterapia basada en taxanos. No incrementa el número de eventos cardiacos durante la neoadyuvancia, sin embargo la asociación con lapatinib incrementa la toxicidad hepática y la diarrea. La FDA recomienda como tratamiento de elección en pacientes HER2

candidatas a neoadyuvancia esquemas basados en trastuzumab y pertuzumab, pudiendo combinarse bien con docetaxel, carboplatino o docetaxel o bien secuencial con antraciclinas y docetaxel.

- Las pacientes con tumores HER2 y RH positivos podrían ser considerados como un subgrupo diferente pudiéndose beneficiar de esquemas basados en terapia hormonal y anti-HER2 exclusiva.
- Nuestros futuros objetivos irán encaminados a la confirmación de la hipótesis de a mayor tasa de RCp mejor pronóstico, la búsqueda de esquemas que ofrezcan las mayores tasas de RCp y por último la búsqueda de nuevos factores predictivos y pronósticos de respuesta.

CORRESPONDENCIA:

Joaquín Gavilá
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Calle del Profesor Beltrán Bâguena, 8
46009 Valencia
e-mail: jogagre@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(7):2483-93.
2. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
3. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP, et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-94.
4. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-27.
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.
6. Fernández-Morales LA, Segui MA, Andreu X, et al. Analysis of the pathologic complete response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according to estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status. *Clin Breast Cancer* 2007;7(7):559-64.
7. 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;17:460-9.
8. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, 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.
9. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathological Complete response after neoadjuvant chemotherapy + trastuzumab treatment predicts survival and detects a patient subgroup at high need for improvement of anti-HER2 therapy. Three Year Median Follow-Up Data of the TECHNO Trial. 33th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 8-12, 2010. Abstract P1-11-03.
10. Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K, et al. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2010;103(3):297-302. Epub 2010 Jul 6.
11. Rouzier R, Perou CM, Symanns W, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85.
12. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: Impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(4):204-10.
13. Gianni L, Semiglazov V, Manhikas GM, et al. Neo-adjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:532.
14. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neo-adjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
15. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33.
16. 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;375:377-84.
17. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06/EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, Trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. 33th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 8-12, 2010. Abstract S3-3.
18. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study NeoSphere. 33th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 8-12, 2010. Abstract S3-2.
19. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II Study (TRYPHAENA). *Cancer Res* 2011;71(Supl. 24):112s Abstract S5-6.
20. Coudert BP, Arnould L, Moreau L, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: Results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2006;17(3):409-14.
21. Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline and non-anthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2012;118(9):2385-93.
22. HERA Study Team. Trastuzumab (H: Herceptin®) following adjuvant chemotherapy (CT) significantly improves disease-free survival (DFS) in early breast cancer (BC) with HER2 overexpression: the HERA Trial. 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 7-10, 2005. Abstract 11.
23. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med* 2001;344:873-92.

24. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Pavlidis N, et al. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008;66:31-41.
25. Antón A, Ruiz A, Plazaola A, et al. Phase II clinical trial of liposomal-encapsulated doxorubicin citrate and docetaxel, associated with trastuzumab, as neoadjuvant treatment in stages II and IIIA HER2-overexpressing breast cancer patients. GEICAM 2003-03 study. *Ann Oncol* 2011;22(1):74-9. Epub 2010 Jul 5.
26. Hyams DM, Leichman GC, Klein P, et al. Phase II trial of neoadjuvant pegylated liposomal doxorubicin with paclitaxel and trastuzumab in patients with operable Her-2-positive breast cancer. 32th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 9-13, 2009. Abstract 1098.
27. Buzdar A, Suman VJ, Meric-Bernstam FA, 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 Oncol* 2013;14(13):1317-25.
28. Carey LA, Berry DA, Ollila D, et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.; abstr 500).
29. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41. *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.; abstr LBA506).
30. Hurvitz S, Miller J, Dichmann R, et al. Final analysis of a phase II, 3-arm, randomized trial of neoadjuvant trastuzumab or lapatinib or the combination of trastuzumab and lapatinib, followed by 6 cycles of docetaxel and carboplatin with trastuzumab and/or lapatinib in patients with HER2+ breast cancer (TRIO-US B07). 35th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 10-13, 2014. Abstract S1-02.
31. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724-34.
32. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1726-31.
33. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, et al. Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab in vivo overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network. *Clin Cancer Res* 2007;13:4909-19.
34. Anido J, Scaltriti M, Bech-Serra JJ, et al. Biosynthesis of tumorigenic HER2 C-terminal fragments by alternative initiation of translation. *EMBO J* 2006;25:3234-44.
35. Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, et al. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res* 2002;62:4132-41.
36. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117-27.
37. Nahta R, Yuan LX, Zhang B, et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res* 2005;65:11118-28.
38. Majewski IJ, Nuciforo P, Mittempergher P, et al. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;12(33):1334-9.
39. Loibl S, Minckwitz G, Schneeweiss A, et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to Anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3212-20.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado HER2 negativo

B. CASTELO FERNÁNDEZ, E. BERNAL HERTFELDER, A. REDONDO SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Diferentes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que administrar la quimioterapia en el cáncer de mama antes o después de la intervención quirúrgica no modifica la supervivencia de las pacientes. Sin embargo, el enfoque neoadyuvante permite un aumento de la tasa de cirugía conservadora, una evaluación de la sensibilidad tumoral al tratamiento sistémico y el estudio de nuevos biomarcadores que ayuden a conocer los mecanismos que inducen la muerte celular y la resistencia a la quimioterapia. La respuesta completa patológica es el parámetro de eficacia más importante de la quimioterapia neoadyuvante, ya que ha demostrado una clara correlación con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en la mayoría de los ensayos clínicos del cáncer de mama HER2 negativo. La administración secuencial de antraciclinas y taxanos es el esquema que consigue las tasas más elevadas de respuesta completa patológica, aunque en los tumores triple negativo la eficacia podría incrementarse con la adición de platinos o bevacizumab.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Quimioterapia neoadyuvante. Localmente avanzado. HER2 negativo.

INTRODUCCIÓN

Aunque la cirugía sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama, la quimioterapia (QT) es imprescindible para el tratamiento de muchas pacientes. En el cáncer de mama precoz la administración de QT adyuvante, por la presencia de factores de riesgo conocidos, disminuye el riesgo de recurrencia y de mortalidad por la enfermedad (1). El enfoque neoadyuvante (NA) ofrece los mismos resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a largo plazo con una serie de ventajas añadidas que

ABSTRACT

Randomized clinical trials in breast cancer have shown that the administration of chemotherapy before or after surgery does not affect patient's survival. However, neoadjuvant approach allows an increase in the rate of conservative surgery, an assessment of tumor sensitivity to systemic treatment and the study of new biomarkers to understand the mechanisms that induce cell death and resistance to chemotherapy. Pathological complete response is the most important parameter of efficacy to neoadjuvant chemotherapy because it has shown a clear correlation with disease-free survival and overall survival in most clinical trials of HER-2 negative breast cancer. Sequential administration of anthracyclines and taxanes is the scheme that achieves the highest rates of pathological complete response, although in triple negative tumors efficacy could be increased with the addition of platinum or bevacizumab.

KEY WORDS: Breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Locally advanced. HER2-negative.

hacen que este planteamiento terapéutico cobre fuerza frente al adyuvante (2).

Los principales objetivos actuales del planteamiento NA son poder tratar de forma precoz la enfermedad micrometastásica, testar la quimiosensibilidad del tumor *in vivo*, y disminuir el tamaño tumoral con el objetivo de intentar una cirugía más conservadora.

La QT neoadyuvante (QTNA) comenzó a plantearse en la década de 1980 en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, y su único objetivo era convertir los tumores inoperables en operables (3,4). Dados los buenos resultados obtenidos, se empezaron a plantear estos

estudios en pacientes con enfermedad en estadios iniciales. Hoy en día, apoyándonos en los perfiles de expresión génica, sabemos que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea dividida en diferentes subtipos moleculares con diferencias en términos de pronóstico y respuesta a la QT (5).

La indicación de QTNA en estadios iniciales viene dada habitualmente por el deseo de la paciente de realizar un tratamiento conservador. En la enfermedad locorregional avanzada esta modalidad de tratamiento es de elección, por los objetivos previamente mencionados. En los últimos años se está preconizando este tratamiento en todas las pacientes con histologías de alto riesgo, especialmente tumores triple negativo (TN) y tumores HER2+, independientemente de su estadio, dada la mejor respuesta que presentan estos tumores a la QT y el riesgo de diseminación precoz.

El objetivo de esta revisión es analizar los diferentes estudios que se han realizado sobre QTNA en la enfermedad HER2 negativa, evaluar cuáles son los principales esquemas terapéuticos, discutir el significado de la respuesta patológica completa (pCR) y si esta modalidad de tratamiento podría conllevar cambios en aspectos tan importantes como la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE FRENTE A ADYUVANTE

Se han diseñado diferentes ensayos fase III aleatorizados con el objetivo de contestar si la QTNA es más eficaz que la QT adyuvante administrando los mismos esquemas de QT antes y después de la cirugía. Los objetivos primarios en la mayoría de estos estudios han sido la SG y la SLE.

El primer estudio bien diseñado y con un buen tamaño muestral fue el NSABP-B18, en el que se comparaban 4 ciclos del esquema AC (adriamicina-ciclofosfamida) de forma NA y el mismo esquema de forma adyuvante (6). Se observó un aumento del porcentaje de respuesta (RR), de respuesta clínica completa (cCR) y de pCR en el grupo con QTNA (80%, 36% y 13%, respectivamente). Del 13% que consiguió una pCR, un 4% presentó carcinoma ductal *in situ* residual. La realización de una cirugía conservadora fue mayor en el grupo en que se administró QT de forma NA (67% frente al 60%; $p = 0,002$). Con 9 años de seguimiento, siguen sin observarse diferencias en términos de SLE (55% frente al 53%) o SG (69% frente al 70%). En un análisis por subgrupos, este fue el primer ensayo que demostró que la obtención de pCR se asociaba a una mayor SLE (75% frente al 58%) y, también, a una mayor SG (85% vs. 73%) (7).

Otro gran estudio fue el de la EORTC, en el que las pacientes se aleatorizaban a recibir 4 ciclos de FEC

(5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) antes o después de la cirugía. Las RR, cCR y pCR fueron del 49%, 7% y 4%, respectivamente. Al igual que en el trabajo anterior, la realización de una cirugía conservadora fue mayor en el grupo de tratamiento NA (37% frente al 23%). La SG, la SLE y la recaída locorregional fueron similares en los 2 grupos, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. De nuevo se demostró que conseguir una pCR se asociaba a una mejor SLE (8).

Estos dos estudios muestran, pues, que la administración NA de 4 ciclos con un esquema de antraciclinas no presenta diferencias en SLE ni SG con respecto a la administración adyuvante, pero sí aumenta la cirugía conservadora con aceptable control local.

El estudio ECTO dio un paso más introduciendo los taxanos al régimen NA. Se aleatorizó a las pacientes a 4 ciclos de doxorubicina/paclitaxel seguido de 4 ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo) en esquema NA, frente a 2 esquemas en adyuvancia: un brazo con el mismo esquema previo, y un tercer brazo de 4 ciclos de doxorubicina seguido de 4 ciclos de CMF. La pCR del brazo de QTNA fue de un 23% en la mama y un 20% en mama y axila. El porcentaje de cirugía conservadora fue mayor en el brazo de QTNA (65% frente al 34%) (9). A los 5 años de seguimiento, la SLE ($p = 0,24$) y la SG ($p = 0,81$) fueron similares en los 2 brazos que incluían taxanos (10).

En 2005 Mauri y cols. publicaron el primer meta-análisis para evaluar si la QTNA era más eficaz que la QT adyuvante. Se incluyeron 9 estudios aleatorizados en los que la pCR fue muy variable. No se observaron diferencias en cuanto a SG, SLE, ni recidivas a distancia, y la probabilidad de progresión durante el tratamiento NA fue extremadamente baja. No obstante, se observó un porcentaje mayor de cirugía conservadora, aunque asociado a un aumento del riesgo de recurrencia locorregional ($R = 1,22$; $p = 0,15$) en el grupo con NA, sobre todo cuando sólo se realizaba radioterapia (RT) sin cirugía ($RR = 1,53$; $p = 0,009$) en las pacientes que conseguían una cCR. Esto último enfatizaba la importancia de no prescindir de la cirugía en el tratamiento locorregional después de la QTNA aunque se consiga una pCR (2).

En 2007 se presentó un nuevo metaanálisis en el que se incluyeron 14 estudios con 5.500 pacientes, y de nuevo se observó que no había diferencias en SG entre la QTNA y la QT adyuvante. En el grupo NA, se detectó un porcentaje menor de mastectomías ($RR = 0,71$; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,67-0,75) sin empeorar el control local (hazard ratio [HR] = 1,12; IC del 95%, 0,92-1,37). En este análisis se evidenció que el incremento del porcentaje de recidiva local asociado a QTNA se reducía de forma importante tras excluir los estudios en los que los pacientes recibían exclusivamente RT después de la regresión tumoral completa (11).

ESQUEMA TERAPÉUTICO

INCORPORACIÓN DE TAXANOS

La respuesta clínica tumoral se observa en un 70-90% de las pacientes con QTNA, y varía en función del tipo de QT y el número de ciclos (12). Se han diseñado varios estudios para responder a esta cuestión. En la tabla I se resumen los principales resultados de los mismos.

El NSABP-B27 es el mayor estudio que ha comparado QTNA con antraciclinas y taxanos. Se incluyeron más de 2.400 pacientes que se aleatorizaron a tres brazos de tratamiento: a) recibir 4 ciclos de AC previo a la cirugía; b) 4 ciclos de AC y, tras la cirugía, 4 ciclos de docetaxel;

TABLA I

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DE QTNA EN CÁNCER DE MAMA HER2 NEGATIVO

Estudio	n y población evaluada	QT	cRR (%)	pCR (%)	CC (%)
NSABP B18	1.523 I-III A	Cir-ACx4 ACx4-Cir	80	13	67 60*
NSABP B-27	2.411 I-III A	ACx4-Cir (grupo I) ACx4-Dx4-Cir (grupo II) ACx4-Cir-Dx4 (grupo III)	85,5 (grupo I+III) 90,7 (grupo II)*	13,7 (grupo I+II) 26,1 (grupo II)*	61,6 (grupo I+III) 63,7 (grupo II)**
EORTC	698 I-III B	Cir-FECx4 FECx4-Cir	49	4	22 35**
ECTO	1.355 I-III	Cir-Ax4-CMFx4 (brazo A) Cir-ATx4-CMFx4 (brazo B) ATx4-CMFx4-Cir (brazo C)	78	23	35 33 63*
ACCOG	363 T ≥ 3 cm o CMI	ACx6-Cir ATx6-Cir	61 70**	24 21**	24 27**
Gepar Duo	913 T2-3N0-2MO	AD2wx4-Cir ACx4-Dx4-Cir	85 75*	14 7*	75 66*
AGO	631 IIA-III B	E2w-T2w-CMF (d1 y8) x3 EC-Tx4	17,4 10*	18,7 13,2*	65,3 67**
Green	258 I-III B	Twx12-FACx4 Tx4-FACx4	34 24**	28,2 15,7*	53,4 62*
Aberdeen group	162 IIA-III B	CAVPx4 - Resp: CAVPx4-Cir Dx4-Cir - No resp: Dx4-Cir	64 94* 47	16 34*	48 67*
Gepar Trio	2090 T ≥ 2 cm, T4, N3	TACx2 > RP (66,5%): TACx4-Cir TACx6-Cir < RP (29,8%): TACx4-Cir NX-Cir	21 23,5** 50,5 51,2**	48,2 52,9** 5,3 6**	67,5 68,5** 57,3 59,8**
Gepar Septo	1200 cT2-T4 cT1c y N+	NabTwx12-ECx4 Twx12-ECx4	ND	38 29*	ND

AC: adriamicina-ciclofosfamida; EC: epirubicina-ciclofosfamida; AD: adriamicina-docetaxel; AT: adriamicina-paclitaxel; C: ciclofosfamida; CAVP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisolona; CMF: ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo; D: docetaxel; ET: epirubicina-paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; FAC: fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida; NX: vinorelbina y capecitabina; TAC: docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida; DLNP: adriamicina liposomal no pegilada; NabT: Nab-paclitaxel.

TN: triple negativo; Cir: cirugía; CC: cirugía conservadora; pCR: respuesta patológica completa; RR: tasa de respuesta; QT: quimioterapia; w: semanal; 2w: cada dos semanas; RP: respuesta parcial (resp > 50%).

*p < 0,05; **p > 0,05; ND: no disponible.

y c), igual que el anterior, pero en el que tanto las antraciclina como los taxanos se administraban previos a la intervención. Con más de 780 pacientes en cada brazo, se demostró que la adición de docetaxel a un régimen con antraciclina no variaba de forma estadísticamente significativa la SLE ni la SG. No obstante, en el subgrupo de pacientes que obtuvieron una respuesta parcial a antraciclina, la administración de docetaxel sí conseguía un aumento en SLE (HR = 0,71; $p = 0,007$), mientras que en las no respondedoras no se mejoraron estos resultados. La obtención de una pCR se asoció una vez más a una mayor SG (HR = 0,33; $p < 0,0001$) y SLE (HR = 0,45; $p < 0,0001$) (13).

El estudio ACCOG aleatorizó a 363 pacientes con cáncer de mama inflamatorio o localmente avanzado a 6 ciclos de AC o AD (adriamicina-docetaxel). A los 32 meses de seguimiento, no había diferencias significativas entre los 2 brazos en términos de RR (61% frente a 70%), cCR (17% frente al 20%), cirugía conservadora (20% en ambas), pCR (24% frente al 21%) o porcentaje de recaída (31% frente al 25%) (14).

Hasta el momento el esquema óptimo de QTNA no está establecido, aunque una combinación de 4 ciclos de antraciclina seguido de 4 de taxanos (paclitaxel semanal o docetaxel trisemanal) es el tratamiento que consigue el porcentaje mayor de pCR (22-31%). Un objetivo que debemos conseguir es identificar factores predictivos de respuesta que nos ayuden a individualizar el régimen de QTNA más apropiado para estas pacientes (15).

ANTRACICLINAS Y TAXANOS: ADMINISTRACIÓN CONCURRENTES VERSUS SECUENCIAL

Para responder si la administración de antraciclina y taxanos ha de ser secuencial o concurrente, y si estos últimos se han de administrar de forma semanal o trisemanal, se diseñaron los siguientes tres estudios.

El estudio GeparDuo aleatorizó a 913 pacientes a 4 ciclos de AD cada 2 semanas o 4 ciclos de AC cada 3 semanas, seguido de 4 ciclos de docetaxel. El brazo de tratamiento secuencial se asoció a mayor cRR (85% frente al 75%), pCR (22% frente al 11%) y cirugía conservadora (75% frente al 66%), aunque posiblemente la adición de ciclofosfamida pudo contribuir a estos resultados (16).

En el estudio AGO se aleatorizó a 631 pacientes a 3 ciclos de dosis densas de epirubicina, seguido de 3 ciclos de dosis densas de paclitaxel y CMF días 1 y 8, o 4 ciclos de EC más paclitaxel cada 3 semanas seguidos de cirugía. El esquema secuencial y de dosis densas se asoció a una mayor pCR (18,7% frente al 13,2%; $p = 0,03$) y cirugía conservadora (66% frente al 55%; $p = 0,26$) (17).

Green y cols. aleatorizaron 258 pacientes a recibir 12 ciclos de paclitaxel semanal o cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de 4 ciclos de FAC (5-fluorouracilo,

adriamicina y ciclofosfamida). El esquema semanal se asoció a una mayor pCR (28% frente al 16%; $p = 0,02$) y cirugía conservadora (47% frente al 38%) (18).

Estos estudios indican que el esquema secuencial de antraciclina y taxanos parece asociarse a mejores resultados que el esquema concurrente. Sin embargo, no es posible determinar si el beneficio observado fue resultado del uso secuencial o pudieron contribuir las diferencias en las dosis administradas de QT (mayores en la rama secuencial) o la duración del tratamiento (mayores, también, en la rama secuencial) (19). De manera similar a los resultados que se obtienen en los estudios de adyuvancia y de cáncer de mama metastásico, el esquema de paclitaxel semanal es más activo que el trisemanal en NA (20).

MODIFICACIÓN DEL ESQUEMA SEGÚN RESPUESTA

En otros trabajos se ha evaluado la respuesta durante el tratamiento con la intención de optimizar el siguiente esquema de QT que se debe administrar.

Así, la actualización a tres años del ensayo Aberdeen muestra que en las pacientes que consiguieron una cCR a CVAP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisolona) por 4 ciclos, el cambio a docetaxel aumentó el número de respuestas (94% frente al 64%), pCR (34% frente al 16%), SLE a 5 años (90% frente al 72%), SG a los 5 años (97% frente al 78%) y cirugía conservadora (67% frente al 48%). Las pacientes que no respondieron al primer esquema también se beneficiaron del cambio a docetaxel con un porcentaje de respuesta clínica objetiva del 47% (21).

El estudio GeparTrio tuvo un diseño similar, de forma que si después de 2 ciclos de QTNA con esquema TAC (docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida) había una reducción del tumor superior al 50%, las pacientes se aleatorizaban a 4 o 6 ciclos más de TAC. Independientemente del número total de ciclos de TAC, no hubo diferencias significativas en la tasa de pCR (21,0% en las pacientes que recibieron 6 ciclos de TAC y 23,5% en las que recibieron 8 ciclos). A las no respondedoras se les randomizó a 4 ciclos más de TAC o 4 ciclos de vinorelbina y capecitabina. De las 627 pacientes no respondedoras, se observó que no había diferencias entre los 2 brazos en términos de cCR, pCR y cirugía conservadora. La pCR fue muy baja en los 2 brazos (7 frente al 2%), similar a los resultados del estudio de Smith y cols. (22).

INCORPORACIÓN DE NUEVAS FORMULACIONES DE TAXANOS: NAB-PACLITAXEL

Otro aspecto a comentar es si las nuevas formulaciones de taxanos pueden aportar mayor eficacia a los esquemas actuales de NA. El estudio fase III GeparSepto ha

mostrado una mayor actividad de nab-paclitaxel frente a paclitaxel como tratamiento NA previo al tratamiento secuencial con epirubicina y ciclofosfamida en cáncer de mama de alto riesgo. Reclutó a más de 1.200 mujeres en 69 centros en Alemania, con una diferencia en la tasa de pCR en ambos brazos de tratamiento del 9% a favor de nab-paclitaxel (38% vs. 29%), especialmente significativo en el subgrupo de cáncer de mama TN (48,2% vs. 25,7%). Las toxicidades fueron ligeramente superiores en el brazo de nab-paclitaxel, pero el estudio se inició con una dosis de nab-paclitaxel superior a la que se utilizó con posterioridad, por lo que cuando se analicen los datos por subgrupos de dosis deberemos evaluar si verdaderamente la toxicidad es menor a la registrada y si se sigue relacionando con la efectividad del tratamiento (23). Estos resultados deberán confirmarse.

ESTUDIOS EN TUMORES TRIPLE NEGATIVOS

El cáncer de mama TN tiene un perfil de mal pronóstico tanto por la agresividad de su historia natural como por la resistencia precoz a los esquemas de QT más estandarizados. La presencia de defectos de reparación del ADN lo hace especialmente atractivo para ser tratado con agentes que dañen el ADN (sales de platino) y con inhibidores PARP para potenciar la muerte celular.

El crecimiento y la progresión tumoral del cáncer de mama es también dependiente del proceso de angiogénesis y el *VEGF* (factor de crecimiento del endotelio vascular) es uno de sus más potentes reguladores. En el subtipo TN los resultados de bevacizumab son prometedores.

La tabla II resume los resultados de los principales ensayos clínicos realizados en tumores TN.

Papel de derivados del platino

Desde un punto de vista biológico, los platinos, como agentes que producen daño a nivel de DNA, resultan una terapia especialmente interesante en aquellos tumores que presentan una disfunción de los mecanismos de reparación de DNA, como ocurre en las enfermas con mutación en alguno de los genes BRCA. Debido a que estas pacientes desarrollan con más frecuencia tumores TN, se han realizado varios ensayos con platinos en este subtipo tumoral. Es en las enfermas con mutación en BRCA en las que estos quimioterápicos parecen especialmente eficaces. Así, Byrski y cols. trataron 10 pacientes con mutación en BRCA 1 y cáncer de mama estadios I a III con cisplatino NA, obteniéndose una tasa de pCR del 90% (24).

En el estudio N0338 se administraron dosis densas de docetaxel y carboplatino (Cb) a 57 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, objetivando una tasa global de pCR del 16%, y de un 44% en el subgrupo de pacientes con tumores TN (25).

El grupo CALGB diseñó un estudio fase II con la administración de 12 ciclos de paclitaxel semanal con o sin carboplatino y con o sin bevacizumab, seguido de 4 ciclos de dosis densas de AC. La adición de carboplatino incrementó significativamente la pCR en la mama (60% frente a 44%) y en la mama/axila (54% frente a 41%) en los tumores TN objeto del estudio (26).

El estudio del grupo alemán GeparSixto reunió una subpoblación de 315 pacientes con tumores TN. La adición de carboplatino semanal a un esquema de paclitaxel semanal, adriamicina liposomal no pegilada y bevacizumab incrementó la pCR en mama y axila en un 16% (53,2% frente a 36,9%, $p = 0,005$), a costa de una mayor toxicidad tanto hematológica como no hematológica (27).

Pese a los datos mostrados en los trabajos anteriores, y teniendo en cuenta las diferencias en el diseño, el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) publicó un estudio con resultados negativos. Se trataba de un ensayo fase II randomizado en el que se evaluó el esquema EC por 4 ciclos seguido de docetaxel (EC-D) con o sin carboplatino trisemanal en pacientes con tumores *basal-like* (definidos a través de inmunohistoquímica). La tasa de pCR en la mama fue de 35% con EC-D y de 30% con EC-DCb ($p = 0,61$). La tasa de pCR, tanto en la mama como en la axila, fue de un 30% en cada uno de los brazos. La tasa de RR fue de un 70% (95% CI 56-83) en el brazo EC-D y en 77% (95% CI 65-87) en el brazo EC-DCb. La toxicidad grado III-IV fue similar en ambos brazos. Por tanto, a diferencia de los ensayos previos, en este trabajo la adición de carboplatino a la QT convencional con EC-D en los tumores *basal-like* no mejoró la eficacia, quizá porque previamente habían recibido ya un agente alquilante (28).

Papel de los inhibidores de PARP

Una de las últimas dianas evaluadas en el tratamiento NA del cáncer de mama son los inhibidores de PARP. PARP es una familia de 17 proteínas implicadas en el proceso de reparación no homóloga de DNA. Olaparib no ha mostrado beneficio en el tratamiento de tumores TN sin mutaciones de BRCA (29). El ensayo del grupo SOLTI (NeoPARP), tampoco ha demostrado un aumento en la tasa de pCR con la adición del inhibidor de PARP iniparib al esquema de paclitaxel semanal (30) (Tabla II). El grupo GEICAM ha iniciado un estudio fase II aleatorizado con la combinación carboplatino, docetaxel e iniparib (GEICAM/2010-02), pendiente de resultados.

Papel de bevacizumab

Respecto a la adición de bevacizumab al régimen NA, en el estudio GeparQuinto un total de 1.948 pacientes fue-

TABLA II
RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DE QTNA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Estudio	n y población evaluada	QT	cRR (%)	pCR (%)	CC (%)
N0338	57 II-III	D2w + Cb x4-Cir	26	16 44* en TN	34
CALGB 40603	443 II-III TN	Twx12-ddACx4 (brazo 1) Twx12-ddACx4-Bvzx9 (brz 2) Twx12-ddACx4-Cbx4 (brzo3) Twx12-ddACx4-Cbx4- Bvzx9 (brzo 4)	Est II: - Con Cb: 55 vs. 41* - Con Bvz: 52 vs. 44* Est III: - Con Cb: 53 vs. 41* - Con Bvz: 50 vs. 44	Con Bvz: 52 (brazo 2+4) vs. 44 (brazo 1+3)** Con Cb: 54 (brazo 3+4) vs. 41 (brazo 1+2)* Brazo 4: 60	Con Bvz: 54 vs. 49** Con Cb: 57 vs. 44**
Gepar Quinto	Subgrupo TN (n: 663) cT1c-T4d	ECx4-Dx4-Bvz-Cir ECx4-Dx4-Cir	87,2 80,6*	39,3 27,9 *	72,2 74,3**
Gepar Sexto	Subgrupo TN (n: 315) II-III	Twx12-DLNP-Bvz-Cbw- Cir Twx12-DLNP-Bvz-Cir	ND	53,2 vs. 36,9*	ND
GEICAM 2006-03	94 TN	ECx4-Dx4 -Cbx4 ECx4-Dx4	77 70**	35 30**	72 67**
SOLTI NeoPARP	141 II-III Resultados de primeras 72 pac.	Twx12 +/- Iniparib (w o 2w)	ND	16 (T) vs. 16 (T+ iniparib w) vs. 25 (T + Iniparib 2w)	ND

EC: epirubicina-ciclofosfamida; D: docetaxel; DLNP: adriamicina liposomal no pegilada; ddAC: dosis densas de AC; Cb: carboplatino; Bvz: bevacizumab; Tw: paclitaxel semanal.

TN: triple negativo; Cir: cirugía; CC: cirugía conservadora; pCR: respuesta patológica completa; RR: tasa de respuesta; QT: quimioterapia; w: semanal; 2w: cada dos semanas.

*p < 0,05; **p > 0,05; ND: no disponible.

ron aleatorizadas para recibir 4 ciclos de EC seguido de 4 ciclos de docetaxel, con o sin bevacizumab (a dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas). De las 663 pacientes con un tumor TN, la adición de bevacizumab aumentó el porcentaje de pCR en mama y axila (39% frente a 28%, p = 0,021) (31).

En el ensayo del grupo CALGB previamente comentado, la adición de bevacizumab también mostró un incremento significativo en la pCR, pero sólo en la mama (59% frente a 48%), sin diferencias en la respuesta axilar (52% frente a 44%), a costa de un incremento de toxicidades grado 3 como hipertensión, fiebre neutropénica (especialmente con carboplatino), infecciones en ausencia de neutropenia, tromboembolismo y complicaciones quirúrgicas. No se encontró evidencia de sinergia en la combinación de carboplatino y bevacizumab (26).

Actualmente está en marcha el estudio GeparOcto que compara si la adición de bevacizumab a dos esquemas diferentes con dosis densas de antraciclinas, taxanos y platino semanal incrementa la pCR en el subgrupo de tumores TN.

En resumen, carboplatino y bevacizumab han mostrado un significativo incremento en la pCR en tumores TN, pero con resultados no consistentes en todos los ensayos. El posible impacto que puedan tener en SLE o SG es aún desconocido.

VALOR DE LA pCR

El estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas de la mama y de la axila, después de la QTNA nos permite conocer la respuesta tumoral al tratamiento. La pCR es el parámetro de eficacia más importante de la QTNA, por demostrar una clara correlación con la SLE y la SG en la mayoría de ensayos clínicos del cáncer de mama HER2 negativo. La pCR generalmente se define como la ausencia de enfermedad residual invasiva en la mama tras la cirugía (ypT0/is ypN-/±). La persistencia de componente *in situ* post-tratamiento también se considera pCR (24). En casos de respuesta patológica

casi completa puede identificarse solamente carcinoma residual en forma de invasión linfovascular. El estado ganglionar axilar después de la QTNA tiene significado pronóstico. En un análisis retrospectivo, las pacientes que pasaban de ganglios positivos a ganglios negativos después de la QTNA tenían un mejor pronóstico incluso con la presencia de enfermedad residual en la mama (32).

No existe un método estándar para la clasificación de la respuesta patológica. De hecho, se han propuesto diferentes sistemas de clasificación de la misma. Uno de los más utilizados es el método de Miller y Payne, basado en la determinación del cambio de la densidad celular en el tumor en relación con la observada en la biopsia previa a tratamiento (Tabla III). El estado ganglionar se valora por separado clasificando la respuesta en 4 grupos posibles. Se tiene en cuenta si existe enfermedad metastásica con cambios secundarios a QTNA o signos de respuesta en los ganglios linfáticos sin neoplasia residual (33) (Tabla IV).

Symmans y cols. desarrollaron un modelo para cuantificar el volumen de la enfermedad residual. Analizaron el impacto de los resultados patológicos después de la QTNA y el riesgo de recidiva creando una fórmula que estimaba la probabilidad de SLE. Esta fórmula se basaba en el tamaño y la extensión de la enfermedad residual invasiva en la mama, el número de ganglios afectados y el mayor tamaño de tumor a nivel ganglionar. Al resultado de esta fórmula se le ha llamado *residual cancer burden* (RCB), siendo un nuevo factor de riesgo independiente que mejora la predicción de la enfermedad a distancia después de QTNA, y que ha sido incorporado a los estudios más recientes (34).

Otros sistemas de evaluación como el Chevallier o el Sataloff utilizan criterios para definir grupos cualitativos, demostrando, en cualquier caso, que la presencia de pCR constituye un indicador de buen pronóstico (35).

El *MD Anderson Cancer Center* dispone de una valoración basada en la cuantificación de la respuesta. Los autores realizan una definición de las variables y proporcionan una fórmula disponible *online* con la que se obtiene un valor numérico que mide la carga tumoral total (local y ganglionar) y una categorización en 4 grupos (Tabla V). En este método no se tiene en cuenta el tamaño o el estado ganglionar previo ya que tiene como objetivo medir la RCB post-tratamiento (36).

Todavía no está establecido el manejo óptimo de las pacientes con enfermedad residual después de la QTNA. No se ha visto beneficio en añadir QT después de la cirugía a estas enfermas, siempre que se haya administrado un esquema de QT estándar que incluya taxanos y antraciclinas de forma preoperatoria (20,21).

FACTORES PREDICTIVOS DE pCR

Es interesante remarcar que existen una serie de factores asociados, *a priori*, con una mayor probabilidad de

TABLA III

EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA (MODELO DE MILLER Y PAYNE) (33)

G1	Cambios celulares mínimos sin reducción de la densidad celular
G2	Disminución discreta de la celularidad tumoral infiltrante inferior al 30% de la masa tumoral
G3	Disminución significativa de la celularidad tumoral infiltrante entre el 30-90% de la masa tumoral
G4	Disminución marcada de la celularidad tumoral infiltrante mayor del 90% de la masa tumoral con persistencia exclusiva de focos microscópicos
G5	Ausencia de celularidad tumoral infiltrante en la mama

TABLA IV

VALORACIÓN GANGLIONAR (MODELO DE MILLER Y PAYNE) (33)

Tipo A	Ganglios linfáticos sin metástasis
Tipo B	Ganglios linfáticos con metástasis y sin cambios por QT
Tipo C	Ganglios linfáticos con metástasis y evidencia de respuesta parcial
Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios secundarios a respuesta sin infiltración neoplásica residual

TABLA V

VARIABLES DE CÁLCULO DE LA MASA TUMORAL RESIDUAL (MD ANDERSON CC) (36)

–	Diámetro tumoral residual (2 dimensiones en mm)
–	Densidad celular del carcinoma infiltrante (con dibujos de referencia)
–	Diámetro de la metástasis mayor (mm)
–	Número de ganglios linfáticos positivos

respuesta a la QTNA, con independencia del tratamiento. Se incluyen determinadas características tumorales de agresividad como la negatividad de los receptores hormonales, valores altos de Ki-67, tumores pobremente diferenciados o con alto grado nuclear (29). Prueba de ello es que los tumores TN y los tumores HER2+ presentan una alta tasa de pCR con la QTNA comparados con el subtipo luminal A (RE y RP positivos, Ki-67 < 14%), pero tienen una alta probabilidad de recaída cuando no consiguen una pCR. La tabla VI resume las diferentes

pCR en función del subtipo molecular. El subtipo luminal B se asocia a una respuesta patológica intermedia (5).

En el estudio GeparDuo, un pequeño subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos/HER2 negativo que tenían una baja probabilidad de conseguir una pCR, presentaba un pronóstico excelente, mientras que las pacientes con receptores hormonales negativo/HER2 positivo sólo tenían un buen pronóstico cuando conseguían una pCR (16) (Tabla VI).

El grupo del *MD Anderson* describe tasas más altas de pCR, tras el tratamiento NA, en las pacientes con tumores TN frente a los no-TN (22% vs. 11%, $p = 0,034$). En las que presentaron una pCR, la SG a los tres años fue similar a la comunicada en pacientes con tumores no-TN que también obtuvieron una pCR (94% frente a 98%, respectivamente, $p = 0,24$). Por otro lado, en las enfermas con tumores TN y tumor residual después de la NA, la SG a los 3 años era significativamente peor que en las pacientes no-TN que no obtuvieron pCR (68% frente a 88%, $p < 0,0001$). La mayor probabilidad de pCR se observó con esquemas de QT que contenían antraciclina y taxanos (36).

En la experiencia retrospectiva de Rouzier y cols. también se pudo constatar que la probabilidad de pCR tras QTNA es significativamente mayor en los TN y en los tumores HER2 positivos que en los tumores luminales (45% para TN y HER2+ frente a 6% en luminales) (37).

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN NEOADYUVANCIA

Actualmente, la técnica de la biopsia del ganglio centinela (BSGC) en NA es un tema de gran controversia, que genera preguntas acerca de si esta técnica es igual de efectiva en NA que en adyuvancia, y cuál es el mejor momento para realizarla, si antes o después de la QTNA.

En cuanto a la primera cuestión, cuando la BSGC se realiza tras QTNA, existe un mayor número de falsos

negativos, por lo que un resultado negativo tras esta situación no puede utilizarse como verdadero indicador ni de ausencia ni de presencia de enfermedad axilar residual y ha de interpretarse con cautela (38).

En relación con el momento idóneo de su realización, se han valorado las ventajas y los inconvenientes de cada situación. Así, las ventajas de realizar la BSGC previamente al tratamiento con QTNA son el conocimiento real del estado ganglionar (antes de que pueda ser modificado por este tratamiento) y poder seleccionar a un subgrupo de mejor pronóstico en las pacientes en que el resultado de la BSGC sea negativo. El inconveniente más importante a destacar es la realización de 2 intervenciones quirúrgicas (la de la BSGC antes de la QTNA y la cirugía definitiva).

Por el contrario, la ventaja de realizar la BSGC post-QTNA es que la enferma sólo requiere una única intervención. En cuanto a los inconvenientes, cabe destacar la fibrosis secundaria a la QT y la alteración del drenaje vasculo-linfático a cargo de émbolos metastásicos (39). Además, la respuesta de los ganglios a la QT puede no ser uniforme, sin que en estos casos el ganglio centinela sea reflejo del estado axilar (40). No cabe duda de que la publicación de los resultados del estudio Z0011 de la ACOSOG y otros como el reciente estudio del IBCSG 23-01, han supuesto un reto en la nueva forma de enfrentarse a la enfermedad axilar. Ambos trabajos revelaron que la disección axilar no aportaba ningún beneficio en aquellas pacientes con enfermedad metastásica limitada a uno o dos ganglios centinela. No obstante, todas las pacientes tenían programado recibir RT mamaria y la mayoría recibió QT adyuvante (41,42).

CONCLUSIONES

La QTNA está indicada en el cáncer de mama localmente avanzado, en el cáncer de mama inflamatorio, y en el cáncer de mama precoz para poder plantear una cirugía conservadora cuando la relación entre el tamaño tumoral y el mamario no lo permitiría de inicio.

Los diferentes estudios realizados no han mostrado diferencias en SLE ni SG entre QTNA y QT adyuvante, ni se ha definido un único esquema óptimo, aunque en las pacientes HER2 negativo la combinación secuencial de antraciclina y taxanos frente a la concurrente, consigue las mejores pCR (31% frente al 22%) (Nivel de evidencia IA).

La QTNA incrementa el porcentaje de cirugía conservadora a expensas de un aumento de las recaídas locales que no se traduce en un impacto negativo en la SG.

Ningún estudio ha demostrado que la administración de QT postoperatoria a pacientes con enfermedad residual tras QTNA mejore los resultados.

Las pacientes que consiguen una pCR presentan una SLE y SG mayor que las que no responden o no consi-

TABLA VI

TASA DE pCR EN MAMA Y AXILA DEPENDIENDO DEL SUBTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA (5)

<i>Subtipo molecular</i>	<i>RCP (%) ypT0/is ypN0</i>
Luminal A	8,9
Luminal B HER2-	15,4
Luminal B HER2+ (sin trastuzumab)	17,2
Luminal B HER2+ (con trastuzumab)	32,3
HER2+ (sin trastuzumab)	33,1
HER2+ (con trastuzumab)	51
Triple negativo	35,8

guen una pCR, por lo que la pCR es un excelente factor pronóstico y podría utilizarse como marcador subrogado de los anteriores.

Las nuevas clasificaciones moleculares y la identificación de biomarcadores pronóstico y predictivos de respuesta están contribuyendo al diseño de esquemas de tratamiento cada vez más dirigidos y personalizados hacia nuestras pacientes. El fallo en los mecanismos de reparación del DNA presente en un subgrupo de tumores TN ha permitido aumentar la tasa de pCR con la adición de agentes como los platinos (cisplatino o carboplatino) a los esquemas de QTNA, si bien aún desconocemos si esto se traducirá en un impacto en la SLE y en la SG. Por otro lado, bevacizumab también ha mostrado incrementar la tasa de pCR en este subtipo tumoral.

Finalmente, la realización previo a la QTNA de la BSGC aporta mejor información pronóstica al no verse modificada por la respuesta al tratamiento, por lo tanto posee una baja tasa de falsos negativos. El principal inconveniente de este enfoque es que en caso de resultado positivo la paciente se sometería a una segunda intervención para la disección axilar reglada. Los recientes resultados de los trabajos de la ACOSOG y del estudio IBCSG 23-01 quizá fortalezcan de forma más consistente las ventajas de la BSGC previo al tratamiento QT.

CORRESPONDENCIA:

Andrés Redondo Sánchez
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Universitario La Paz
 Paseo de la Castellana, 261
 28046 Madrid
 e-mail: aredondo12@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:71-85.
2. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
3. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, et al. Internacional expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003;21:2600-8.
4. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1558-69.
5. Sorlie T, Perou ChM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74.
6. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
7. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
8. Van der Hage J, Van de Velde CJH, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-37.
9. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta G, Semiglazov V, Lluch A, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:8715-21.
10. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: Results of a randomized phase III European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO). *J Clin Oncol* 2009;27:2474-81.
11. Mieog JSD, Van der Hage JA, Van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007;94:1189-200.
12. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer ChE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
13. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21:4165-74.
14. Evans TRJ, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutchison AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:2988-95.
15. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer Jr ChE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-27.
16. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-85.
17. Untch M, Konecny G, Ditsch N, Sorokina Y, Moebus V, Muck B, et al. Dose-dense sequential epirubicin and paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:133a.
18. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005;23:5983-92.
19. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006;11:574-89.
20. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Dressler L, Muss H, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week in treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER-2 positive MBC and randomized for T in HER-2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:512a.
21. Heysa SD, Andrew W, Sakar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al.; Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3:569-74.

22. Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Neoadjuvant vinorelbine- capecitabine versus docetaxel- doxorubicin- cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: Phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:542-51.
23. Jackisch C, Wiebringhaus F, Conrad B, Weigel M, et al. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer (GeparSepto): GBG 69. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.; abstr TPS1141).
24. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:359-63.
25. Roy V, Pockaj BA, Allred JB, Apsey H, Northfelt DW, Nikcevic D, et al. A phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every 2 weeks as preoperative therapy for stage II or III breast cancer: NCCTG study N0338. *Am J Clin Oncol* 2013;36(6):540-4.
26. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, 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.
27. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, 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.
28. Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, 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.
29. Gelmon KA, Hirte HW, Robidoux A, et al. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:15s. abstr 3002.
30. Llombart A, Lluch A, Villanueva C, et al. SOLTI NeopARP: A phase II, randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel and paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2012;30(Supl). abstr 1011.
31. Gerber B, Loibl S, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, et al.; German Breast Group Investigators. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44). *Ann Oncol* 2013;24(12):2978-84.
32. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002;20:1304-10.
33. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320-7.
34. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414-22.
35. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Leheurteur M, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008;39:1221-8.
36. Liedtke C, Mazouni Ch, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81.
37. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85.
38. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007;109:1255-63.
39. Solá M, Fraile M. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama: en busca del mejor escenario. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:316-8.
40. Dixon JM, Cody III HS. Role of sentinel node niopsy inpatients having neoadjuvant chemotherapy. *EJSO* 2010;36:511-3.
41. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2010;28:18s(Supl.); abstr CRA506).
42. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al.; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):e254.

Terapia endocrina neoadyuvante en cáncer de mama

A. RUIZ SIMÓN, Á. GUERRERO ZOTANO, M. SERRANO GÓMEZ

Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

RESUMEN

El tratamiento endocrino ha sido uno de los pilares terapéuticos del cáncer de mama avanzado con receptores estrogénicos positivos (RE+) durante más de 4 décadas.

La hormonoterapia neoadyuvante es eficaz en conseguir respuestas clínicas y facilitar la cirugía conservadora en pacientes postmenopáusicas con tumores RE+. Sólo debe ser utilizada como terapia exclusiva en pacientes ancianas con comorbilidades que contraindiquen la cirugía.

Los estudios de neoadyuvancia hormonal en cáncer de mama son una plataforma excelente para la investigación traslacional, gracias al fácil acceso de muestras tumorales que permiten estudiar la farmacodinamia de los tratamientos y la respuesta a través de biomarcadores. También es un marco ideal para el estudio de la resistencia hormonal y del mecanismo de acción de nuevos fármacos dirigidos contra el receptor estrogénico (RE) y su señalización. En el contexto de la investigación además, los estudios de neoadyuvancia ayudan al diseño de futuros estudios en situación de adyuvancia y metastásica.

No cabe duda que asociando otros fármacos diana a la hormonoterapia neoadyuvante podremos potenciar la eficacia de este tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Hormonoterapia neoadyuvante. Hormonoterapia primaria.

INTRODUCCIÓN

Desde la primera evidencia de la eficacia del bloqueo estrogénico en mujeres con cáncer de mama mediante ovariectomía descrita por Beatson en 1896, la manipulación hormonal ha constituido uno de los pilares del tratamiento del cáncer de mama tanto en fase precoz como avanzada.

ABSTRACT

The anti-estrogen hormone therapy has been the mainstay of treatment of advanced breast cancer with positive estrogen receptor (ER+) for more than 4 decades.

Neoadjuvant hormone therapy achieved clinical responses and facilitate conserving surgery in postmenopausal patients with ER+ tumors. It should only be used as a sole therapy in elderly patients with comorbidities that contraindicate surgery. Neoadjuvant hormonal studies in breast cancer are an excellent platform for translational research, due to easy access to tumor samples that allow us to study the pharmacodynamics of treatments and responses using biomarkers. It is also ideal for the study of hormone resistance and the mechanism of action of new drugs directed against the estrogen receptor (ER) and its signaling. In the context of research, studies of neoadjuvant hormonal therapy, help the design of future studies in adjuvant and metastatic.

No doubt associating other target to neoadjuvant hormone therapy drugs can enhance the efficacy of this treatment.

KEY WORDS: *Neoadjuvant therapy. Primary endocrine therapy.*

La selección de pacientes para el tratamiento hormonal en cáncer de mama, se basa fundamentalmente en la presencia de receptores hormonales en el tumor primario, además de otros factores clínico-biológicos que permiten optimizar las respuestas como son el estado hormonal, la localización de la metástasis, el intervalo libre de enfermedad, la expresión de HER2 o el índice de proliferación tumoral medido por Ki-67.

Tras la publicación de Perou identificando 5 subtipos intrínsecos de cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2 positivo, *basal like* y *normal like*) en la práctica clínica se distinguen 3 grupos con indicaciones terapéuticas distintas: pacientes con tumores clasificados como *receptores hormonales positivos* (receptor estrogénico positivo o receptor de progesterona positivo o ambos con HER2 negativo) que correspondería al subtipo luminal A y B; aquellos definidos como *HER2 positivos* (45% de ellos con RE o RP o ambos positivos) y aquellos clasificados como *triple negativos* (ausencia de RH y de HER2) (1).

Más de 1,5 millones de nuevos cánceres de mama se reportan en el mundo cada año, y de ellos 60-65% son RH+; 20-25% HER2+ y 15-18% TN (2).

Desde el punto de vista de la investigación tanto la hormonoterapia (HT) como la quimioterapia (QT) administrada antes de la cirugía (neoadyuvante), se han convertido en el mejor escenario para evaluar la eficacia de nuevos fármacos en un tiempo más corto y estudiar los mecanismos de resistencia, así como la mejor oportunidad para buscar biomarcadores predictivos de respuesta y evolución, y todo ello (a diferencia de lo que ocurre en estudios de adyuvancia) en tiempos mucho más cortos y con menor número de pacientes. De este modo lo que aprendamos en la neoadyuvancia podremos aplicarlo a la adyuvancia en una población mejor seleccionada.

Todavía hoy no tenemos clara evidencia de que el tratamiento neoadyuvante sea superior al tratamiento adyuvante en términos de supervivencia global. Lo que claramente se ha demostrado es: a) que el tratamiento neoadyuvante permite valorar la respuesta *in vivo* sobre cada paciente, evitando de este modo tratamientos ineficaces si no se objetiva respuesta; b) que la valoración de la respuesta clínica y patológica es un factor pronóstico muy importante; y c) que la respuesta al tratamiento permite aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras en aquellas pacientes no candidatas de inicio.

La hormonoterapia neoadyuvante no es tan utilizada como la quimioterapia neoadyuvante quedando prácticamente reservada para pacientes postmenopáusicas, siendo en mujeres jóvenes mucho más extendido el uso de quimioterapia.

Hay una serie de objetivos que nos planteamos cuando indicamos hormonoterapia neoadyuvante:

- Conseguir respuesta objetiva y facilitar la cirugía conservadora,
- Evitar la cirugía en pacientes ancianas frágiles,

Y hay una serie de preguntas que surgen ante esta indicación:

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado?
- ¿Es mejor la QT que la HT en pacientes hormonosensibles?
- ¿Cuál es la duración óptima?
- ¿Disponemos de factores predictivos y pronósticos?

- ¿Qué importancia tiene la respuesta patológica tras HT neoadyuvante?

- ¿Cuál es el futuro de este tratamiento?

Todas estas preguntas intentaremos responderlas en este artículo.

EVIDENCIA DE LA EFICACIA DE LA HT NEOADYUVANTE

Es importante recordar que el primer ensayo randomizado que estudió si el tratamiento neoadyuvante era superior al tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado se hizo con quimioterapia. El ensayo B18 realizado por el NSABP comparó QT seguido de cirugía con cirugía seguido de la misma QT. Este estudio nos enseñó muchas cosas sobre el tratamiento neoadyuvante y sobre todo, nos enseñó a vencer el miedo al retraso de la cirugía al demostrar cifras superponibles de supervivencia global (3).

La experiencia de la QT neoadyuvante se trasladó más tarde a la HT neoadyuvante en base a la incorporación de fármacos más activos en enfermedad avanzada que permitía plantear la hipótesis de buenas respuestas a este tratamiento.

PAPEL DEL TAMOXIFENO (TAM)

El inicio de la HT previo a la cirugía o incluso como alternativa a la cirugía se planteó en mujeres ancianas con comorbilidades asociadas que hacían difícil el tratamiento quirúrgico.

Pequeños estudios comparando tamoxifeno (TAM) con cirugía pusieron en evidencia un alto porcentaje de respuestas y similares tasas de supervivencia (4).

Más tarde dos estudios randomizados evaluaron la eficacia de la cirugía respecto al uso exclusivo de TAM y demostraron un porcentaje más alto de fallos locales en el grupo con HT exclusiva, sin diferencias en términos de supervivencia (5,6). Asimismo otros estudios compararon cirugía seguido de TAM, con TAM exclusivo comprobando mayor porcentaje de fallos locales con HT exclusiva. Una revisión de la Cochrane de siete estudios randomizados publicado en 2006 concluyó que la cirugía ± TAM consigue mejor control local y una supervivencia libre de progresión mayor en mujeres de más de 70 años con cáncer de mama receptores hormonales positivos (RH+) que TAM exclusivo aunque sin diferencias significativas en supervivencia global (7).

Recientemente Morgan y cols. analizan 6 ensayos randomizados y 31 no randomizados que demuestran beneficio de la cirugía sobre la hormonoterapia sin cirugía en control local y en supervivencia en pacientes con expectativa de vida de 5 años o más (8).

Es cierto que se han publicado resultados contradictorios en cuanto a si existe ventaja en la supervivencia

entre cirugía seguido de TAM y TAM como tratamiento exclusivo. Un estudio comparando estas dos pautas en 381 mujeres > 70 años no observó diferencias en supervivencia en el análisis realizado con seguimiento de 3 años sin embargo con mayor seguimiento sí que se observaron diferencias significativas, con menor supervivencia global y mayor mortalidad por cáncer de mama en las pacientes que recibieron HT exclusiva, así como mayor tasa de recaída local (9).

En contraste un estudio italiano multicéntrico con 474 pacientes > 70 años con cáncer de mama operable comparando TAM, con cirugía seguido de TAM, en el seguimiento a largo plazo (80 meses) no observa diferencias significativas en supervivencia global ni supervivencia por cáncer de mama, confirmando eso sí, mayor incidencia de recidivas locales en el grupo con HT exclusiva (106 vs. 27 meses; $p = 0,0001$) (10).

Globalmente todos estos estudios concluyen que solo deberíamos considerar la HT exclusiva, en pacientes ancianas, con comorbilidades asociadas que contraindiquen la cirugía o cuando la expectativa de vida sea menor de 2-3 años. En el resto de situaciones, la cirugía seguida de TAM consigue mejor control local y en experiencia de algunos autores mejores tasas de supervivencia.

PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE AROMATASA (IA)

Desde la incorporación de los IA de 3.^a generación incluyendo anastrozol, letrozol y exemestano cambió el rol del TAM tanto en enfermedad avanzada como localizada en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

Inicialmente pequeños estudios no randomizados demostraron que los IA eran superiores a TAM en mujeres ancianas con tumores localmente avanzados y la evidencia de una mayor respuesta de estos fármacos respecto a TAM en enfermedad avanzada llevaron al diseño de estudios en neoadyuvancia comparando ambos.

En 2001 se publicaron los resultados de un estudio fase III doble ciego (P024) que comparaba 16 semanas de tratamiento con letrozol o tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos ($\geq 10\%$) y HER2 negativo o positivo no susceptibles de cirugía conservadora (11,12). Los resultados de este estudio demostraron incremento de respuestas clínico-radiológicas (55 vs. 36%; $p < 0,001$), así como aumento de cirugías conservadoras en las pacientes que recibieron letrozol (45 vs. 35%; $p = 0,022$). Además las diferencias fueron más notables en aquellas pacientes HER2+ en las que se obtuvo escasas repuestas con TAM (88 vs. 21%; $p = 0,004$).

El porcentaje de respuestas clínicas en función de la cuantificación de receptores de estrógenos y progesterona por la escala de Allred evidenció mejores respuestas en pacientes con Allred score 7-8 respecto a valores

más bajos pero también puso de manifiesto que existían respuestas a letrozol incluso cuando los valores de Allred score estaban entre 3-5 y que aunque el número de pacientes en cada rango de esta clasificación era bajo, podría orientar a que no deberían ser excluidas de posibles terapias hormonales pacientes aun con positividad bajas, ya que letrozol se muestra activo en este subgrupo, no viendo sin embargo en rangos menores de 5, ninguna respuesta a TAM (Fig. 1). Cuando se evaluó el grupo con positividad para receptores de estrógeno y de progesterona, todavía las respuestas fueron mayores para letrozol (60 vs. 41% $p = 0,004$) así como mayor, la ventaja para la cirugía conservadora (48 vs. 36%; $p = 0,036$).

El estudio *IMPACT* (*IM*mediate *P*reoperative *A*nastrozole tamoxifen or *C*ombined with *T*amoxifen) publicado en 2005, evaluó la eficacia clínico-ecográfica de anastrozol vs. tamoxifeno vs. la combinación de ambos (13). Se incluyeron 330 pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento previo a la cirugía (siendo incluíbles tanto las pacientes que de inicio eran susceptibles de cirugía conservadora como radical), y los resultados no mostraron diferencias significativas en tasas de respuestas entre los 3 brazos (37 vs. 36 vs. 39% en respuestas clínicas por exploración física y 24 vs. 20 vs. 28% en respuestas ecográficas). Sin embargo sí que demostró mayor posibilidad de cirugía conservadora con anastrozol que con TAM (44 vs. 31%; $p = 0,23$) y esta diferencia fue significativa cuando se valoró el grupo que de inicio no eran susceptible de cirugía conservadora y pudo acceder a ella tras el tratamiento (46 vs. 22 vs. 26%; $p = 0,03$). Asimismo la respuesta objetiva en pacientes HER2+ fue superior, aunque no significativo (quizás por el escaso número de pacientes analizadas en este subgrupo), con anastrozol que con tamoxifeno (58 vs. 22%; $p = 0,09$).

Tanto los resultados del estudio P024 como del *IMPACT* sugieren mayor eficacia del IA respecto a TAM en población HER2+, lo que se corresponde con datos experimentales que sugieren resistencia a TAM en

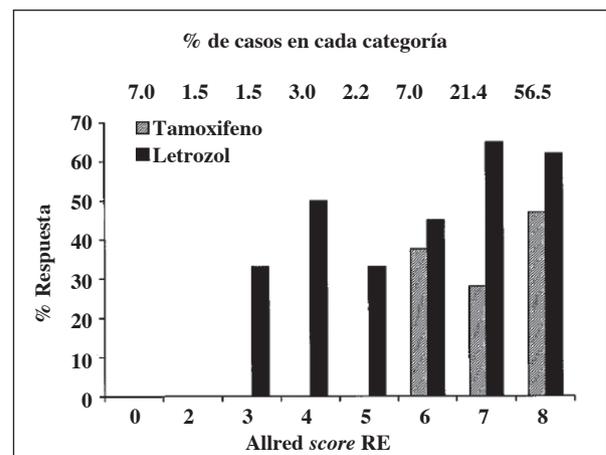


Fig. 1. Respuestas según Allred score.

HER2+ y se ha corroborado en estudios de adyuvancia (ATAC, BIG 1-98) (14).

Otro ensayo fase III que comparó TAM con IA es el estudio *PROACT* (*PreOperative Anastrozol Compared with Tamoxifen*) que evaluó 12 semanas de tratamiento, previo a la cirugía, con anastrozol o TAM. El estudio incluía pacientes susceptibles de cirugía conservadora de inicio y permitía tratamiento concomitante con quimioterapia que siguieron el 29% de las tratadas con anastrozol y el 32% de las tratadas con TAM. Los resultados demostraron mayor porcentaje de respuestas clínicas y ecográficas con anastrozol (50 vs. 46% clínicas; $p = 0,37$; y 40 vs. 35% ecográficas; $p = 0,29$). Estas diferencias sólo fueron significativas en las pacientes que de inicio eran inoperables o cuando no estaba indicada la cirugía conservadora, en las que se alcanzó la operabilidad en mayor porcentaje en las tratadas con anastrozol (47 vs. 38%; $p = 0,15$) y mayor tasa de cirugías conservadoras (43 vs. 31% $p = 0,004$) (15).

También con exemestano, un estudio pequeño de 73 pacientes que comparó tratamiento durante 12 semanas frente a TAM en mujeres mayores de 70 años, demostró la superioridad de exemestano tanto en respuestas clínicas (89 vs. 57%) como en cirugías conservadoras (39 vs. 11%; $p < 0,05$).

Asimismo globalmente no se han encontrado diferencias significativas entre los distintos inhibidores de aromatasas (16) (Tabla I).

Todos estos estudios avalan, por tanto, la superioridad de los IA respecto a TAM en tasa de respuestas y en mayores tasas de cirugía conservadora.

¿MEJOR QUIMIOTERAPIA QUE HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE?

Pocos estudios han comparado la eficacia de la HT frente a QT en pacientes con cáncer de mama localizado con receptores hormonales positivos. En 2007, Semiglazov y cols. publicaron un estudio fase II rando-

mizado en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama localizado con RH+ comparando la eficacia de QT neoadyuvante con adriamicina-paclitaxel respecto a hormonoterapia con anastrozol o exemestano. El estudio estaba mal balanceado respecto a la edad que fue superior en el brazo con HT que en las tratadas con QT (30 vs. 10% mayores de 70 años), y los resultados no mostraron diferencias significativas en respuesta clínica (63 vs. 67 vs. 62% respectivamente). Sin embargo el porcentaje de cirugías conservadoras fue más alto con HT (33 vs. 24%; $p = 0,05$) (17).

Recientemente el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) publicó un estudio que evaluaba la eficacia de la QT neoadyuvante vs. HT neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama operable y subtipo luminal definido como: receptores estrogénicos positivos; receptores de progesterona positivos; HER2 negativo; CK 8/18 positivas (18). El estudio, fase II randomizado, comparaba QT (EC: epirubicina ciclofosfamida x 4 ciclos) con HT (exemestano 24 semanas combinado con goserelina en aquellas pacientes premenopáusicas). El objetivo principal fue la respuesta clínica medida por resonancia magnética. Más de la mitad de pacientes eran premenopáusicas y el 55% no tenían afectación ganglionar axilar. De 95 pacientes randomizadas, la respuesta clínica fue de 66% para QT y 48% para HT, siendo completas el 13 vs. 8% a favor de la QT ($p = 0,075$; ns). Un análisis no planificado de la respuesta en función del Ki-67 observó el mismo porcentaje de respuestas en el grupo con Ki-67 bajo ($< 10\%$) (63% con QT y 58% con HT $p = 0,74$), mientras que las pacientes con Ki67 alto tenían mejor respuesta a la QT (67 vs. 42% $p = 0,075$). Asimismo se evaluó la respuesta en función del estado hormonal objetivando mayor porcentaje de respuestas a QT en pacientes premenopáusicas (75 vs. 44%; $p = 0,027$) sin existir diferencias en postmenopáusicas (57 vs. 52%; $p = 0,78$). No se observaron diferencias en tasas de cirugías conservadoras ni en respuestas patológicas (que fueron muy bajas 1 paciente con QT y ninguna con HT), y la toxicidad fue significativamente mayor con QT (47 vs. 9% de toxicidad grado 3-4). De los resultados de este estudio podríamos deducir que las pacientes con cáncer de mama y fenotipo luminal con bajo Ki-67 (luminal A) podrían potencialmente no precisar de QT, mientras que la QT podría ser más eficaz en luminales B.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Aunque no se han realizado estudios comparativos referentes al tiempo óptimo de administración de la HT neoadyuvante, indirectamente se ha visto que se pueden conseguir respuestas mayores a las observadas con 12 semanas cuando se prolonga el tratamiento. En nuestro centro llevamos a cabo un estudio fase II publicado en 2012 (19) en el que valoramos 70 pacientes con cáncer

TABLA I
RESPUESTAS A I. AROMATASA

Respuesta clínica (%)	Exemestano <i>n</i> = 124	Letrozol <i>n</i> = 127	Anastrozol <i>n</i> = 123
Completa	21,8	21,3	17,9
Parcial	41,1	53,5	51,2
EE	22,6	15,7	16,3
EP	6,5	4,7	7,3
R. objetiva	62,9	74,8	69,1
Rango	53,8-71,4	66,3-82,1	60,1-77,1

Ellis et al. JCO 2011 (16).

de mama operable tratadas con letrozol previo a cirugía y observamos que la mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva era de casi 16 semanas (3,9 meses; 95% CI 3,3-4,5) y la mediana de tiempo hasta la máxima respuesta de más de 16 semanas (4,2 meses; 95% CI 4,0-4,5). También se observó que un 37% de pacientes alcanzaron la máxima respuesta en un tiempo más prolongado, entre 6 y 12 meses.

En general la recomendación actual sería mantener la HT neoadyuvante al menos 16 semanas y en caso de respuesta prolongarla hasta conseguir la máxima respuesta o hasta cuando la cirugía conservadora sea posible.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA

La importancia de la respuesta patológica y su correlación con la supervivencia en función de los diferentes subtipos intrínsecos ha sido motivo de varios estudios (20,21). Minckwitz y cols. analizaron 6.337 pacientes incluidas en 7 estudios prospectivos randomizados, realizados entre 1998 y 2006. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global estaba claramente relacionada con la respuesta patológica conseguida, siendo el mejor pronóstico para aquellas en las que no restaba tumor en mama ni axila (ypT0N0) ($p < 0,001$).

Cuando se analizó la importancia de la Rcp por subtipos se observó que en los tumores con bajo índice de proliferación, lobulillares, receptores hormonales positivos la Rcp no predecía la SLE ni SG, sin embargo era un factor pronóstico muy importante y estadísticamente significativo, en la población con tumores más indiferenciados y receptores hormonales negativos tanto en los luminales B/HER2-, como en los HER2+ y triples negativos.

Esto mismo se confirmó por Bonnefoi y cols. en 2014 (22) valorando los datos del estudio fase III de la EORTC 10994/BIG 1-00. Está por tanto claramente demostrado que las pacientes con cáncer de mama y fenotipo luminal A se benefician muy poco de la quimioterapia neoadyuvante en términos de Rcp y que además esta no repercute en su pronóstico, siendo en esta población hacia donde deberíamos dirigir los estudios de hormonoterapia neoadyuvante.

Uno de los retos futuros que afronta la hormonoterapia neoadyuvante para convertirse en una plataforma fiable en la investigación y la clínica es disponer de un marcador subrogado de respuesta reproducible y validado.

Además de la expresión de receptores hormonales como factor fundamental que discrimina la respuesta a hormonoterapia se han valorado otros factores que predicen respuesta. El más importante es el valor de Ki-67 como marcador de proliferación.

La ausencia de supresión de la proliferación celular durante el tratamiento hormonal se ha postulado como un marcador de resistencia a la terapia endocrina. La eviden-

cia proviene de los estudios IMPACT y P024 donde se demostró que las pacientes con una menor expresión de Ki-67 durante el tratamiento con letrozol tenían una supervivencia libre de recidiva significativamente mayor. En el caso del estudio IMPACT este efecto era evidente muy precozmente, tan sólo tras dos semanas de tratamiento.

Por otro lado, en un análisis multivariante realizado sobre el estudio P024, 4 variables medidas en el tumor residual a la cirugía surgieron como factores pronósticos independientes (el tamaño tumoral, el estado ganglionar, el valor de Ki-67 y el estado de ER). En función de la proporción de riesgo aportado por cada factor se construyó el índice pronóstico PEPI score (*Preoperative Endocrine Prognostic Index*) (Tabla II). Este índice fue validado en un grupo de pacientes del ensayo IMPACT. Aproximadamente el 30% de los tumores luminal A, y el 12% de los luminal B fueron catalogados como PEPI score = 0, no observándose en este subgrupo ninguna recaída a largo plazo (23). Por tanto, el índice PEPI score podría ayudar a identificar un subgrupo de pacientes que al finalizar el tratamiento con hormonoterapia neoadyuvante tienen un excelente pronóstico.

Hay varias cuestiones que deben abordarse en estudios prospectivos antes de que estos marcadores puedan trasladarse a la práctica clínica. Principalmente se desconoce cuál es el grado óptimo de supresión de Ki-67 ni cuál es el mejor momento para determinarlo. Existen algunos tumores (en torno a un 15-20%) que pueden mostrar un aumento de Ki-67 retardado habiendo mostrado previamente tras 2 semanas de tratamiento una disminución. Dos ensayos actualmente en marcha ayudarán a resolver estas preguntas: el estudio POETIC, donde pacientes postmenopáusicas con cáncer de

TABLA II
PEPI SCORE

	<i>Supervivencia libre de recaída (puntuación)</i>	<i>Supervivencia cáncer específica (puntuación)</i>
T1 o T2	0	0
T3 o T4	3	3
Ganglios –	0	0
Ganglios +	3	3
Ki-67		
0-2,7%	0	0
> 2,7-7,3%	1	1
> 7,3-19,7%	1	2
19,7%-53,1%	2	3
> 53,1%	3	3
Allred score		
0-2	3	3
3-8	0	0

Ellis MJ. JNCI 2008 (ref. 23).

mama primario ER-positivo recibirán un inhibidor de la aromatasas durante dos semanas antes de la cirugía. En este estudio está previsto incluir 4.000 pacientes y su objetivo principal es comprobar si los niveles de Ki-67 tras dos semanas de tratamiento son capaces de predecir resultados a largo plazo. También se analizará la capacidad pronóstica de los niveles de Ki-67 al diagnóstico. El estudio ALTERNATE es un ensayo fase III que incluirá 2.800 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama ER-positivo a recibir anastrozol o fulvestrant durante 6 meses. El objetivo principal es validar que PEPI *score* = 0 sea un marcador subrogado de cáncer de mama para tratar exclusivamente con hormonoterapia. Pacientes que tras 4 y 12 semanas de tratamiento, presenten un Ki-67 > 10% recibirán quimioterapia (12 ciclos de paclitaxel), mientras que aquellas con Ki-67 < 10% seguirán su tratamiento hormonal hasta completar 24 semanas. Si en el momento de la cirugía el PEPI *score* = 0 no recibirán quimioterapia adyuvante.

Estos estudios nos servirán de base para conocer qué pacientes se van a beneficiar de HT neoadyuvante y cuáles precisarán de QT.

FUTURO DE LA HT NEOADYUVANTE

Existen diferentes mecanismos que pueden explicar la resistencia primaria y/o secundaria en el cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Actuando sobre diferentes vías de señalización que pudieran mejorar la eficacia de la HT revirtiendo resistencias, se han estudiado en cáncer de mama avanzado la eficacia de fármacos que inhiben la angiogénesis o el factor de crecimiento epidérmico sin conseguir mejorar los resultados (24,25).

Recientemente, everolimus, un inhibidor de mTor, un componente crucial de la vía PI3K, combinado con un IA esteroideo, exemestano, ha conseguido aumentar el tiempo a la progresión aunque no la SG en pacientes que han progresado a tratamiento hormonal (Bolero 2) (26) y otros estudios están testando la eficacia de otros inhibidores de PI3K tanto en enfermedad avanzada como en neoadyuvancia. Otra alternativa para mejorar la eficacia de la hormonoterapia se ha demostrado con un inhibidor de ciclinas dependientes de quinasa 4 y 6 (CDK4/6). Palbociclib junto a letrozol se han convertido en el nuevo estándar de tratamiento para pacientes en primera línea de cáncer de mama metastásico, tras los resultados del estudio fase II PALOMA 1, que evidenció una importante mejoría en respuestas así como incremento significativo en PFS (20,2 vs. 10,2 meses; $p = 0,0004$).

Dos ensayos investigan actualmente el papel de palbociclib y hormonoterapia en neoadyuvancia. El estudio PALLET (NCT02296801; fase II letrozol + palbociclib), y el estudio NeoPAL (NCT 02400567), que comparara quimioterapia (FEC-docetaxel) con palbociclib + letrozol en pacientes con cáncer de mama de riesgo bajo-interme-

dio según PAM50, siendo el objetivo principal la tasa de respuestas completas patológicas.

Un 50% de los cánceres de mama HER2 positivo expresan también receptores hormonales, y existen datos preclínicos y clínicos que apuntan a la existencia de una estrecha relación entre ambos de tal forma que el bloqueo de uno de estos receptores se acompaña de una regulación al alza del otro receptor lo que causa resistencia a la terapia endocrina. En este sentido el estudio fase II TBCRC006 estudió la combinación preoperatoria de lapatinib + trastuzumab durante 12 semanas en cáncer de mama HER2 positivo estadios II-III (27). Las pacientes con expresión de receptores hormonales recibieron adicionalmente letrozol (+ goserelina en mujeres premenopáusicas), con tasas de respuestas completas en mama de un 21%. Diversos ensayos actualmente en marcha (PER-ELISA: trastuzumab-pertuzumab-letrozol; ADAPT: T-DM1 ± hormonoterapia vs. trastuzumab + hormonoterapia) abordan esta hipótesis. Por otro lado, plataformas de expresión génica como PAM50 podrían ayudar a seleccionar pacientes con especial sensibilidad a la terapia anti-HER2 (subtipo molecular HER2-enrich). En este sentido, el estudio PAMELA está investigando el valor predictivo de la plataforma PAM50 vs. la clasificación inmunohistoquímica tradicional para seleccionar pacientes HER positivo que se beneficien de la combinación trastuzumab + lapatinib (+ letrozol en los casos RE).

CONCLUSIONES

La HT neoadyuvante puede ser una alternativa útil en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+ que no sean susceptibles de cirugía conservadora. Los IA y la asociación a nuevos fármacos se proyectan en el futuro inmediato como una vía potencialmente muy eficaz.

La confirmación de factores predictivos de respuesta es necesaria para orientar mejor el tratamiento consiguiendo así un efecto terapéutico óptimo.

CORRESPONDENCIA:

Amparo Ruiz Simón
Servicio de Oncología Médica
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
C/ Profesor Beltrán Bâguena, 8
46009 Valencia
e-mail: aruiz@fivo.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011;61:69-90.

3. 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;16:2672-85.
4. Preece P, Wood R, Mackie C, et al. Tamoxifen as initial sole treatment of localized breast cancer in elderly women: A pilot study. *BMJ* 1982;284:869-70.
5. Robertson JF, Todd JH, Ellis IO, et al. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *BMJ* 1988;297:511-4.
6. Fentiman IS, Christiaens R, Paridaens R, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: A randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy *Eur J Cancer* 2003. 39: 309-16.
7. Hind D, Wyld L, Beverley C, et al. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *The Cochrane Library* 2006.
8. Morgan J, Reed M, Wyld L. Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer – A comparison of randomised controlled trial and cohort study findings. *Eur J of Surg Oncol* 2014;40:676-84.
9. Fennessy M, Bates T, MacRae K, et al. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:699-704.
10. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: Long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003;14:414-20.
11. 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.
12. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: The P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:33-43.
13. 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.
14. Dowsett M, Allred C, Knox J et al. Relationship Between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) Status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination Trial. *JCO* 2008;26(7):1059-65.
15. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *Cancer* 2006;106:2095-103.
16. 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. *JCO* 2011;2342-9.
17. 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.
18. 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.
19. Llombart-Cussac A, Guerrero A, Galán A, et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2012;14:125-31.
20. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *JCO* 2012;30(15):1796-804.
21. 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.
22. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of Oncology* 2014;25:1128-36.
23. 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(19):1380-8.
24. Martin M, Loibl S, Von Minckwitz G, et al. Abstract S1-7: Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer – First efficacy results from the LEA study. *Cancer Res* 2012;72:S1.7-S1-7.
25. Robertson JF, Ferrero J, Bourgeois H, et al. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: A randomized, controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncol* 2013;14:228-35.
26. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
27. Rimawi MF, Meyer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 – overexpressing Breast cancer: TBCRC 006. *JCO* 2013:1726-31.

Carcinoma inflamatorio de mama

M. ARUMÍ, S. SERVITJA

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Universidad Autónoma 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 de mama 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 se debe asociar trastuzumab, resultando en 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.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma inflamatorio de mama (CIM) fue descrito por primera vez en 1814 por Sir Charles Bell en el *A System of Operative Surgery*. Históricamente ha sido conocido por diferentes nombres: mastitis carcinomatosa, carcinoma mamario agudo, carcinoma muscular agudo, carcinoma escirroso agudo, linfocitoma de mama, carcinoma encefaloide de mama, cáncer agudo

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. But, 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 anti-HER2 agents 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.

KEY WORDS: *Inflammatory breast cancer. Neoadjuvant treatment. Outcome.*

de mama, carcinomatosis mamaria aguda y cáncer de la lactancia.

Lee y Tannenbaum fueron los primeros en utilizar el término de “cáncer inflamatorio de mama”, y en 1924 realizaron su descripción clínica, concluyendo que el CIM es un tipo de cáncer de mama único, agresivo y fatal que puede afectar a mujeres de cualquier edad y no sólo a las mujeres gestantes, como se describió previamente, en 1900 (1).

Actualmente, el CIM se considera un tipo específico de cáncer de mama localmente avanzado. El diagnóstico es clínico, y se define como eritema y edema dérmicos (habitualmente conocidos como piel de naranja) que ocupa al menos un tercio de la mama y que puede acompañarse o no de masa palpable. Esta definición está basada según los criterios del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2). Además, es esencial la confirmación patológica de carcinoma invasivo, mientras que la presencia linfovascular de émbolos tumorales en la dermis, cuando se realiza una biopsia-punch de la piel, es patognomónica pero no se requiere para el diagnóstico (3).

Por sus características clínicas distintas y su pronóstico, el CIM debe ser discutido aparte de los otros tipos de carcinoma de mama localmente avanzado.

EPIDEMIOLOGÍA, PRONÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO

El CIM es una entidad infrecuente, representando un 1-5% de todos los cánceres infiltrantes de mama y un 8,5% de los carcinomas de mama localmente avanzados (4).

El pronóstico a largo plazo continúa siendo pobre. Según datos de *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), la supervivencia específica por cáncer a los 2 años era significativamente peor que el carcinoma localmente avanzado no inflamatorio (84% *versus* 91%, HR 1.43 (IC 95%, 1.097-1.854) (4). No obstante, con los avances en el manejo multidisciplinar la supervivencia a los 20 años ha aumentado del 9% al 20% (5).

Diferentes factores de riesgo se han asociado con el CIM: la raza (con una incidencia mayor entre la población negra e hispana); obesidad; primer parto a edad temprana; residencia rural y mayor tiempo acumulativo de lactancia materna. Cabe decir que el CIM se presenta a edad más joven que el cáncer de mama localmente avanzado (mediana de edad de 58,8 años para el carcinoma inflamatorio *vs.* 66,2 años para el no inflamatorio) (3,6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es principalmente clínico, y se caracteriza por: rápida aparición de eritema en la mama (al menos un tercio de la mama), edema y/o piel de naranja, y/o mama caliente, con o sin masa palpable y confirmación anatomopatológica de carcinoma invasivo. Se recomienda realizar biopsia de piel para documentar la presencia de infiltración linfovascular (3).

Los cambios inflamatorios de la piel son secundarios a la presencia de invasión linfática dérmica (7). Esta puede provocar obstrucción linfática y constituye un alto potencial de metastatización. La invasión linfática dérmica se identifica en < 75% de las pacientes con cán-

cer de mama inflamatorio, siendo sugestiva de cáncer inflamatorio pero no es un requerimiento absoluto para el diagnóstico (7).

Se debe determinar el subtipo histológico, el grado tumoral histológico y los factores predictivos de respuesta: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y el status HER2, para definir mejor el tratamiento sistémico.

El patrón de crecimiento se caracteriza por la falta o mínimo componente *in situ* y, por otra parte, es frecuente un componente extenso de émbolos tumorales linfovasculares intraparenquimatosos.

En referencia a los factores pronósticos y predictivos, varios estudios han documentado una mayor frecuencia de RE y RP negativos en carcinoma de mama inflamatorio, reportando un 83% de tumores con RE negativos (8,9). Esto se correlaciona con una evolución clínica más agresiva, asociándose con una disminución de la supervivencia global y de la supervivencia específica por cáncer de mama (10). Datos de la SEER muestran un aumento significativo en la mediana de supervivencia de las mujeres con RE positivos *versus* a aquellas con RE negativos (4 *versus* 2 años, $p < 0,0001$) (6).

También se ha reportado una mayor incidencia de sobreexpresión de HER2 en CIM. El verdadero valor pronóstico de la sobreexpresión de HER2 en esta entidad es desconocido actualmente (10). En un estudio retrospectivo con 179 pacientes con CIM, no existían diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de recidiva entre HER2 positivas y HER2 negativas (11). A pesar que el rol pronóstico no está definido, hay evidencia de su rol predictivo, indicando que las mujeres con cáncer inflamatorio de mama HER2 positivas se benefician de la terapia anti-HER2 (11,12).

Otros biomarcadores han sido estudiados en carcinoma inflamatorio de mama. Por ejemplo, la mutación de p53 (13,14) y la expresión de receptores de citoquinas CXCR4 y CCR7 (15) se han asociado a mal pronóstico. No obstante, actualmente no existe suficiente evidencia para definir el rol, tanto predictivo como pronóstico, de estos marcadores y no se recomienda su uso rutinario, fuera del contexto de un ensayo clínico (3).

En cuanto al estadiaje, se utiliza el sistema TNM, y se define el CIM como T4d, siendo un estadio IIIB si no hay la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico. Aproximadamente el 30% de las mujeres son diagnosticadas en estadio IV (3).

En todas las pacientes con sospecha de CIM debe realizarse una mamografía acompañada de una ecografía de mama y axilar, para detectar distorsiones parenquimatosas o masas y localizar la zona a biopsiar. No se recomienda el uso de la resonancia magnética para el diagnóstico rutinario, pero sí cuando no se han detectado lesiones con la mamografía y la ecografía (3). También debe realizarse un estudio de extensión con TC toracoabdominal y gammagrafía ósea.

No hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario del PET o PET/TC.

de la cirugía, excepto si se realiza dentro de ensayos clínicos (27).

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, cirugía y radioterapia (16). Las recomendaciones se basan en estudios observacionales o extrapolados de cáncer de mama localmente avanzado no inflamatorio.

QUIMIOTERAPIA

Todas las pacientes con CIM deben ser derivadas al servicio de oncología médica para ofrecerles como tratamiento primario quimioterapia sistémica, con el objetivo de convertir en operable un tumor inoperable al diagnóstico.

La quimioterapia neoadyuvante estándar para el cáncer de mama localmente avanzado debe basarse en antraciclinas y taxanos (17), ya que consigue mayor tasa de respuestas completas patológicas (RCp) y un aumento en supervivencia global (18,19). No hay datos de ensayos clínicos aleatorizados 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 incluía 178 mujeres, las cuales recibían un esquema basado en antraciclinas seguido de un tratamiento local. La tasa de supervivencia global a los 5 y 10 años era de 40% y 33%, respectivamente (20). Posteriormente, la incorporación de los taxanos asoció mayor tasa de RCp (25% vs. 10%, $p = 0,012$) y mejores resultados en supervivencia (mediana de supervivencia: 52 m vs. 41 m, $p = 0,11$, mediana de supervivencia en RE negativos: 54 m vs. 32 m, $p = 0,03$) (18,19,24). Se desconoce la duración óptima del tratamiento neoadyuvante, pero se recomiendan 6-8 ciclos.

Por otra parte, en cáncer de mama localmente avanzado, no hay estudios prospectivos que respondan a la pregunta si las antraciclinas deben administrarse secuencialmente o en combinación con los taxanos. Estudios en adyuvancia, como BCIRG-005, muestran que los taxanos administrados secuencialmente después de antraciclinas son menos tóxicos y posiblemente más eficaces que la administración concomitante (25). El estudio Neo-tAnGo evaluaba la administración secuencial de epirubicina-ciclofosfamida, y paclitaxel (+/- gemcitabina) en neoadyuvancia, demostrando que el uso de taxanos seguido de antraciclinas aumentaba la RCp (20% versus 15%, $p = 0,03$) (26).

Actualmente no se recomienda el tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual después

TRATAMIENTO DIRIGIDO ANTI-HER2

En mujeres con enfermedad HER2 positiva se recomienda la administración de trastuzumab. Su adición a la quimioterapia neoadyuvante se asocia a un aumento de RCp, del 18% al 65% (12,28-32). En la tabla I se resumen los principales estudios que añaden trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante.

En los estudios fase III de neoadyuvancia NOAH y GeparQuattro, se observó una tasa de RCp del 38% y 31,7% en pacientes que recibieron trastuzumab + quimioterapia versus 16% y 15,7% en pacientes que sólo recibieron tratamiento con quimioterapia. Cabe destacar que el estudio NOAH incluía sólo pacientes con carcinoma localmente avanzado, entre ellos el 26,8% con CIM, sin embargo en el estudio GeparQuattro incluía pacientes con carcinoma de mama operable y localmente avanzado, de las cuales 7,5% tenían CIM. En CIM-HER2 positivo, la asociación de trastuzumab consigue tasas de RCp de entre 30-55% y 31,1% (Tabla I).

También disponemos de datos de actividad de lapatinib en combinación con quimioterapia neoadyuvante en cuatro estudios (GeparQuinto, NeoALTTO, NSABP-B41 y TRIO-US B07). Lapatinib ha demostrado menor tasa de RCp con un incremento de toxicidad hematológica y gastrointestinal, comparado con trastuzumab (33-36) (Tabla II).

También se ha evaluado el efecto del doble bloqueo HER2 con trastuzumab en combinación con lapatinib o pertuzumab. En cuanto al trastuzumab más lapatinib en combinación con quimioterapia neoadyuvante (Tabla II), disponemos de los datos de los estudios aleatorizados NeoALTTO, NSABP-B41, CHER-LOB, CALGB 40601 (34,35,37,38). Estos estudios han mostrado un incremento en la tasa de RCp con el doble bloqueo + quimioterapia comparado con trastuzumab + quimioterapia: tasa de RCp con doble bloqueo de un 45%-60%, y del 25%-50% con trastuzumab. En el estudio NeoALTTO se ha observado un incremento en supervivencia global en las pacientes que alcanzaron RCp, especialmente en tumores con receptores de estrógeno negativos.

Una segunda aproximación del doble bloqueo HER2 es la combinación de trastuzumab y pertuzumab (Tabla III). En el estudio fase II NeoSphere, se incluyeron 417 pacientes (6,9% con carcinoma inflamatorio de mama) con enfermedad HER2 positiva. Las pacientes se aleatorizaban en 4 ramas: trastuzumab + docetaxel; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel; pertuzumab + trastuzumab y pertuzumab + docetaxel. Con el doble bloqueo + quimioterapia se consiguió mayor tasa de RCp (46%); y con el doble bloqueo sin quimioterapia se consiguió un 17% de RCp (39).

TABLA I
ESTUDIOS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON TRASTUZUMAB

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n (%CIM)</i>	<i>RCp global (%)</i>	<i>RCp CIM (%)</i>
Limentani (30)	D+V+T	31 (29%)	39%	ND
NOAH (12)	AP → P+CMF	235 (26,8%)	23%	19%
	AP → P+CMF+ T		43%	55%
GeparQuattro (29)	ECx4 → Dx4+T	445 (10,1%)	31,7%	31,1%
	ECx4 → D-Capex4+T			
	ECx4 → Dx4+T → Capex4+T			
TECHNO (32)	ECx4 → P+Tx4	217 (15,6%)	39%	29,4%
GeparQuinto (33)	ECx4 → D+Tx4	620 (16,9%)	30,3%	ND
	ECx4 → D+Lx4		23%	

AC: doxorubicina/ciclofosfamida; AP: doxorubicina/paclitaxel; C: carboplatino; Cape: capecitabina; CMF: ciclofosfamida/metotrexate/fluoracil; CT: quimioterapia; D: docetaxel; EC: epirubicina/ciclofosfamida; FEC: fluoracilo/epirubicina/ciclofosfamida; L: lapatinib; P: paclitaxel; T: trastuzumab; V: vinorelbina.

TABLA II
ESTUDIOS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON TRASTUZUMAB + LAPATINIB

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n (%CIM)</i>	<i>RCp global (%)</i>
NeoALTTO (34)	T+L+P L+P T+P	152 154 149	51,3% 24,7% 29,5%
CHER-LOB (37)	P → FEC+T P → FEC+L P → FEC+T+L	36 39 46	25% 26,3% 46,7%
NSABP-B41 (35)	AC → P+T AC → P+L AC → P+T+L	177 171 171	52,5% 53,2% 62%
	P+T		
CALGB 40601 (38)	P+L	118	32%
	P+T+L		51%

AC: doxorubicina, ciclofosfamida; CT: quimioterapia; D: docetaxel; DC: docetaxel/carboplatino; FEC: fluoracilo/epirubicina/ciclofosfamida; L: lapatinib; P: paclitaxel; T: trastuzumab.

TABLA III
ESTUDIOS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n (%CIM)</i>	<i>RCp global (%)</i>
neoSphere (39)	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 (40)	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%

AC: doxorubicina, ciclofosfamida; CT: quimioterapia; D: docetaxel; DC: docetaxel/carboplatino; FEC: fluoracilo/epirubicina/ciclofosfamida; P: paclitaxel; Pe: pertuzumab; T: trastuzumab.

En el estudio fase II TRYPHAENA, el 5,7 % de las pacientes incluidas presentaban CIM. Las tres ramas de tratamiento contienen 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% (40).

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

Bevacizumab también ha sido evaluado en CIM, basándose en el principio que esta entidad presenta alta vascularización y alta expresión de factores angiogénicos. En un estudio fase II con 61 pacientes afectas de CIM (41), se aleatorizaban a recibir capecitabina y vinorelbina concomitantemente o secuencialmente con bevacizumab. La tasa de respuestas global era numéricamente superior en los brazos de concomitancia (27.9% vs. 16.6%), sugiriendo que bevacizumab en monoterapia no es tan efectivo. Este estudio se acompañó de un análisis de expresión de genes en 34 muestras de tumor de pacientes triple negativas, mostrando que la expresión de 75 genes, como varias citoquinas, quinasa Aurora A y ciclina E, se correlacionaban con respuesta al bevacizumab.

Bevacizumab también se ha estudiado en combinación con agentes anti-HER2 con resultados prometedores. En el estudio fase II BEVERLY-2, se trataron 52 pacientes con CIM HER2 positivas con bevacizumab + trastuzumab + quimioterapia. El 63,5% alcanzaron la RCp (42). En otro estudio aleatorizado fase II con 28 pacientes con carcinoma localmente avanzado, la combinación de bevacizumab + trastuzumab + nab-paclitaxel + carboplatino obtiene una tasa de RCp del 54%, que no es superior a la combinación con quimioterapia + trastuzumab. Además, bevacizumab se relacionó con complicaciones postoperatorias, la más común el retraso en la cicatrización de las heridas (43).

HORMONOTERAPIA

Las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado con receptores hormonales positivos pueden ser tratadas con tratamiento endocrino neoadyuvante. En tumores con perfil luminal, sobre todo luminal A, la RCp es menos frecuente (44,45). Este tratamiento puede ser una opción en pacientes ancianas con comorbilidades. Los datos de los estudios sugieren que la terapia endocrina no debe ser administrada en mujeres premenopáusicas. En pacientes postmenopáusicas, los inhibidores de aromatasas han mostrado ser el mejor tratamiento endocrino preoperatorio. Tanto letrozol como anastrozol han demostrado tasas de respuesta significativamente mayores que tamoxifeno en tratamiento neoadyuvante, incluyendo pacientes con CIM (46-49).

La duración óptima del tratamiento endocrino no ha sido evaluada en estudios fase III. La respuesta suele ser evidente en 3-4 semanas. La mayoría de respuestas clínicas, parciales o completas, se observan al final del cuarto mes y la mediana de reducción del tamaño del tumor es 62% (50). Las guías internacionales sugieren que el tratamiento debe realizarse 4-6 meses y debe individualizarse, teniendo en cuenta el *performance status* de la paciente y la respuesta clínica. Si se observa una respuesta, puede seguirse con el tratamiento endocrino

hasta máxima respuesta y, en caso de progresión, debe realizarse la cirugía inmediata (51).

CIRUGÍA

Para las pacientes con CIM, los objetivos de la cirugía son el control local y el aumento de supervivencia (52).

La mastectomía radical modificada (mastectomía + linfadenectomía) es el único procedimiento aceptado, ya que las técnicas conservadoras y la mastectomía conservadora de piel se han asociado a un incremento de recaídas locales (53). La mastectomía radical modificada debe ser la técnica quirúrgica de elección (54), independientemente de la respuesta obtenida con el tratamiento. En ningún caso se acepta la biopsia selectiva del ganglio centinela como abordaje axilar. La reconstrucción inmediata no está indicada, porque el riesgo de recurrencia local es alto (3,55,56).

RADIOTERAPIA

Todas las mujeres con CIM deben recibir radioterapia sobre pared y áreas ganglionares después de la mastectomía.

Se conoce que un gran tamaño tumoral al diagnóstico, la invasión de la fascia pectoral, un alto número de afectación de ganglios linfáticos y receptores hormonales negativos constituyen factores de riesgo independientes para la recurrencia locoregional seguida de la mastectomía (57). Las localizaciones locoregionales más frecuentes de recurrencia son la pared torácica y las regiones supraclaviculares e infraclaviculares. Por tanto, la radioterapia también debe incluir los niveles ganglionares I, II y III.

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 se puede considerar un esquema de hipofraccionamiento: 40-42,5 Gy en 15-17 fracciones (58,59).

Por último, varios estudios fase III han valorado la adición de hipertermia a la radioterapia, mostrando un beneficio en control local y en supervivencia de diferentes tipos de tumores como el melanoma maligno. En pequeñas series de pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado y CIM, la adición de hipertermia a la quimioterapia neoadyuvante o quimio-radioterapia muestra resultados prometedores en tasa de RCp (60,61), aunque hoy por hoy, esta opción no se considera un tratamiento a ofrecer fuera del contexto de un ensayo clínico.

PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Como sabemos, en el año 2000 se publicó una nueva clasificación del cáncer de mama basada en perfiles

de expresión génica. Existen cinco subtipos: luminal A, luminal B, sobreexpresión de HER2, *basal-like* y *normal-breast*. Estos subtipos intrínsecos por perfil molecular están claramente relacionados con el pronóstico de las pacientes. No obstante, esta clasificación no fue descrita para CIM. Teniendo en cuenta la heterogeneidad de este, Bertucci y cols., en el año 2005, estudiaron mediante *microarrays* de DNA aproximadamente 8.000 genes en 83 muestras de tejidos de cáncer de mama, 37 de los cuales eran CIM. Concluyeron que CIM, igual que el no inflamatorio, muestra una heterogeneidad transcripcional y confirman la existencia de los mismos cinco subtipos moleculares que se describieron en el carcinoma de mama no inflamatorio (62).

Un año más tarde, Van Laere y cols. investigaron la presencia de los diferentes subtipos moleculares en 16 CIM y 18 no inflamatorios. Seleccionan un grupo de genes intrínsecos de 144 genes y concluyeron que CIM y el no inflamatorio deben ser considerados como tipos de cáncer diferentes. Observaron un fenotipo definido por un perfil de expresión génica distinto independientemente de los subtipos de células originarias, aunque hay más presencia de subtipos HER2 y *basal-like* y menos presencia de subtipos luminal A, luminal B y *normal-like* en CIM comparando con el no inflamatorio (63).

También en la evaluación de patrones de expresión génica, en un análisis retrospectivo de pacientes tratadas con doxorubicina y paclitaxel neoadyuvantes, se identificó una relación entre la tasa de RCp y el nivel de expresión de 86 genes (más expresión de genes relacionados con la proliferación celular y menor expresión de genes de receptores de estrógeno) (64). Además, TheRaPrint, un estudio genómico, identifica 13 genes (entre ellos Ki-67, HER3, HER4, MET, BCL2, IGF1R) que se correlacionan significativamente con una respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (65).

FUTURAS DIRECCIONES EN CARCINOMA INFLAMATORIO DE MAMA

Actualmente se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos (fases II y fases III) con agentes diana a nivel molecular, con el objetivo de aumentar los resultados clínicos en pacientes con alteración de vía de señales oncogénicas. El objetivo de estos estudios además de aumentar la tasa de RCp, también es poder ofrecer un tratamiento más personalizado.

Diferentes agentes que bloquean la vía de PI3K/Akt/mTOR, la más alterada en el cáncer de mama, son valorados en estudios fase II/III en neoadyuvancia (66,67). El estudio NeoPHOEBE (fase II) compara trastuzumab más BKM120 (un inhibidor PI3K) con trastuzumab solo en combinación con paclitaxel semanal en mujeres HER2 positivas (68). Los inhibidores de PI3K BYL719 y BKM120 son evaluados en combinación con letrozol

versus letrozol en monoterapia en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos. A pesar que estos estudios no se focalizan en CIM, pueden ser prometedores en estas pacientes.

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:

Sonia Servitja
Servicio de Oncología Médica
Hospital del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona
e-mail: SServitja@parcdesalutmar.cat

BIBLIOGRAFÍA

- Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: A review. *J Clin Oncol* 1992;10(6):1014-24.
- Green F. *AJCC Cancer Staging Manual* 6th ed.; 2002. p. 225-81.
- Dawood S, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: Consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22(3):515-23.
- Chang S, et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992. *Cancer* 1998;82(12): 2366-72.
- Tai P, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer* 2005;5:137.
- Hance KW, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(13):966-75.
- Bonnier P, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: A clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 1995;62(4):382-5.
- Harvey H. Estrogen receptor status in inflammatory breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1982;21:42-4.
- Nguyen DM, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: A hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006;12(17):5047-54.
- Zell J. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): Analysis of 2014 IBC patient cases from the California cancer Registry. *Breast Cancer Res* 2009;11:R9.
- Dawood S, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;112(9):1905-11.
- Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84.
- Gonzalez-Angulo AM, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 1):6215-21.
- Riou G, et al. Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(21):1765-7.

15. Cabioglu N, 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.
16. De Lena M, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1(1):53-9.
17. NCCN: Management Guidelines for breast cancer (on line). 2015.
18. Heys SD, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3(Supl. 2):S69-74.
19. Smith IC, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1456-66.
20. Ueno NT, 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.
21. Harris EE, et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1200-8.
22. Baldini, E., et al., Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*, 2004. 5(5): p. 358-63.
23. Low JA, 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.
24. Cristofanilli M, 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.
25. Eiermann W, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3877-84.
26. Earl HM, 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.
27. Viens P, et al. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: Toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer* 1999;81(3):449-56.
28. Burstein HJ, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: A pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21(1):46-53.
29. Untch M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2024-31.
30. Limentani SA, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1232-8.
31. Van Pelt A. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: Preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003;4:348-53.
32. Untch M, 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;29(25):3351-7.
33. Untch M, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):135-44.
34. Baselga J, 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.
35. Robidoux A, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183-92.
36. Hurvitz S. Final analysis of a phase III, 3-arm, randomized trial of neoadjuvant and lapatinib, followed by 6 cycles of docetaxel and carboplatin with trastuzumab and/or lapatinib in patients with HER2+ breast cancer (TRIO-US B07) (abstract). 2013:S1-02.
37. Guarneri V, 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.
38. Carey L. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.):500.
39. Gianni L, 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.
40. Schneeweiss A, 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.
41. Cristiciello C. Identification of a specific gene signature predictive of response to bevacizumab in patients with triple-negative inflammatory breast cancer (abstract). *Ann Oncol* 2013;24(Supl.3).
42. Pierga JY, et al. 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(4):375-84.
43. Yardley DA, et al. Phase II study of neoadjuvant weekly nab-paclitaxel and carboplatin, with bevacizumab and trastuzumab, as treatment for women with locally advanced HER2+ breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011;11(5):297-305.
44. Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164-72.
45. von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796-804.
46. Cataliotti L, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106(10):2095-103.
47. Ellis M. Letrozole in the neoadjuvant setting: the PO24 trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
48. Smith IE, 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(22):5108-16.
49. Ellis MJ, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: Clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2342-9.
50. Krainick-Strobel UE, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: A phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer* 2008;8:62.

51. Goldhirsch A, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.
52. Kell MR, et al. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005;22:67-73.
53. Panades M, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: A population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1941-50.
54. Yamauchi H, et al. Inflammatory breast cancer: What we know and what we need to learn. *Oncologist* 2012;17(7):891-9.
55. Newman LA, et al. Feasibility of immediate breast reconstruction for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6(7):671-5.
56. Slavin SA, et al. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(6):1191-204; discussion 1205-7.
57. Recht A, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1689-700.
58. Taghian A, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4247-54.
59. Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331-41.
60. Zagar T, et al. Durable palliation of breast cancer chest wall recurrence with radiation therapy, hyperthermia, and chemotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97(3):535-40.
61. Jones EL, et al. Thermochemoradiotherapy improves oxygenation in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(13):4287-93.
62. Bertucci F, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(6):2170-8.
63. Van Laere SJ, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95(3):243-55.
64. Gianni L, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(29):7265-77.
65. Beitsch P. Biomarker panel (TheraPrint) analysed as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2014;32(Supl.):1026.
66. Zardavas D, et al. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(4):191-210.
67. Simoncini T, et al. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000;407(6803):538-41.
68. US National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov (online).

Biopsia selectiva del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante

A. MORENO ELOLA¹, F. MORALES¹, J. BRENES¹, M.J. MERCHÁN¹, J.Á. GARCÍA-SÁEZ², A. JIMÉNEZ³, P. ALCÁNTARA⁴, J. RUIZ¹, J.M. ROMÁN¹, M. MONTES⁵, A. PELAYO⁶

Servicios de ¹Ginecología, ²Oncología Médica, ³Medicina Nuclear, ⁴Oncología Radioterápica, ⁵Radiología y ⁶Anatomía Patológica. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El tratamiento del cáncer ha evolucionado hacia las técnicas mínimamente invasivas e individualizadas.

La biopsia del ganglio centinela axilar es el estándar en la cirugía mamaria primaria en la actualidad. Incluso se plantea abandonar la linfadenectomía en casos seleccionados. De la misma forma el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama ha demostrado ventajas tanto para disminuir la agresividad quirúrgica posterior como en términos de tiempo libre de enfermedad.

Actualmente en la mayor parte de los centros ya se acepta la biopsia del ganglio centinela previo a neoadyuvancia como parte de la estadificación de la paciente. Sin embargo, ya es posible plantear esta técnica en casos de respuesta clínica y radiológica completa para re-estadificación posterior a neoadyuvancia.

En un futuro próximo, la conjunción de un tratamiento multidisciplinar que incluya la radioterapia puede hacer posible que se abandone la linfadenectomía axilar tras biopsia de ganglio centinela de re-estadificación negativo para ciertas pacientes N1 de inicio sometidas a tratamiento neoadyuvante.

PALABRAS CLAVE: Biopsia del ganglio centinela axilar. Cáncer de mama. Tratamiento neoadyuvante.

ABSTRACT

Cancer treatment has evolved toward individualized and minimally invasive techniques.

Sentinel node biopsy is the standard in primary breast surgery today. Even it arises avoiding lymphadenectomy in selected cases. Likewise the neoadjuvant treatment of breast cancer has shown advantages both to reduce post surgical aggression and in terms of disease-free survival.

Currently sentinel node biopsy prior to neoadjuvant therapy is accepted as part of the staging procedure. However, it is possible to raise this technique in cases of complete clinical and radiological response after neoadjuvant therapy.

In the near future, the combination of a multidisciplinary treatment including radiotherapy will make it possible to abandon complete lymphadenectomy after negative sentinel node biopsy in certain patients initially categorized as N1 who have properly respond to chemotherapy.

KEY WORDS: Axillary sentinel node biopsy. Breast cancer. Neoadjuvant treatment.

INTRODUCCIÓN

La biopsia del ganglio centinela axilar ha demostrado ser el tratamiento de elección de las pacientes sin afectación axilar clínica. De esta forma, las personas con tumores confinados a la mama menores de 30 mm no deben ser sometidas a linfadenectomía axilar de forma rutinaria y pueden beneficiarse de una cirugía menos agresiva que conlleva una morbilidad mínima (1). Hoy

en día, se plantea la necesidad real de la linfadenectomía axilar tras la detección de metástasis en el ganglio centinela (2,3) por la baja probabilidad de enfermedad en el resto de la axila. El porcentaje de recidiva locorregional en las pacientes que reciben radioterapia posteriormente es similar al grupo sometido a linfadenectomía (2).

En el carcinoma precoz de mama la estadificación axilar se consigue en la práctica totalidad de las pacientes gracias a la biopsia de uno o dos ganglios axila-

res, mediante técnica radioisotópica (tasa de detección > 98%), con un índice de falsos negativos menor del 5% (4).

En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado invasor, el tratamiento neoadyuvante ha demostrado una mejora en la supervivencia global y en el tiempo libre de enfermedad (5). Además, son varias las ventajas de la neoadyuvancia en este estadio: aumento del número de pacientes que pueden ser sometidas a cirugía conservadora (se rescatan hasta un 80% de las pacientes) (5) o disminución en la estadificación en el 45-95% (6). Además, la posibilidad de objetivar la sensibilidad de un determinado tumor a la quimioterapia "in vivo" permite planificar las alternativas terapéuticas antes de la cirugía (7).

La neoadyuvancia ha demostrado una respuesta axilar completa hasta de un 25%. El número de ganglios afectados en la cirugía realizada tras la neoadyuvancia es el factor pronóstico más importante para predecir el tiempo libre de enfermedad. De la misma forma se ha demostrado el papel pronóstico que representa la respuesta patológica completa del tumor con resistencia de los ganglios axilares (8).

La aplicación de la biopsia del ganglio centinela al tratamiento del carcinoma localmente avanzado de la mama ha sido un tema controvertido por las dificultades técnicas que estos casos comportan, por el debate sobre el momento de indicar la cirugía (como primera estadificación o para evaluar la respuesta al tratamiento médico) y por el balance riesgo/beneficio si se evita la linfadenectomía axilar (9).

DIFICULTADES TÉCNICAS ESPECÍFICAS

La fiabilidad de la biopsia del ganglio centinela disminuye de forma directamente proporcional al aumento del tamaño del tumor mamario a partir de los 30 mm, de forma que si para los tumores T1c (11 a 20 mm) es del 98,5%, para los tumores T3 (> 50 mm) es del 96% (10,11). Los principios esenciales de la técnica deben ser respetados en este nuevo paradigma (12).

Los primeros resultados de la biopsia del ganglio centinela tras la neoadyuvancia demostraron una fiabilidad del 77% con un índice de falsos negativos del 33%, por lo cual la biopsia del ganglio centinela en el carcinoma localmente avanzado de la mama se convirtió en una contraindicación para la técnica (13).

Se han esgrimido varios argumentos en relación con este fracaso, como las condiciones anatómicas alteradas por las propias células tumorales o por el tratamiento neoadyuvante, inflamación o fibrosis por angiogénesis. Además la neoadyuvancia puede conducir a una regresión parcial o parcheada del tumor, con una consiguiente sensación de falsa seguridad con un resultado negativo (14-16).

Sin embargo, parece ser que estas alegaciones teóricas no se han podido demostrar científicamente (17), y trabajos posteriores han ido mejorando los resultados, de hecho el NSABP-B27 es uno de los estudios más amplios de biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia, con tasa de identificación del 84,8% y una tasa de falsos negativos de 10,7% (18).

En el estudio ACOSOG Z1071 (19) se demostró una respuesta ganglionar patológica completa del 41% con quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, la tasa de falsos negativos de la técnica de biopsia de ganglio centinela fue del 12,6%. Se recomendó no realizar biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia. En parte, esta circunstancia se explicó porque en el 12% de las pacientes se había extirpado un solo ganglio. Además, en este estudio se incluyeron pacientes T4, lo que pudo empeorar los resultados de detección, constituyendo un sesgo de selección.

Varios grupos han publicado resultados preliminares más prometedores, con índices de falsos negativos similares al de las pacientes en estadio I, tras depuración de la técnica, y en manos de equipos con elevado nivel de experticia. La experiencia previa del equipo en biopsia del ganglio centinela en tumores en estadio precoz es fundamental para desarrollar un estudio en pacientes con carcinoma localmente avanzado de la mama y la fiabilidad mejora hasta un 90%. De la misma forma se recomienda definir estrechamente las indicaciones de dicha técnica por el elevado número de factores que pueden empeorar sus resultados técnicos (20-22).

En España, el estudio GEICAM 2005-07 (23) fue diseñado como un estudio prospectivo observacional multicéntrico en mujeres a las que se les realizó biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia y linfadenectomía posterior. El objetivo inicial fue analizar la fiabilidad de la biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia así como la influencia de la afectación ganglionar inicial sobre el éxito de la técnica. Se calcularon las tasa de detección y las tasas de falsos negativos y se valoraron los factores dependientes de la afectación ganglionar inicial y el uso de protocolos de re-estadificación previos a la biopsia del ganglio centinela (Tabla I).

De este estudio se debería concluir que la afectación axilar empeora los resultados de la biopsia del ganglio centinela tras la neoadyuvancia, por lo que se deberían seleccionar las pacientes para biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia entre las claramente respondedoras al tratamiento inicial; para ello es necesario un estudio exhaustivo preoperatorio. El fracaso en la migración se relaciona con afectación axilar en un 78%.

Otros estudios individuales aportan resultados interesantes en cuanto a la influencia de la afectación axilar en la capacidad de detección del ganglio centinela tras la neoadyuvancia (24). También hallan relación entre la falta de migración de Tc99m y la existencia de enfermedad axilar en el momento del diagnóstico, y consideran que la exactitud de la prueba es adecuada (Tabla II).

TABLA I

ESTUDIO GEICAM 2005-07 (23). BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA TRAS NEOADYUVANCIA. COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE DETECCIÓN (TD), VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN) Y TASA DE FALSOS NEGATIVOS (FN) EN DOS POBLACIONES DE PACIENTES CON CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO DE LA MAMA, SIN AFECTACIÓN AXILAR INICIAL (A) Y CON AFECTACIÓN AXILAR INICIAL (B)

	A (%)	B (%)	p
TD	89,8	84,4	0,437
VPN	94,1	56,5	0,002
FN	18,2	43,5	0,252

Modificado de cita 23.

CUÁNDO REALIZAR LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

Existe controversia en cuanto al momento de realizar la biopsia del ganglio centinela respecto al tratamiento neoadyuvante; según algunos grupos se debe realizar antes de cualquier tratamiento en ausencia de afectación axilar clínica, radiológica, o en su defecto, punción-aspiración positiva; según otros se debe realizar después de la neoadyuvancia para re-estadificar a la paciente y en ciertos casos poder obviar la linfadenectomía axilar (25-28).

En un reciente estudio holandés (29) se demuestra la diferencia que comporta la elección del momento indicado para la biopsia de ganglio centinela, en pacientes con axila clínicamente negativa sometidas a tratamiento neoadyuvante (Tabla II).

Ambos grupos son homogéneos en cuanto al grado de afectación axilar; ello provoca que la disminución en la tasa de detección para el grupo sometido a biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia sea muy pequeña y escasamente significativa; por lo tanto, no es en sí mismo el tratamiento neoadyuvante el que condiciona la tasa de detección, sino la propia enfermedad axilar.

Además, el grupo 2 (biopsia de ganglio centinela tras la neoadyuvancia) se beneficia de un menor interven-

cionismo en la axila y por lo tanto de una menor morbilidad. Hasta el momento no se ha comunicado que el momento de la indicación de la biopsia de ganglio centinela influya en la tasa de persistencia y o incremente la recidiva de la enfermedad (Tabla III).

Por lo tanto, en pacientes con estudio clínico-radiológico negativo en la axila es fácil realizar la técnica de biopsia de ganglio centinela con una elevada tasa de identificación y una baja tasa de falsos negativos. El interés reside en si la información obtenida es realmente relevante o solo sirve para confirmar lo que ya sabíamos, ya que en el 60% de los casos de carcinoma localmente avanzado de la mama no hay afectación axilar.

Uno de los factores que mejoran las tasas de detección de ganglio centinela previo a quimioterapia es el estudio ecográfico axilar que predice la negatividad axilar en un 71,6% a un 82% (si excluimos las micrometástasis) (30). La asociación de ecografía con PET mejora la fiabilidad de la estadificación axilar hasta el 91,6% (31). Se recomienda no realizar biopsia de ganglio centinela previo a neoadyuvancia en pacientes con PET positivo en axila, evitando la intervención quirúrgica antes del tratamiento médico (32).

La revisión sistemática de Fontain y cols. (34) analiza 40 estudios que incluyen a 3.328 pacientes comparando los casos con afectación ganglionar inicial con los que no la tenían. Describen una infraestadificación axilar tras la neoadyuvancia de 20-44%. En las pacientes N0 preneoadyuvancia la tasa de identificación es del 95% con una tasa de falsos negativos del 11,4%, (siendo en pacientes con afectación axilar del 86,5% y del 10,3% respectivamente). Concluyen que es más beneficioso para las pacientes realizar la biopsia de ganglio centinela antes de la quimioterapia.

La mayor indicación de biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia corresponde a los casos con axila positiva (por clínica, radiología o punción) a las que se somete a neoadyuvancia con respuesta clínica y radiológica completa en axila. La biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia permite la detección de las pacientes susceptibles de obviar la linfadenectomía axilar, consiguiendo un abordaje mínimamente invasivo con un postoperatorio acortado que permite el rápido tratamiento de consolidación mediante radioterapia.

De hecho, la tomografía por emisión de positrones puede detectar la presencia de metástasis axilares con una fiabilidad parecida a la biopsia de ganglio centinela (31) y con una buena relación de costo-efectividad (32).

En un metaanálisis de Xing y cols. de 2016 (35) donde se incluyeron 21 estudios (un total de 1.273 pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia) la tasa de detección fue de 91%. La sensibilidad de la técnica fue del 88% con una tasa de falsos negativos del 12%. La conclusión es que la biopsia de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante parece ser una técnica fiable para identificar metástasis

TABLA II

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA TRAS NEOADYUVANCIA

	TD	% FN	AUC
Total de pacientes	98,3%	9,7%	0,95
Pacientes sin afectación axilar	94%	5,6%	0,97
Pacientes con afectación axilar	87%	9%	0,92

Modificado de cita 24.

TABLA III

COMPARACIÓN DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA ANTES O DESPUÉS DE LA NEOADYUVANCIA PARA PACIENTES CON AXILA CLÍNICAMENTE NEGATIVA

<i>Netherlands Cancer Registry</i>	<i>Grupo 1: biopsia de ganglio centinela previa a neoadyuvancia</i> (n = 980)	<i>Grupo 2: biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia</i> (n = 203)	<i>p</i>
Tasa de identificación	98%	95%	p = 0,032
% de pacientes con ganglio centinela N0	54%	67%	p = 0,001
% de pacientes que no recibieron tratamiento axilar ulterior	45%	33%	p = 0,006

Modificado de cita 29.

en los ganglios linfáticos. Sin embargo en este estudio la tasa de falsos negativos fue elevada y no permitiría el abandono de la linfadenectomía axilar.

En el metaanálisis realizado por Tan y cols. (36) sobre 10 series publicadas entre el 2000 y el 2008, que recogían 499 casos de cáncer de mama con axila clínicamente negativa tras recibir quimioterapia neoadyuvante y a los que se realizó biopsia de ganglio centinela, se concluye que esta es una herramienta adecuada para el estudio de extensión, al encontrar una muy buena tasa de identificación de hasta el 94,3% y una tasa de falsos negativos del 7,4%. En este metaanálisis se describen las mejores cifras en cuanto a tasa falsos negativos, similar a la obtenida en pacientes en estadios precoces que no han recibido tratamiento.

Aunque disponemos de un subanálisis sobre la metodología de la biopsia de ganglio centinela tanto en los trazadores utilizados como en el uso o no de inmunohistoquímica, en este estudio no se analiza la diferencia entre las series que incluyen casos con afectación inicial ganglionar y los que no. De hecho, en 5 de los 10 trabajos revisados, los criterios de inclusión fueron N0-2, sin conocer el porcentaje de afectación real en ellos, y en uno no se especificaba, lo que conlleva un sesgo de inclusión importante, pues la biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia sólo se debería hacer en casos en que no se hizo previamente al tratamiento médico por haberse demostrado la presencia de metástasis axilares por punción aspiración bajo control ecográfico o en su defecto por hallar positividad en axila en pruebas radiológicas o en tomografía por emisión de positrones (37).

Para agrupar a las pacientes según sus diferentes condiciones y obviar los sesgos de selección se diseñó el estudio SENTINA (38) (SENTinelNeoAdjuvant), estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, realizado en 103 instituciones en Alemania y Austria para pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante. Su objetivo era conseguir un algoritmo que incluyera a todas las pacientes subsidiarias de neoadyuvancia.

Las pacientes con enfermedad ganglionar inicial clínicamente negativa fueron sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela antes de la quimioterapia neoadyuvante (grupo A). Si el ganglio centinela era positivo, un segundo procedimiento de biopsia de ganglio centinela se indicó después de la quimioterapia neoadyuvante (brazo B). Las mujeres con enfermedad ganglionar clínicamente positiva recibieron quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes con respuesta axilar clínica completa (brazo C) fueron tratadas con biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía axilar. Las pacientes no respondedoras recibieron el tratamiento clásico de linfadenectomía axilar (brazo D).

La tasa de detección del ganglio centinela preneoadyuvancia en pacientes N0 de inicio fue del 99,1%.

La tasa de detección del ganglio centinela postneoadyuvancia tras respuesta axilar clínica completa fue de 80%, con una tasa de falsos negativos del 14,2%. En este caso la tasa de falsos negativos mejoró con el número de ganglios extirpados: del 24,3% con un ganglio centinela extirpado, del 18,5% si se resecaron dos ganglios centinela, y cercano al 6% si se resecaron 3 ganglios centinelas.

Los resultados para un segundo procedimiento de biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia fueron francamente desalentadores: la tasa de detección fue de 60,8% y la tasa de falsos negativos fue del 51,6%.

Este estudio aconseja la biopsia de ganglio centinela previa a la neoadyuvancia y desaconseja repetir el procedimiento tras la neoadyuvancia,

En cuanto a la biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia en pacientes respondedoras, el estudio SENTINA acepta el procedimiento y da consejos técnicos para mejorar los resultados, como evitar la presencia de radiotrazador en axila tras el procedimiento. Incluso plantea bajar el dintel del 10% del contaje *ex vivo* mayor para conseguir un menor porcentaje de falsos negativos (del 24,5% al 6% aumentando el número de ganglios extirpados).

Esta es la actitud que están tomando en la actualidad la mayor parte de los equipos (39), registrándose

elevadas tasas de detección (< 95%) y tasas de falsos negativos menores del 10%.

Recientemente se ha puesto en valor la re-estadificación tumoral tras quimioterapia con ecografía, resonancia y tomografía por emisión de positrones, dado que el conjunto de estas pruebas aporta una mayor cantidad de información antes de indicar la biopsia de ganglio centinela en los casos de carcinoma previamente metastático a la axila (40,42). De esta forma se seleccionan cuidadosamente las pacientes susceptibles de biopsia de ganglio centinela tras quimioterapia; en este sentido, la tomografía por emisión de positrones ofrece una importante información preoperatoria. Durante la cirugía, la realización de SPECT (43) puede localizar mejor el ganglio centinela respecto a las estructuras anatómicas, mejorando la fiabilidad de la técnica. De esta forma es posible conseguir elevadas tasas de detección, similares a las de las pacientes en estadios precoces (44).

La técnica de estudio intraoperatorio del ganglio centinela es fundamental para mejorar las tasas de falsos negativos de la técnica y evitar segundas cirugías que en estas pacientes en particular pueden llegar al 60%.

Aunque hoy en día la mayor parte de los grupos aconsejan la utilización de OSNA (45), todavía hay defensores del clásico estudio de corte congelado (46), con una sensibilidad del 100% para macrometástasis. También hay defensores (47) y detractores (48) de la citología y la inmunohistoquímica intraoperatoria, con la que obtienen mejores tasas de falsos negativos, en aras de aumentar el porcentaje (hasta un 30%) de pacientes sin linfadenectomía.

La reunión consenso de la sociedad española de senología (SES) publicada en 2014 (49) recomienda la realización de biopsia de ganglio centinela en relación con la neoadyuvancia y su procesamiento mediante OSNA pero sin especificar cuándo (antes o después de la quimioterapia) es la mejor opción.

¿SE PUEDE EVITAR LA LINFADENECTOMÍA?

En los últimos años una serie de estudios clínicos han demostrado beneficios de la biopsia de ganglio centinela tras la neoadyuvancia con el fin de evitar la linfadenectomía en los casos de respuesta anatomopatológica completa. Evidentemente si no podemos obviar la linfadenectomía no tiene sentido realizar la biopsia de ganglio centinela tras quimioterapia (50). Sin embargo, las tasas de falsos negativos de la biopsia de ganglio centinela tras la neoadyuvancia son muy variables, entre 7-25% (51) y sus causas, como hemos visto, multifactoriales.

El estudio ACOSOG Z0011 (52) supuso el principio de la controversia en este tema, incluyó pacientes biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia y lin-

fadenectomía axilar. Obtuvieron porcentajes de identificación del 93,8% con el método combinado (azul y radioisótopo) y tasas de falsos negativos del 10% para pacientes con respuesta completa tras neoadyuvancia.

Recomendaron la exéresis de al menos dos ganglios centinelas, el método combinado y la estricta selección de pacientes en las que evitar la linfadenectomía.

Probablemente a las pacientes con respuesta axilar completa tras neoadyuvancia se les puedan aplicar las mismas condiciones que a las pacientes con carcinoma precoz de mama sin afectación axilar (53,54), asumiendo la creciente importancia de la radioterapia como tratamiento de consolidación locoregional (55).

Los estudios más recientes están demostrando que no existe incremento en las tasas de recidiva axilar tras biopsia de ganglio centinela negativa sin linfadenectomía (56,57), recomendando ajustar la indicación de la disección axilar en función del resultado de la biopsia de ganglio centinela y de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, tomando en cuenta los genotipos tumorales (59).

CONCLUSIÓN

Sólo un tercio de los carcinomas localmente avanzados presentan afectación axilar al diagnóstico. En las pacientes sin afectación axilar fiabilidad de la técnica de la biopsia del ganglio centinela es similar a la de las pacientes con cánceres precoces.

La biopsia de ganglio centinela se debe restringir antes de la quimioterapia a casos sin sospecha de enfermedad axilar tras mamografía, ecografía resonancia magnética nuclear e incluso tomografía por emisión de positrones. Es necesario descartar la presencia de metástasis mediante punción de ganglios sospechosos bajo control radiológico, siendo todos estos procedimientos coste-efectivos frente a la biopsia del ganglio centinela.

La re-estadificación de la axila después de tratamiento neoadyuvante es posible con la biopsia del ganglio centinela, pudiendo evitar disecciones axilares innecesarias.

Es fundamental reservar el procedimiento para después de la neoadyuvancia, ya que es muy posible conseguir una respuesta clínico-radiológica completa en este momento y la biopsia de ganglio centinela es la única técnica que nos puede dar suficiente información para evitar la linfadenectomía en estas pacientes. La experiencia del equipo quirúrgico, junto con la observancia estricta de ciertos detalles técnicos (utilizar métodos combinados, exéresis de más de un ganglio centinela, método intraoperatorio de procesamiento del ganglio) pueden mejorar la tasa de falsos negativos y permitir la selección de pacientes para evitar la linfadenectomía con máximas garantías.

CORRESPONDENCIA:

Arancha Moreno Elola
 Servicio de Ginecología
 Unidad de Patología Mamaria
 Hospital clínico San Carlos
 C/ Doctor Martín Lagos, s/n
 28040 Madrid
 e-mail: amorenoelola@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

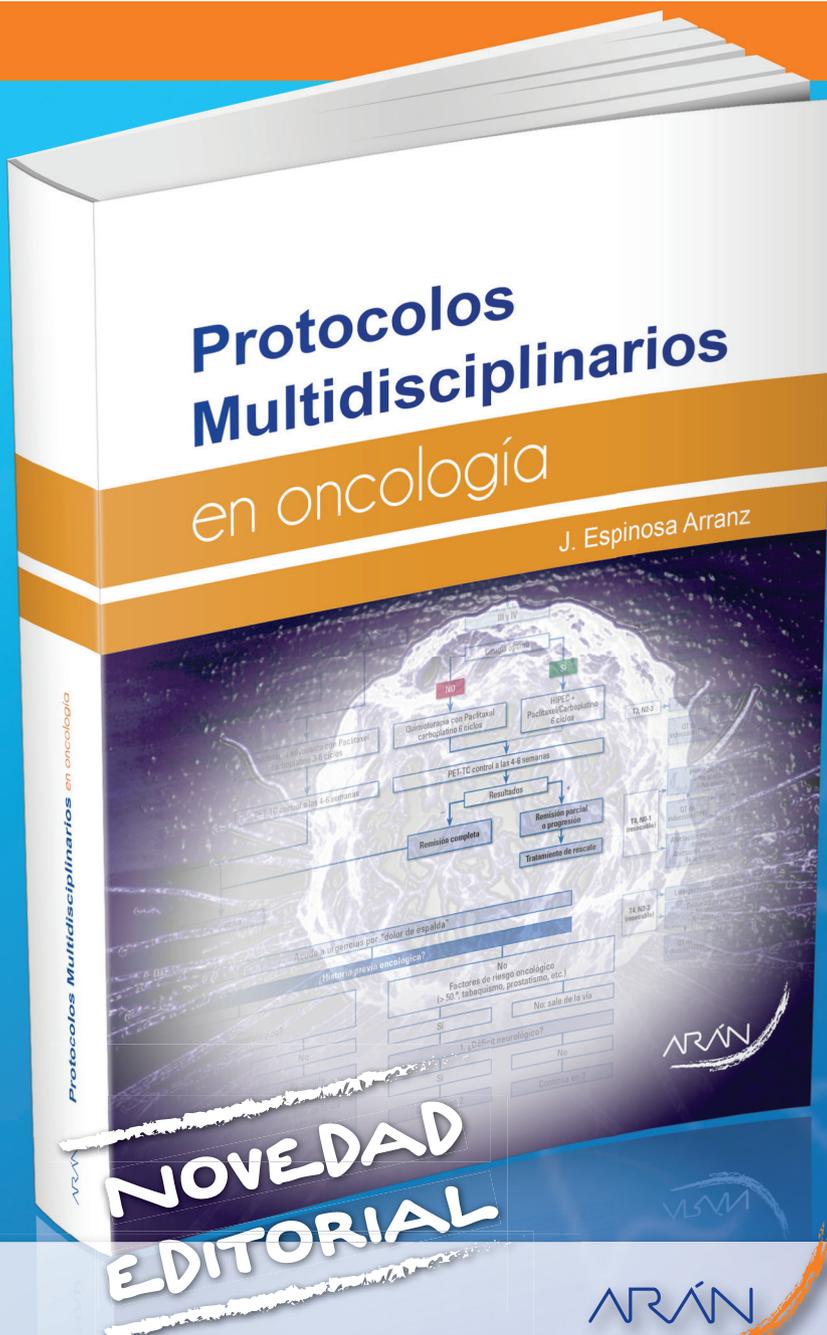
- Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, Corso G, Salazar Moltrasio L, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *EJSO* 2014;40(10):1203-8.
- Intraa M, Rotmensz N, Mattara D, Gentilina OD, Ventoa A, Veronesia P, et al. Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era. *EJC* 2007;43:2664-8.
- Milgrom S, Cody H, Tan L, Morrow M, Pesce C, Setton J, et al. Characteristics and Outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3762-70.
- O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel Lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Journal of the American College of Surgeons* 1998;186(4):423-7.
- Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Puzstai I, Chagpar AB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: Results from the National Cancer Database. *Journal of the American College of Surgeons* 2015;220(6):1063-9.
- Singletery SE. Minimally invasive surgery in breast cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2001;55(9-10):510-4.
- Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014;23(5):526-37.
- Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radosevic-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015;95(1):88-104.
- Piato JRM, Barros ACS, Pincerato KM, Sampaio APQ, Pinotti JA. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *European Journal of Surgical Oncology* 2003;29(2):118-20.
- El-Din MA, Taghian AG. Breast Conservation Therapy For Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2009;19(4):229-35.
- Moreno A, Roman JM, Ruiz J, Cabrera M, González A, Carreras JL, et al. Biopsia del ganglio centinela en el carcinoma de mama: validación de la técnica radioisotópica. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2005;48(9):436-43.
- Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Seminars in Nuclear Medicine* 1999;29(1):57-68.
- Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo HS, Lane KT, Leong SP, et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: Effect of clinical node status at presentation. *Journal of the American College of Surgeons* 2004;199(6):856-62.
- Patten DK, Zacharioudakis KE, Chauhan H, Cleator SJ, Hadjiminas DJ. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Are the current false negative rates acceptable?. *Review Article. The Breast* 2015;24(4):318-20.
- Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:14-23.
- Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankof DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89:2187-94.
- Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surgical Oncology* 2003;12(4):271-6.
- Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *JCO* 2005;6804-5.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0- T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 trial. *Cancer Res* 2012;72(24 Supl.):abstr 94s.
- Cimmino VM, Diehl KM, Hayes DF, Chang AE, Pierce LJ. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *The American Journal of Surgery* 2003;186(2):102-5.
- Zhang GC, Zhang YF, Xu FP, Qian XK, Guo ZB, Ren CY, et al. Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer. *Curr Oncol* 2013;20(3).
- García Vicente AM, Soriano Castrejón Á, León Martín A, Relea Calatayud F, Muñoz Sánchez MM, Cruz Mora MÁ, et al. Early and delayed prediction of axillary lymph node neoadjuvant response by (18)F-FDG PET/CT in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(7).
- Piñero-Madrona A, Escudero-Barea MJ, Fernández-Robayna F, Alberro-Adúriz JA, García-Fernández A, Vicente-García F, et al. Selective sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the GEICAM 2005-07 study. *Cirugía Española (English edition)* 2015;93(1):23-9.
- Buch E, Díaz S, Tajahuerce M, Galán A, Castañer C, Aburedwan O, Checa F. Biopsia selectiva del ganglio centinela posneoadyuvancia como herramienta en la valoración de la axila. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2014;27(4):170-5.
- Menard JP, Extra JM, Jacquemier J, Buttarelli M, Lambaudie E, Bannier M, et al. Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *EJSO* 2009;35(9):916-20.
- Murawa P, Murawa D, Adamczyk B, Połom K. Breast cancer: Actual methods of treatment and future trends. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2014;19(3):165-72.
- Ferraris C, Conti A, Grosso I, Martinez D, Zambetti M, Greco M. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2001;182(4):407-10.
- Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer *The American Journal of Surgery* 2002;184(4):315-7.
- van der Heiden-van der Looa M, de Muncka L, Sonke GS, van Dalenc T, van Diest PJ, van den Bongarde HJGD, et al. Population based node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *European Journal of Cancer* 2015;51(8):915-21.
- Ahn JH, Son EJ, Kim JA, Youk JH, Kim EK, Kwak JY, et al. The role of ultrasonography and FDG-PET in axillary lymph node staging of breast cancer. *Acta Radiol* 2010;51(8):859-65.
- Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Annals of Oncology* 2007;18(3P):473-8.
- Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technology Assessment* 2007; 11(44).
- Moreno A, Roman J, Oviedo M, Ortega A, Furió V, Merchán M, et al. Locally advanced breast cancer: Role of positron emission tomography and sentinel node biopsy following complete

- response after induction chemotherapy. *EJSO* 2006;32(Supl. 1):S80.
34. Fontain DBY, van de Water W, Mieog JS, Liefers GJ, van de Velde CJ. Timing of the sentinel lymphnode biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy: Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:417-24.
 35. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymphnode biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:539-46.
 36. Tan VKM, Goh BKP, Fook-Chong S, Khin LK, Wong WK, Yong WSY. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011;104:97-103.
 37. Zhang L, Liu C, Wang W, Xu X, Chen B. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. Review Article. *Surgical Oncology* 2012;21(4):252-6.
 38. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-18.
 39. Kim JY, Kim MK, Lee JE, Jung Y, Bae SY, Lee SK, et al. Sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial cytology-proven axillary node metastasis. *J Breast Cancer* 2015;18(1):22-8.
 40. You S, Kang DK, Jung YS, An YS, Kim TH. Diagnostic performance of Ultrasound, MRI and 18F-FDG PET/CT for the evaluation of axillary lymph node after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Br J Radiol* 2015;20150143.
 41. An YY, Kim SH, Kang BJ, Lee AW. treatment response evaluation of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and usefulness of the imaging parameters of MRI and PET/CT. *J Korean Med Sci* 2015;30(6):808-15.
 42. Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol* 2015
 43. Mucientes Rasilla J, Farge Balbín L, Cardona Arboniés J, Moreno Elola-Olaso A, Delgado-Bolton R, Izarduy Pereyra L, et al. SPECT-CT: A new tool for localisation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Rev Esp Med Nucl* 2008;27(3):183-90.
 44. Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *American Journal of Surgery* 2001;182(4):407-10.
 45. Navarro-Cecilia J, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Ferrol J, Ruíz-Mateas A, et al. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *EJSO* 2013;39(8):873-9.
 46. Rubio IT, Aznar F, Lirola J, Peg V, Xercavins J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):235-9.
 47. Komenaka IK, Torabi R, Nair G, Jayaram L, Hsu CH, Bouton ME, et al. Intraoperative touch imprint and frozen section analysis of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg* 2010;251(2):319-22.
 48. Elliott RM, Shenk RR, Thompson CL, Gilmore HL. Touch preparations for the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes after neoadjuvant therapy have high false-negative rates in patients with breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(6):814-8.
 49. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2014;27(1):43-53.
 50. Intra M, Rotmensz N, Mattar D, Gentilini OD, Vento A, Veronesi P, et al. Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era. *Eur J Cancer* 2007;43(18):2664-8.
 51. Croshaw RL, Erb KM, Shapiro-Wright HM, Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):5-10.
 52. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery* 2010;252(3):426-33.
 53. Barry JM, Weber WP, Sacchini V. The evolving role of axillary lymph node dissection in the modern era of breast cancer management. Review Article. *Surgical Oncology* 2012;21(2):143-5.
 54. Kaidar-Person O, Kuten A, Belkacemi Y. Primary systemic therapy and whole breast irradiation for locally advanced breast cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014;92(2):143-52.
 55. Gatzemeier W, Mann GB. Which sentinel lymph-node (SLN) positive breast cancer patient needs an axillary lymph-node dissection (ALND) – ACOSOG Z0011 results and beyond. Review Article. *The Breast* 2013;22(3):211-6.
 56. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258-64.
 57. Schipper RJ, Moosdorff M, Smidt ML, Lobbes MBI. Noninvasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy. *Eur J Radiol* 2015;84(1):41-7.
 58. Dash I, Egbear D, Straiton M, Schwodler K, Taylor G, Goddard DA, et al. The positive sentinel lymph node biopsy- can we predict which patients will benefit from further surgery? *Journal of Cancer Research & Therapy* 2015;3(2):15-9.
 59. Magbanua JM, Wolf DM, Yau C, Davis SE, Crothers J, Au A, et al. Serial expression analysis of breast tumors during neoadjuvant chemotherapy reveals changes in cell cycle and immune pathways associated with recurrence and response *Breast Cancer Research* 2015;17:73.

Protocolos Multidisciplinarios

en oncología

Dr. Javier Espinosa Arranz



Una obra única de la especialidad donde han participado más de 200 especialistas de las patologías implicadas

- Cerca de 1.000 págs.
- Disponible en versión electrónica (Android, iPad y PC)
- Descárgate nuestra app "Arán Ediciones"

www.grupoaran.com

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87
e-mail: publicaciones@grupoaran.com

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

ARÁN ediciones

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 745 20 38 - naldavaca@grupoaran.com