

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Definiciones iniciales:

- Tratamiento adyuvante: es aquel realizado con quimioterapia (QMT) y/u hormonoterapia (HT) luego del tratamiento del tumor primario.
- Tratamiento neoadyuvante: es la administración de QMT y/u HT previamente al tratamiento quirúrgico y/o radiante del tumor primario.

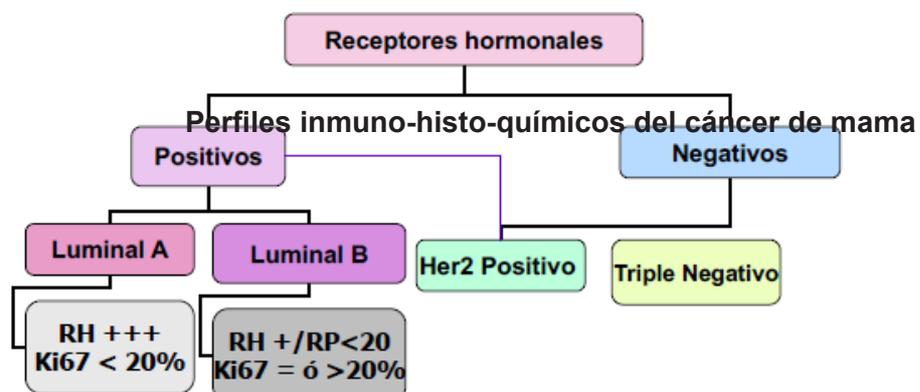
Selección del tratamiento sistémico:

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con un comportamiento clínico y biológico altamente variable, definiéndose distintos subgrupos dentro de la misma enfermedad.

La selección del tratamiento sistémico se basa en el subtipo de enfermedad definido por la respuesta a los tratamientos disponibles (hormonoterapia, quimioterapia y terapia blanco-dirigida) y al riesgo de recurrencia, expresado como supervivencia libre de enfermedad (SLE) y muerte plasmado como supervivencia global (SG).

La evaluación genética del tumor (clasificación molecular y definición de subtipos intrínsecos) es más precisa usando tecnología molecular (1), no siempre es accesible en la práctica clínica cotidiana, pero se puede establecer una relación entre fenotipo y genotipo con el estudio exhaustivo de la morfología y el perfil inmunohistoquímico (IHQ) del tumor: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), factor de crecimiento epidérmico subtipo 2 (HER2) e índice de proliferación tumoral (Ki 67), permitiendo una muy buena correspondencia y una rápida aproximación a los subtipos de cáncer de mama (Gráfico 1)

Gráfico 1: Perfiles immuno-histo-químicos del cáncer de mama



Subtipos intrínsecos:

El consenso de St. Gallen 2013(2) destacó la importancia de los subtipos intrínsecos en la selección del tratamiento. Además se recalcó más allá del nivel de Ki 67 para diferenciar los subtipos “Luminal A-like”(<14) y “Luminal B-like” (>14) el valor agregado del nivel de expresión de receptor de progesterona: un punto de corte $\geq 20\%$ se correlaciona mejor con el subtipo Luminal A.

Comentario sobre las firmas genéticas y decisión de tratamiento: Las plataformas genéticas proveen información genética derivada de los genes proliferación tumoral y estiman el riesgo de recurrencia de cáncer de mama con receptores hormonales positivos en estadio temprano. Pueden alterar la recomendación de tratamiento adyuvante en el 25-30 % de los casos. Su utilización se ha asociado a una disminución del uso de quimioterapia adyuvante.

En el Instituto no están disponibles, pero si fuera posible desde el punto de vista del acceso, se debería plantear el uso de las tecnologías genéticas en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, HER 2 negativo y axila negativa. (especialmente pacientes con perfil luminal B o luminal A grado histológico 3).

También podría ofrecerse a pacientes postmenopáusicas, con receptores hormonales positivos, HER 2 negativos y axila con hasta 3 ganglios linfáticos positivos.

En el Instituto la estrategia de tratamiento se focaliza en función de los subtipos intrínsecos. Se acepta por consenso que no disponiendo de firmas genéticas el subtipo puede ser identificado en base a IHQ.

Generalidades del Tratamiento Quimioterápico adyuvante:

La publicación del Overview del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) de Oxford en diciembre de 2011 y basado en el análisis de 100,000 pacientes incluidos en estudios clínicos randomizados mostró los siguientes resultados acerca del uso de la QT adyuvante:

- El uso de taxanos redujo significativamente el riesgo de muerte por cáncer de mama en un 14% comparado con regímenes en base a antraciclinas con un seguimiento de 8 años. No existieron diferencias en el tipo de taxano (paclitaxel o docetaxel).

- Los efectos de las antraciclinas y taxanos fueron semejantes, independientemente de la edad, el status de RH, HER2, grado histológico (GH) y la administración de tamoxifeno.

- Los regímenes con antraciclinas redujeron la mortalidad por cáncer de mama en un 4% a 10 años (mejoría relativa del 22%, $p < 0.004$) comparado con CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5 fluoruracilo).

Propuesta terapéutica adyuvante:

- ‘Luminal A-like’: La terapia endócrina es la intervención más crítica y frecuentemente se utiliza como única terapia. Los citotóxicos pueden agregar en pacientes seleccionados. La indicación relativa para la adición de quimioterapia incluye: grado histológico 3, compromiso de 4 ó más ganglios, la edad <35 años.

- Desde el año 2009 a todas las pacientes postmenopáusicas con alta expresión de RE y RP; HER2 -; grado histológico hasta 2, ganglios negativos ó hasta 3 ganglios positivos, tamaño tumoral= ó $<$ de 2 cm y perfil compatible con subtipo Luminal A (IHQ) en nuestra Institución reciben Tratamiento Hormonal.

- ‘Luminal B-like (HER2 negativo)’: la terapia endócrina se prescribe para todos los pacientes, y la quimioterapia para la mayoría, basada en antracilinas y taxanos.

- ‘Luminal B-like (HER2 positivo)’: agentes citotóxicos (antraciclinas y taxanos) + anti-HER2 + terapia endocrina. No hay datos disponibles para la omisión de quimioterapia en este grupo. El paclitaxel semanal sin antraciclinas y trastuzumab se utiliza en pacientes de bajo riesgo. (tumores menores de 2 cm., axila negativa y receptores hormonales positivos).

- ‘HER2 positivo (no luminal)’: Agentes citotóxicos (antraciclinas y taxanos) + trastuzumab.

- El límite para utilizar trastuzumab se definió a partir de los tumores pT1b mayores o ganglios positivos.

- HER2 positivo: Cabe destacar que el agregado de pertuzumab al esquema standard de adyuvancia (trastuzumab + QT), aumentó significativamente la sobrevida libre de enfermedad a tres años (94,1% vs 93,2%), especialmente en pacientes de alto riesgo, RH-, axila positiva. (19).

- ‘Triple negativo (ductal) (TNBC)’: el tratamiento es en base a agentes citotóxicos (antraciclinas y taxanos)

Comentario acerca de paclitaxel adyuvante:

Si es posible, se administrará el paclitaxel en pauta semanal a 80 mg/m² por 12 semanas, en lugar de 4 ciclos cada 21 días, luego de 4 ciclos de AC cada 21 días.

Contraindicación para realizar antraciclinas: se plantean 6 ciclos de docetaxel y ciclofosfamida con soporte de factores estimulantes de colonias.

Poblaciones especiales:

En las mujeres aÑosas con indicación de QMT adyuvante y sin comorbilidades, deben ser prescritos los esquemas habituales en las dosis adecuadas.

Conforme fue demostrado en el estudio CALGB 49907, (10) la sustitución de los esquemas tradicionales (CMF o AC) por capecitabina en pacientes con edad \geq 65 años mostró una peor SLE (HR=2.09; IC del 95%: 1.38-3.17; $p < 0.001$). Este es el mayor estudio realizado en esta población y demuestra de manera inequívoca el valor de la QMT en este grupo.

Las mujeres obesas que reciben dosis de QMT basadas en su peso real no tienen mayor incidencia de neutropenia febril y deben, por lo tanto, recibir QMT con dosis plenas sin reducciones arbitrarias

Pacientes sin paridad cumplida:

En el estudio POEMS (11), las mujeres premenopáusicas con receptores hormonales negativos, con edades entre 18 y 49 años, fueron asignadas en forma aleatoria para recibir quimioterapia convencional con o sin goserelina cada cuatro semanas.

Se comparó el índice de insuficiencia ovárica a dos años después de haber entrado en el estudio y se halló que 22 por ciento de las pacientes que recibieron el tratamiento estándar presentaban insuficiencia ovárica (15 de 69 pacientes), frente a 8 por ciento de aquellas que también habían recibido el tratamiento con goserelina (5 de 66 pacientes). De las 218 pacientes inscritas en el estudio, 12 mujeres en el grupo de tratamiento estándar (11 %) lograron quedar embarazadas, en comparación con 22 pacientes en el grupo de tratamiento con goserelina (21 %).

En base al estudio POEMS, en las mujeres premenopáusicas con receptores hormonales negativos, que van a iniciar QMT para estadios iniciales se propone esta nueva opción para prevenir la insuficiencia ovárica prematura. La goserelina debe comenzarse al menos una semana antes de la quimioterapia y continuar hasta 2 semanas después de finalizada la misma.

Hormonoterapia adyuvante:

Preservación de la función ovárica durante el tratamiento oncológico:

Durante la decisión de un tratamiento oncológico se plantea la necesidad de realizar el mejor tratamiento posible, sin que esto implique cambios en la forma de vida futura de las pacientes. Es por eso, que la creciente preocupación por preservar la función ovárica y fertilidad se torna crítica para definir conductas oncológicas.

Un metaanálisis incluyó 12 estudios controlados con un total de 1231 pacientes con potencial falla ovárica (PFO) relacionada a tratamientos oncológico con quimioterapia, demostró que el uso de análogos LHRH se asoció con una clara reducción de la PFO (OR 0.36, 95% CI 0.23–0.57; $P < 0.001$)., concluyendo que asociar análogos LHRH en pacientes jóvenes con cáncer de mama durante el tratamiento quimioterápico reduce la PFO y mejoraría la tasa potencial de embarazo sin aparente implicancia en el pronóstico.(13)

También se llevo a cabo la evaluación GRADE a cargo del Dr. Lambertini donde luego de una exhaustiva selección de estudios publicados se seleccionaron 11 de ellos que van desde el 2008 al 2015 que determino como resultado una fuerte recomendación en favor de utilizar análogos LHRH para preservar la función ovárica y fertilidad (14). El mismo Dr. Lambertini presentó en San Antonio Breast Cancer Conference 2017 otro estudio que ratifico los resultados previamente descriptos, sugiriéndolo como una conducta standard para cáncer de mama localizado en pacientes jóvenes. (15)

Como conclusión a lo antes referido, recomendamos dialogar con la paciente deseos futuros de fertilidad y sugerimos la supresión ovárica temporaria con LHRHa al menos 15 días antes y un mes después de la quimioterapia a toda paciente premenopáusica que está interesada en la preservación de fertilidad y de la función ovárica

Hormonoterapia generalidades:

En la elección de la HT es decisivo el status menopáusico. En las mujeres que quedan amenorreicas después de QMT adyuvante, se debe tener cuidado en diagnosticar el estatus de postmenopausia (comprobar los niveles hormonales que coincidan con la postmenopausia) antes de prescribir un inhibidor de la aromatasa (IA). Este diagnóstico es normalmente difícil, motivo por el cual debe repetirse la evaluación hormonal periódicamente (por ejemplo, cada 3 meses por 1 año), pues puede reanudarse la actividad ovárica, corriendo, incluso, el riesgo de embarazo (a pesar de no menstruar). Además, en las mujeres que estaban recibiendo tamoxifeno (TMX) con

planificación de rotar a un IA, se debe corroborar el estatus hormonal (menopausia: < 20 pg/mL y FSH > 20 mIU/mL).

Es muy importante el IMC (índice de masa corporal) en la elección de la hormonoterapia: en las pacientes con IMC alto (> 30 kg/m²), se debe utilizar como hormonoterapia TMX o letrozol, evitándose el anastrozol. Antidepresivos antiserotoninérgicos y TMX: Varios antidepresivos de esta clase pueden teóricamente reducir la eficacia del TMX. Esta disminución ocurre porque la enzima CYP2D6, responsable por la conversión del TMX en endoxifeno el metabolito activo del TMX, puede ser inhibida por los serotoninérgicos. Si bien existen múltiples agentes con acción inhibitoria, la paroxetina y la fluoxetina no pueden ser administrados en forma conjunta con el TMX

Hormonoterapia en pacientes premenopáusicas:

La duración del tratamiento endocrino adyuvante fue abordada en la publicación del estudio ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter), en el cual 12.894 mujeres, de las cuales aproximadamente la mitad tenía edad menor que 50 años, fueron aleatorizadas para recibir 5 versus 10 años de TMX adyuvante. El análisis demostró que el tratamiento más prolongado resultó en riesgo menor de recurrencia y muerte, especialmente después de los 10 años (p=0.002). La disminución absoluta en el riesgo de muerte con el tratamiento fue del 2.8%. Hubo aumento en la mortalidad por cáncer de endometrio de solamente 0.2%. Este estudio establece que la HT adyuvante con TMX por 10 años sea un nuevo estándar en mujeres en la premenopausia. (4)

Supresión ovárica:

Los resultados del estudio SOFT que incluyó 3,066 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RH+, que fueron randomizadas entre diciembre de 2003 y enero de 2011 a 5 años de TMX (n = 1,021), TMX y supresión ovárica (n = 1,024) ó exemestano y supresión ovárica (n = 1,021) ha cambiado el panorama del tratamiento hormonal en las pacientes premenopáusicas y permite sacar algunas conclusiones sobre la ventajas de la adición de supresión ovárica al TMX o exemestano (5) Una reciente actualización de seguimiento a 9 años de los estudios SOFT y TEXT ratifica el beneficio de la supresión de función ovárica en pacientes seleccionadas. Los investigadores concluyeron que la adición de supresión ovárica al TMX no produjo un beneficio significativo en toda la población. Sin embargo para las mujeres con riesgo de recurrencia que requirieron QMT adyuvante y permanecieron premenopáusicas o menores de 40 años la supresión ovárica mejoró la evolución. El mayor beneficio se

produjo con el uso de exemestano, donde evaluaremos su uso acorde a la potencial toxicidad y sintomatología que genera la combinación del tratamiento. A la luz de estos resultados, en la Institución se adoptará el planteo generado en el 2014 y en lo actualizado en 2017 durante la Conferencia de San Antonio Breast Cancer Conference

Hormonoterapia en pacientes en postmenopausia:

Aunque la decisión de cual esquema elegir será influenciada principalmente por el riesgo de eventos tromboembólicos, masa ósea de la paciente antes y durante el tratamiento, así también como la sintomatología devenida del mismo.

Las siguientes opciones son apropiadas y utilizadas en la institución:

- Un inhibidor de la aromatasa (IA) [anastrozol, 1 mg/día (evitar en pacientes con IMC >30), o letrozol, 2.5 mg/día, o exemestano, 25 mg/día por 5 años, esta estrategia se recomienda en pacientes postmenopausica ganglios negativos
- Basándonos en el estudio MA17, el cual demuestra un aumento del PFS y disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral en todos los subgrupos y aumento de SG en pacientes con ganglios positivos, aquellas pacientes que ya recibieron TMX por 5 años, se adicionan 5 años de un IA (el mayor beneficio de esta estrategia ocurre entre las pacientes de mayor riesgo de recurrencia). (16)
- El estudio MA17r evalúa extender un IA más allá de 5 años (hasta 10 años), demostrando el beneficio en disminución de recurrencia de enfermedad, independientemente de status nodal y quimioterapia previa. Disminuyó el riesgo de cáncer de mama contralateral, DFS, sin impacto en OS (por sobre los que realizaron 5 años de IA). En base a esto es factible ofrecer como tratamiento un inhibidor de la aromatasa por el término de 10 años en pacientes de alto riesgo, ganglios positivos.
- En pacientes seleccionadas con elevado riesgo y que ya hayan recibido tamoxifeno por 4-5 años se evaluara el uso de IA por 10 años más, según lo evidenciado en MA17r. (17)
- Un inhibidor de la aromatasa por 2 a 3 años seguido de TMX por 2 a 3 años hasta completar 5 años, en pacientes ganglios negativos.
- TMX, 20 mg/día, por 2 a 3 años, seguido de inhibidor de la aromatasa por 2 a 3 años hasta completar 5 años, en pacientes ganglios negativos.

Rol de los bifosfonatos en cáncer de mama temprano (CMT)

Las células tumorales son atraídas por el microambiente óseo pudiendo quedar en forma quiescentes por años y evadir los efectos del tratamiento sistémico. Posteriormente estas células pueden salir de su estado de latencia y comenzar a proliferar. Manipular este microambiente óseo proporciona un enfoque adicional para el tratamiento estándar de CMT

Los beneficios del ácido zolédronico en cáncer de mama temprano fueron publicados en distintos estudios clínicos: AZURE [Coleman y col., 2010](1), ABCSG-12 [Gnant y col., 2011](2) y ZO-FAST [de Boer y col., 2010](3).

Basandonos en estos estudios, indicamos ácido zolédronico 4 mgr cada 6 meses por 3 años. en pacientes luminales, de alto riesgo, que recibieron quimioterapia adyuvante,

TABLA RESUMEN DE PROPUESTA TERAPEUTICA EN ADYUVANCIA

Luminal A	
Post-menopáusica	
Ganglios negativos	Ganglios positivos
<i>Sin factores de Rx:</i> TMX x 5 años	Axila +hasta 3 ganglios T1 G 1 o 2 realizaran solo IA, switch y discutir. AC x 4 → Paclitaxel x 12, semanal IA x 10 años ó
<i>Con factores de Rx (GH3 ± tamaño tumoral):</i> IA x 5 años o switch	
	TMX con switch (hasta completar 5 ó 10 años) <i>*Con IMC BMI >30 evitar Anastrozol</i>
Pre-menopáusica	
Ganglios negativos	Ganglios positivos
GH3 y/o T > 2 cm	AC x 4 → Paclitaxel x 12, semanal TMX x 10 años o switch <i>*<40 años: castración x 5 años</i>
AC x 4paclitaxel x 12 TMX x 10 años o switch <i>*<40 años: castración x 5 años</i>	
<i>Si no OMT tamoxifeno x 10)GH1 GH2 y T1</i>	
Luminal B	
<i>RP < 20% y Ki 67 ≥ 20%</i>	
Post-menopáusica	
Ganglios negativos	Ganglios positivos
AC x 4máspaclitaxel x 12 IA x5 años o TMXcon switch TMX x 10 años si contraindicación a IA	AC x 4→ Paclitaxel x 12, semanal IA x 10 años TMX x 5 años, con switch a IA TMX x 3 años con switch a IA x 10)2 vs 5 anos de IA en alto riesgo de fx)
Pre-menopáusica	
Ganglios negativos	Ganglios positivos
AC x 4máspaclitaxel x 12 TMX x 10 años, con switch <i>*<40 años: castración x 5 años</i>	AC x 4→ Paclitaxel x 12, semanal <i><40 años: castración x 5 años con exemestano(de elección)</i> TMX x 10 años o 5 con switch con supresión

HER 2	
Post-menopáusicas	
Ganglios negativos /T1 / RH +	
Paclitaxel 80 mg/m ² x 12 semanas + Trastuzumab x 1 año + ídem HT luminal B	
Todo el resto de las pacientes	
Post-menopáusicas	Pre-menopáusicas
AC x 4 → Paclitaxel 80 mg/m ² x 12 sem. Trastuzumab x 1 año	AC x 4 → Paclitaxel 80 mg/m ² x 12 sem. Trastuzumab x 1 año
ídem HT luminal B	ídem HT luminal B
Triple negativo <i>Tumores >0.5 cm</i>	
AC x 4 → Paclitaxel x 12. semanal	

<i>*<65 años, s/co-morbilidades: AC dosis densas c/factores</i>
--

Nota:

Ácido Zoledrónico en todas las pacientes luminales axila positiva postmenopáusicas 4 mg cada 6 meses por 3 años.

Pseudoadyuvancia

Docetaxel/ Ciclofosfamida con factores x 6 ciclos (con factores) si AC previo.

Si recaída en axila debe evaluarse RT si no fue irradiada previamente. Si no tratamiento previo con antraciclinas Ac x 4 ciclos y paclitaxel x 12 HT en pacientes luminales con intervalo libre de HT de 1 año.

Generalidades del Tratamiento Neoadyuvante

Introducción:

Estadios IIIa y IIIb: El tratamiento neoadyuvante (previo a la cirugía) es la terapia de elección para las pacientes con enfermedad loco-regional. Es óptimo para todas las pacientes que son candidatas a QMT adyuvante. El tratamiento neoadyuvante debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario, por eso, a todas las pacientes se les realiza una biopsia con aguja gruesa tipo trucut para obtener material suficiente para determinación de RE, RP, HER2 y Ki 67 y no modificar el tamaño tumoral. La quimioterapia neoadyuvante permite una cirugía menos invasiva con aumento de la reseabilidad tumoral, incremento del control local y mejoría cosmética.

La respuesta completa patológica (pCR), es decir, la ausencia de carcinoma invasor en la mama y en los ganglios luego de la quimioterapia, es un marcador subrogante pronóstico de evolución a largo plazo (SLE y SG) especialmente en los subgrupos HER2+ y TN; y puede guiar el tratamiento posterior. En la mayoría de los estudios la pCR varía entre el 5 y el 40%. La pCR se asocia a excelente pronóstico (80% SG a 10 años), independientemente del esquema con el que se obtuvo y del subtipo de enfermedad. La probabilidad de pCR es mayor en tumores HER2+ y TNBC (40-50%) que en tumores luminales (5-10%).

La QMT debe recibirse en su totalidad antes de la cirugía, excepto que se evidencie progresión durante el tratamiento. Es importante evitar la técnica de sándwich, en la cual la QMT es interrumpida con el fin de realizar la cirugía, complementándose el tratamiento después del procedimiento. Los esquemas recomendados se basan en la administración de antraciclinas y taxanos, dado que los esquemas que incorporan taxanos a antraciclinas obtienen tasas de pCR mayores que sólo con antraciclinas.

Todas las pacientes deben completar el tratamiento multimodal con RT de acuerdo a las indicaciones de la enfermedad previa, independientemente de la respuesta alcanzada y el tipo de cirugía.

Todas las pacientes con RE o RP positivos deben recibir terapia endócrina al finalizar la quimioterapia.

Propuesta terapéutica del Instituto:

En base a la revisión de la literatura y de acuerdo a los fundamentos analizados a continuación se ha decidido realizar una modificación al esquemas que tradicionalmente se ha utilizado: QMT concurrente con doxorubicina cada 21 días + Paclitaxel semanal hasta completar 6 ciclos de tratamiento.

Fundamento de las modificaciones: (5-8)

La pCR se asocia con: Un aumento en el número de ciclos (OR 1.2 cada 2 ciclos adicionales; $p = 0.009$),

Ø dosis acumulativas de antraciclinas (300 mg/m² doxorubicina ó 450mg/m² epirubicina; OR 1.6; $p = 0.002$),

Ø > dosis acumulativas de taxanos (400 mg/m² docetaxel ó 700 mg/m² paclitaxel; OR 1.6; $p = 0.009$).

Ø El tratamiento concurrente con trastuzumab en pacientes con enfermedad HER2 +aumentó la posibilidad de pCR 3.2 veces ($p < 0.001$). En pacientes HER-2+ en las

que, ya sea por su estadio clínico (II-III), o por consideraciones de índole quirúrgica, se haya decidido realiza tratamiento neoadyuvante, se realizarán, de no mediar ninguna contraindicación, 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, pudiéndose reemplazar el docetaxel por paclitaxel semanal.

Ø La asociación entre pCR con el aumento en el número de ciclos fue más pronunciada en tumores con RH positivos (OR 1.35) que en RH negativos (OR 1.04; p = 0.046).

Ø Que los tumores con RH positivos se benefician tratamientos más prolongados, los HER2 negativos de dosis mayores de antraciclinas, los triples negativos de esquemas a dosis densas con antraciclinas y taxanos, y los HER 2 + de la adición de trastuzumab.

Ø Los regímenes más prolongados (6-8 ciclos -18-24 semanas-) obtienen tasas de pCR mayores que esquemas de 3-4 ciclos (9-12 semanas).

En consecuencia en pacientes Her2 negativos se plantea QMT neoadyuvante con AC por 4 ciclos cada 3 semanas seguido de doce semanas de paclitaxel a 80 mg/m².). En pacientes HER-2+ en las que, ya sea por su estadio clínico (IIIII), o por consideraciones de índole quirúrgica, se haya decidido realiza tratamiento neoadyuvante, se realizarán, de no mediar ninguna contraindicación, 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, pudiéndose reemplazar el docetaxel por paclitaxel semanal, continuándose con trastuzumab luego de la cirugía hasta cumplir el año (12)

Neoadyuvancia Hormonal

En un metaanálisis (18) que evaluó 20 estudios con un total de 3490 pacientes se demostró que la neoadyuvancia hormonal como monoterapia con IA tiene una respuesta clínica y radiológica similar así como similares tasas de cirugía conservadora de mama que la quimioterapia pero con menor toxicidad. Así mismo, los IA demostraron mayor tasa de respuesta que el tamoxifeno.

Por lo cual, pacientes post menopáusicas mayores de 60 años con diagnóstico de cáncer de mama luminal A que sea candidato para neoadyuvancia se evaluará la posibilidad de realizarla con tratamiento hormonal con IA por el término de 8 a 12 meses, realizando de ser factible una nueva evaluación de valor de ki67 a los 15 días de iniciado el tratamiento para certificar respuesta.

RESUMEN DE PROSPUESTA TERAPEUTICA EN NEOADYUVANCIA:

- Se indicarán dosis densas a todas las pacientes que son triple negativas.
- HER 2 +: AC x 4 y luego Paclitaxel x 12 semanas más 4 ciclos Trastuzumab y Pertuzumab) eventual docetaxel.
- Post-menopáusicas / Luminal A: IA x 8 a 12 meses. 60 años como punto de corte.
- A todas las pacientes que hacen neoadyuvancia hormonal, se les hará Ki67 a los 15 días de inicio del tratamiento.
- En pacientes que deseen paridad se les ofrecerá castración química, 7- 15 días antes de la quimioterapia y hasta finalizar la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1160–1167.
- 2- Goldhirsch*, E. P. Winer, A. S. Coates, R. D. Gelber, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann &H.-J. Senn, 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, *Annals of Oncology* : 1–18, 2013, doi:10.1093/annonc/mdt303
- 3- Winer E. Adjuvant Paclitaxel/Trastuzumab Tolerable, Benefits Women With Stage I HER2-Positive, Node-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Research* Dec 2014. Abstract S1-04
- 4- Christina Davies , Hongchao Pan . The Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Original text. *The Lancet*, Volume 381, Issue 9869, Pages 805 - 816, 9 March 2013
- 5- Francis P et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England J of Medicine*. December 11, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1412379
- 6- Gianni L, Eiermann W, Baselga J. 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 Jan 30; 375(9712):377-84

7- Untch M, Rezai M, von Minckwitz G. Neoadjuvant Treatment with Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study *JCO* April 20, 2010 vol. 28 no. 12 2024-2031

8- G. von Minckwitz, M. Kaufmann, S. Kümmel, et al., "Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracyclinetaxane +/- trastuzumab containing chemotherapy," *Cancer Research*, vol. 69, no. 2, supplement 1, 2009

9- Buzdar AU, Valero V. 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 Jan 1;13 (1):228-33

10- Hyman B. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:2055-2065

11- Moore H. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 34-05/SWOG 0230 Prevention of Early Menopause Study (POEMS). Late Breaking Oral Abstract Session (Abstract LBA505), ASCO proceedings 2014.

12- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13[1]:25-32.

(13) Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a metaanalysis of randomized studies. *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue 12, 1 December 2015, Pages 2408–2419.

(14) Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. Author links open overlay pane. Matteo Lambertini, *European Journal of Cancer* Volumen 71, january 2017

(15) Pooled analysis of five randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. Matteo Lambertini

(16) A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer Paul E. Goss, M.D., Ph.D.

(17) A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer

(18) Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. LauraM. Spring, MD; Arjun Gupta, MD; Kerry L. Reynolds, MD; Michele A. Gadd, MD; LeifW. Ellisen, MD, PhD; Steven J. Isakoff, MD, PhD; Beverly Moy, MD; Aditya Bardia, MD, MPH

(19) von Minckwitz et al, Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2 positive breast cancer, N Engl J Med, 2017; 377:122-131).

(20) Coleman RE, et al, Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 ;15(9):997-1006.

(21) Gnant M, et al Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol 2014; 26:313-20.

(22) deBoer R et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: The ZO-FAST study 5-year final follow-up. San Antonio Breast Cancer Symposium 2010