

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO SISTEMICO

Definiciones iniciales

Tratamiento adyuvante: realizado con quimioterapia (QMT) y/o Tratamiento hormonal (HT) y terapia blanco dirigida luego del tratamiento local del tumor primario.

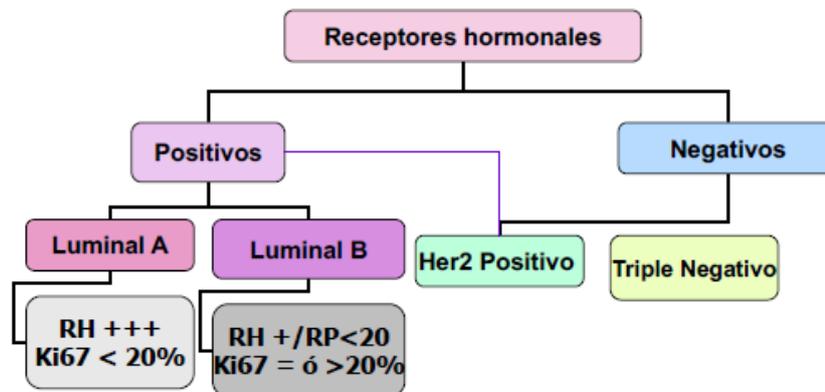
Tratamiento neoadyuvante: es la administración de QMT, HT con o sin terapia blanco dirigida previamente al tratamiento quirúrgico y/o radiante del tumor primario.

Selección del tratamiento sistémico

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 sobrevida libre de enfermedad (SLE) y muerte plasmado como sobrevida global (SG).

La evaluación genética del tumor (clasificación molecular y definición de subtipos intrínsecos) es más precisa usando tecnología molecular, no siempre accesible en la práctica clínica. Se puede establecer una relación entre fenotipo y genotipo con el estudio 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 inmuno-histo-químicos del cáncer de mama



El consenso de St. Gallen 2013 destacó la importancia de los subtipos en la selección del tratamiento. Además se recalcó más allá del nivel de Ki 67 para diferenciar los subtipos “Luminal A-like”(<20) y “Luminal Blike” (>20), 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 derivada de los genes de 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.

Se acepta por consenso que, no disponiendo de firmas genéticas, el tratamiento se selecciona en base a factores pronósticos e IHQ.

Generalidades del Tratamiento Quimioterápico adyuvante

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 o más ganglios, la edad <35 años.
- Todas las pacientes postmenopáusicas con alta expresión de RE y RP, HER2- grado histológico hasta 2, ganglios negativos o hasta 3 ganglios positivos, tamaño tumoral = o < 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 (antraciclina y taxanos, ciclofosfamida-docetaxel ó carboplatino-docetaxel) + anti-HER2 + terapia endócrina. 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 y postmenopáusicas).

- HER2 positivo (no luminal). Agentes citotóxicos (antraciclinas y taxanos o carboplatino-docetaxel) + 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 supervivencia libre de enfermedad a tres años (94,1% vs 93,2%), especialmente en pacientes de alto riesgo, axila positiva.
- 'Triple negativo (ductal) (TNBC). El tratamiento es en base a agentes citotóxicos (antraciclinas a dosis densas con soporte de factores estimulantes de colonias y paclitaxel semanal combinado con carboplatino)

Comentario acerca de paclitaxel adyuvante: se administrará en pauta semanal a 80 mg/m² por 12 semanas.

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.

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 paciente con deseos futuros de fertilidad 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, INDEPENDIENTEMENTE DEL PERFIL HORMONAL

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 aromatasia (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 exemestano, 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 TMX**

Hormonoterapia en pacientes premenopáusicas

HT adyuvante con TMX por 10 años es el estándar en mujeres en la premenopausia.

Supresión ovárica

La adición de supresión ovárica al TMX para las mujeres con riesgo de recurrencia que requirieron QMT adyuvante y permanecieron premenopáusicas o menores de 40 años es el estándar de cuidado. 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.

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.
- 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).

- 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.
- Un inhibidor de la aromatasa por 2 a 3 años seguido de TMX por 2 a 3 años hasta completar 5 años.
- TMX, 20 mg/día, por 2 a 3 años, seguido de inhibidor de la aromatasa por 2 a 3 años hasta completar 5 años.

Rol de los inhibidores de ciclinas en adyuvancia

Pacientes con >4 ganglios linfáticos axilares positivos, o de 1-3 positivos y enfermedad de grado 3 y/o tamaño del tumor >5 cm., o pacientes con 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos y Ki-67 >20% fueron randomizados a recibir abemaciclib + terapia endocrina adyuvante o únicamente la terapia endocrina adyuvante. El periodo de tratamiento fue de 2 años. Abemaciclib disminuyó el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 28.7% vs. el estándar, en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (HR: 0.713; IC del 95%: 0.583 – 0.871; $p= 0.0009$).²⁸ El abemaciclib fue aprobado en adyuvancia por FDA.

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

Los beneficios del ácido zolédronico en cáncer de mama temprano ya fueron publicados. Basándonos en estos estudios, indicamos ácido zolédronico 4 mg. 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.
<i>Con factores de Rx (GH3 ± tamaño tumoral):</i> IA x 5 años o switch	AC x 4 → Paclitaxel x 12, semanal IA x 10 años ó

	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
AC x 4paclitaxel x 12 TMX x 10 años o switch <i>*<40 años: castración x 5 años</i>	<i>*<40 años: castración x 5 años</i>
<i>Si no QMT 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	

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

Nota:

En pacientes HER 2 positivas, axila +, se agrega pertuzumab por 1 año

En pacientes TN, el AC se administra a dosis densas y el paclitaxel se asocia a carboplatino AUC X 2 semanal.

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

Pacientes con mutación germinal de BRCA

El estudio OlympiA ha reportado que la adyuvancia con olaparib, reduce en un 42% el riesgo de recaída en pacientes con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 y enfermedad precoz HER 2 - de alto riesgo. Se destaca la necesidad de realizar pruebas genéticas a esta población de pacientes al demostrar que la adición de olaparib por un año (después de quimioterapia, cirugía y radioterapia neo/adyuvante) mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad invasiva y la supervivencia libre de enfermedad a distancia. Se transformará en un nuevo estándar de cuidado.

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. Sino tratamiento previo con antraciclinas, AC x 4 ciclos y paclitaxel x 12. HT en pacientes luminales.

Generalidades del Tratamiento Neoadyuvante

Introducción

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.

La QMT debe recibirse en su totalidad antes de la cirugía, excepto que se evidencie progresión durante el tratamiento. 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 con 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

- 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+ con tumores mayores de 2 cm o axila positiva línica, se realiza tratamiento neoadyuvante, de preferencia sin antraciclinas y con doble bloqueo con tratuzumab y pertuzumab. Utilizamos 8 ciclos de carboplatino AUC 5 cada 3 semanas y paclitaxel 80 mg/m² día 1 y 8. En caso de pCR se continua con trastuzumab y pertuzumab hasta completar 18 ciclos. Si hubiera persistencia de enfermedad, se administrará TDM1 luego de la cirugía hasta cumplir el año.
- En pacientes triple negativas, administramos ACX4 DD, con factores estimulantes de colonias y 12 semanas de paclitaxel 80 mg/m² combinado con carboplatino AUC 2 semanal. En caso de persistencia de enfermedad, se agregarán 8 ciclos de capecitabina.
- Pembrolizumab neoadyuvante + quimioterapia (QT), seguida de pembrolizumab adyuvante como monoterapia vs. QT

neoadyuvante seguida de placebo adyuvante, en pacientes con cáncer de mama triple negativo, redujo en un 37% el riesgo de eventos en la SLE (HR = 0.63 [IC del 95%, 0.48-0.82]; p = 0.00031) vs. el régimen de QT-placebo, con una mediana de seguimiento de 39 meses. Se espera la aprobación de la ANMAT en inicios de 2022, transformándose en un nuevo estándar de cuidado.

Neoadyuvancia Hormonal

En 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.

- 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. 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, *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 D, Hongchao P. 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 estrogen 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 Gepar Quattro 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 randomized 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 J of Cancer Vol 71, January 2017
- 15- Matteo Lambertini 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.
- 16- Paul E. Goss, M.D. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer.
- 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- Spring L M., Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis.
- 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) randomized 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

23- Norikazu Masuda et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147-2159

24- van Ramshorst M et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Vol 19, Issue 12, P1630-1640, December 01, 2018

25- von Minckwitz et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628

26- Schmidt et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:810-821

27- Tutt A, et al. Presented at the ASCO Annual Meeting 2021; 4-8 June; virtual. Abstract #LBA1 *N Engl J Med*. 2021. Epub ahead of print;

28- Johnston et al. Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 34 (December 01, 2020) 3987-3998.