

## Presentación de caso clínico

# CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO Y TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE ANÁLISIS DEL ROL DEL TRASTUZUMAB EN LA ENFERMEDAD HER2 POSITIVO

Valeria Cáceres,\* Federico Coló,\*\* Roberto Elizalde.\*\*\*

---

### RESUMEN

Se reporta un caso clínico de una paciente premenopáusica, con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) HER2 positivo, que luego de la quimioterapia neoadyuvante junto con trastuzumab presenta respuesta completa patológica.

El tratamiento sistémico neoadyuvante es un modelo perfecto para conjugar investigación y asistencia, porque permite evaluar clínica y patológicamente la respuesta al tratamiento.

La obtención de respuesta completa patológica (pCR) es un marcador subrogante de pronóstico de evolución a largo plazo, expresada como sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (OS).

Es óptimo para todas las pacientes que son candidatas a quimioterapia adyuvante y debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario; por eso, todas las pacientes deben tener una biopsia con material suficiente para determinación de RE, RP, HER2 y Ki67.

En la mayoría de los estudios la pCR varía entre el 5% y el 40%. La pCR se asocia a excelente pronóstico (80% OS a 10 años), independientemente del esquema con el que se obtuvo y del subtipo molecular (no aplica a subtipo luminal A). La probabilidad de pCR es mayor en tumores HER2+ y TNBC (40-50%) que en tumores luminal (5-10%) y en el subtipo luminal A no se correlaciona con SLE y OS.

Los esquemas que incorporan taxanos a antraciclinas obtienen tasas de pCR mayores que sólo con antraciclinas y los esquemas más prolongados de 6-8 ciclos (18-24 semanas) obtienen tasas de pCR mayores que esquemas de 3-4 ciclos (9-12 semanas).

En el caso de enfermedad HER2 positivo, la adición concomitante de trastuzumab y su continuación hasta completar un año o 18 ciclos de tratamiento.

La asociación de trastuzumab a quimioterapia neoadyuvante en pacientes HER2 positivo incrementa la tasa de pCR y la SLE. La adición temprana de trastuzumab mejora la tasa de respuesta. Su integración dobla las tasas de pCR

---

\* Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

\*\* Instituto Alexander Fleming.

\*\*\* Hospital Pirovano.

Correo electrónico de la Dra. Valeria Cáceres: [valeriacaceres@yahoo.com](mailto:valeriacaceres@yahoo.com)

(40-60%). Es seguro añadir trastuzumab a un esquema limitado de antraciclinas, no mayor a 4 ciclos. Los estudios del M.D. Anderson, NOAH, GeparQuattro, TECHNO y el metaanálisis del AGO, confirman el uso de trastuzumab como componente esencial del tratamiento neoadyuvante de la enfermedad HER2 positivo.

Todas las pacientes deben completar el tratamiento multimodal con radioterapia y en el caso de tener RE o RP positivo deben recibir terapia endocrina al finalizar la quimioterapia.

En pacientes adultas muy mayores, con contraindicación para realizar quimioterapia (QMT) sistémica, y cuyo tumor es RH positivo, se aconseja hormonoterapia neoadyuvante con inhibidores de la aromatasa. En caso de no existir progresión clínica se sugiere continuar el tratamiento por 6 a 12 meses antes de considerar la cirugía. En el tratamiento neoadyuvante hormonal es clave el descenso del Ki67 como marcador de respuesta, y de ser factible se aconseja biopsia intratratamiento.

#### **Palabras clave**

Cáncer de mama localmente avanzado. Tratamiento neoadyuvante. Trastuzumab.

#### **SUMMARY**

We report a clinical case of a premenopausal patient with HER2 positive local advanced breast cancer (LABC) that after neoadjuvant therapy and trastuzumab achieves pathologic complete response.

Systemic neoadjuvant treatment is a perfect model to conjugate research and clinic and enables to evaluate "in vivo" clinical and pathological response to treatment.

Pathologic complete response (pCR) is a long term predictive surrogate marker of evolution, and correlates with disease free survival (DFS) and overall survival (OS).

Neoadjuvant treatment is adequate for all patients that are candidates for adjuvant therapy and should be adapted to primary tumor biology. All biopsies should be tested for ER, PR, HER and Ki67 before treatment.

In the vast majority of studies, pCR varies between 5% and 40%, and relates with an excellent prognosis (10 years: 80% OS), independently of the chemotherapy regimen used and molecular subtype. Pathologic complete response probability is greater in HER2+ and TNBC (40-50%) than in luminal tumors (5-10%). Pathologic complete response doesn't correlate with DFS and OS in luminal A tumors.

Chemotherapy regimens based in taxanes and anthracyclines obtain better pCR that with anthracyclines only, similar outcomes are observed with longer treatments 6-8 cycles (18-24 weeks) than with 3-4 cycles (9-12 weeks).

In HER2 positive disease, concomitant treatment with trastuzumab and to continue until one year or 18 cycles is the new standard of treatment. Trastuzumab improves pCR (40-60%) and DFS. It's safe to add trastuzumab to a limited course of anthracyclines, less than 4 cycles. Results from M.D. Anderson, NOAH, GeparQuattro, TECHNO, and AGO meta-analysis confirm trastuzumab use as an essential component of the HER2+ disease neoadjuvant treatment.

All the patients have to complete multimodal treatment with radiotherapy and in ER and/or PR positive disease they should receive endocrine therapy after chemotherapy.

In elderly patients, with chemotherapy contraindication and HR positive tumors is advisable neoadjuvant therapy with aromatase inhibitor. In case of control benefit, it's optimal to continue treatment during 6 to 12 months before surgery. In neo-

adjuvant hormonal treatment decrease in KI67 is a response marker, and it's desirable to obtain a biopsy after 15 days of treatment.

**Key words**

Local advanced breast cancer. Neoadjuvant. Trastuzumab.

## INTRODUCCIÓN

Paciente de 35 años de edad, menarca a los 14 años, sin antecedentes familiares oncológicos, que consulta en octubre de 2011 por nódulo de mama detectado por autoexamen. En la mamografía se observa en mama izquierda, cuadrantes superiores, desestructuración tisular y microcalcificaciones en H12: clasificación BI-RADS 4c. En la ecografía se detecta un área heterogénea de 16 mm y un ganglio axilar con pérdida de la relación córtico-medular: BI-RADS 4c. Al examen físico se palpa nódulo de 8 cm de diámetro mayor por 5 cm de diámetro menor y adenopatía axilar móvil de 3 cm. Estadio IIIa (T3 N1).

Se solicitan: RMN de mama que informa nódulo de 100x90x70 mm que realiza tras la administración del contraste en H10 a H1. Estudios de extensión: centellograma óseo gamma cámara corporal total y TAC de tórax, abdomen y pelvis: negativas para secundarismo. Fracción de eyección ventricular 70% y estudio histológico de nódulo de la mama y adenopatía axilar. Se efectúa biopsia core de mama que informa carcinoma ductal infiltrante GH3, con CDIS asociado. Receptores hormonales negativos. HER2 positivo. Ki67: 25%. Biopsia core de la adenopatía axilar: positiva para células neoplásicas (Figura 1).

La paciente inicia tratamiento en febrero de 2012 con esquema de trastuzumab dosis de carga 8 mg/kg y luego 6 mg/kg cada 3 semanas, junto con paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal por 12 semanas, seguido de 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>. El esquema de quimioterapia fue administrado en forma concomitante con el trastuzumab, que la pacien-

te continúa hasta el 7 de febrero de 2013 para completar un año (18 ciclos de tratamiento).

En marzo de 2012, luego de 4 semanas de paclitaxel y 2 ciclos de trastuzumab, al examen clínico se encuentra una respuesta parcial: nódulo de 4 cm y adenopatía móvil axilar de 1 cm (Figura 2).

En agosto 2012, sin nódulo palpable y axila negativa finaliza la quimioterapia neoadyuvante, sin toxicidad aguda y con intensidad de dosis del 100%.

Se realizan estudios de evaluación postratamiento. Mamografía: mama izquierda cuadrantes superiores, microcalcificaciones irregulares heterogéneas que no impresionan haberse modificado significativamente con relación al estu-



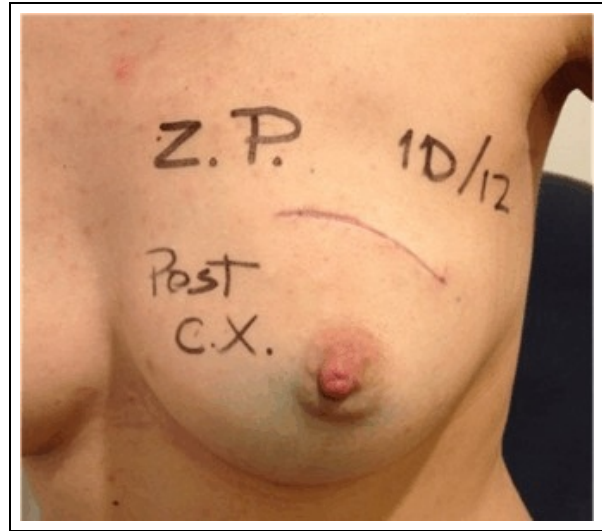
Figura 1. Inicio del tratamiento neoadyuvante.



**Figura 2.** Marzo 2012 (luego de un ciclo).

dio de 2011. Se coloca clip. BI-RADS 6. Ecografía mamaria: mama izquierda, área heterogénea de bordes imprecisos que se ubica entre hora 12 y hora 1. RMN en mama izquierda H12 zona de desestructuración tisular que ocupa aproximadamente 18 mm de diámetro con algunas imágenes puntiformes hipointensas con relación a la presencia de microcalcificaciones. No realza luego de la administración del contraste.

Se efectúa marcación con carbón de las microcalcificaciones RA H11-12 a 5,5 cm del pezón y del nódulo H12 a 5,5 cm del pezón. El 13 de setiembre de 2011 se programa cuadrantectomía mama izquierda con ampliación de cuatro márgenes y biopsia de ganglio centinela, y linfadenectomía axilar. Informe de anatomía patológica: cuadrantectomía. Extensa fibrosis, edema, infiltrados linfocitarios correspondiente a lecho tumoral. Carbón. Sin tumor residual. Ampliaciones: negativas. Ganglio centinela: 3 ganglios centinela negativos; uno de ellos con respuesta al tratamiento neoadyuvante. Linfadenectomía axilar: 7 ganglios negativos. Total: 0/10. Respuesta completa patológica (Figura 3).



**Figura 3.** Resultado cosmético poscirugía.

La paciente recibió radioterapia con planificación tridimensional conformada en volumen mamario (Figura 4).

La paciente continúa en sobrevida libre de enfermedad, sin toxicidad alejada y con excelente resultado cosmético (Figura 5).

## REVISIÓN Y DISCUSIÓN

El tratamiento de quimioterapia implementado previo al tratamiento quirúrgico se denomina tratamiento neoadyuvante. Es actualmente un componente fundamental y terapia de elección del enfoque multidisciplinario del CMLA.

El CMLA comprende a los estadios III:

- T3 N0, N1 o N2; T0, T1 o T2 N2.
- T4 N0-2.
- Cualquier T N3.

El tratamiento neoadyuvante se asocia a múltiples ventajas tales como el inicio rápido del tratamiento sistémico, permite el testeado in vivo de la sensibilidad del tumor a las drogas, aumentando la actividad de los agentes citotóxicos con la vascularización tumoral intacta, incrementa el control local, posibilita la opción de ci-



**Figura 4.** Evaluación a la semana de finalizada la radioterapia.



**Figura 5.** Evolución de la paciente.

rugías menos extensas, incrementando la tasa de cirugías conservadoras y prevendría el crecimiento de metástasis subclínicas. La obtención de respuesta completa patológica (pCR) es un marcador subrogante de pronóstico de evolución a largo plazo, expresada como sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (OS). Además, el tipo de respuesta terapéutica obtenida puede guiar el tratamiento posterior. Los protocolos de tratamiento neoadyuvante son excelentes para la monitorización biológica de la quimiosensibilidad in vivo, y el estudio de los perfiles moleculares, mediante biopsias seriadas pretratamiento y postratamiento.

Algunas desventajas asociadas son el retraso del tratamiento quirúrgico y la potencial progresión de la enfermedad local/regional, la pérdida de la información axilar para la completa estadiación patológica, una mayor carga tumoral a tratar y ausencia de beneficio en la OS, en comparación con el tratamiento adyuvante.

Aunque el tratamiento neoadyuvante se ha transformado en un estándar de cuidado del CMLA, existen algunas consideraciones esen-

ciales a la hora de plantear la estrategia terapéutica. La implicancia de este concepto es primordial, dado que las pacientes candidatas al tratamiento neoadyuvante son pacientes potencialmente quirúrgicas y se debe asegurar que no exista un detrimento en la SLE y la OS al elegir el tratamiento. Un metaanálisis de nueve estudios *randomizados*,<sup>1</sup> que comparó quimioterapia neoadyuvante *versus* quimioterapia adyuvante, la OS y la SLE no se modificaron.

Varios estudios publicados han demostrado que la quimioterapia neoadyuvante aumenta el porcentaje de conversión de mastectomía a cirugía conservadora y las proporciones varían de acuerdo a los esquemas de quimioterapia utilizados.<sup>2-4</sup>

La quimioterapia neoadyuvante es recomendable para todas las pacientes que son candidatas a quimioterapia adyuvante.<sup>5</sup> Si la indicación de tratamiento sistémico es incierta, es preferible realizar cirugía de inicio. El tratamiento neoadyuvante puede y debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario. Todas las pacientes antes de iniciar el tratamiento deben

tener información en la biopsia del estatus de receptores hormonales (RE y RP), sobreexpresión y/o amplificación de HER2 y Ki67.

El estudio NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol) B27,<sup>6</sup> fue diseñado para determinar el efecto de la adición de docetaxel luego de 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) en las respuestas clínica y patológica, y en la SLE y OS en pacientes con enfermedad operable localmente avanzada.

El punto sobresaliente del estudio NSABP-B27 es que demostró una disminución del riesgo de recurrencia del 55% en las pacientes que alcanzaron pCR, asociando al pCR como un factor subrogante de SLE. Además, se realizó un análisis retrospectivo de la base de datos del M.D. Anderson Cancer Center, incluyendo 2.302 pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante entre 1980 y 2004. Se comparó la OS, la SLE y la sobrevida de recurrencia local, para pacientes sin enfermedad residual invasiva (pCR) o carcinoma in situ (pCR DCIS) con las pacientes que presentaron enfermedad residual, siendo todas las variables estadísticamente significativas.<sup>7</sup> Los factores de predicción de respuesta patológica completa fueron el tamaño tumoral pequeño, el grado histológico alto, el tipo histológico ductal, los receptores hormonales negativos, la sobreexpresión de HER2 y el Ki67 elevado.<sup>8</sup>

Von Minckwitz y colaboradores analizaron la correlación estadísticamente significativa de la sobreexpresión de HER2 y la ausencia de los receptores hormonales con la respuesta completa patológica, en pacientes sin tratamiento con trastuzumab.<sup>9</sup>

El perfil molecular y su correlato con la expresión fenotípica o perfil inmunohistoquímico del tumor (receptores hormonales, HER2 y Ki67) son marcadores de predicción de respuesta por subtipos moleculares.<sup>10,11</sup>

El estudio NSABP B27,<sup>6</sup> fue el primero en demostrar que el agregado de docetaxel luego

de 4 ciclos de AC aumentaba la TR y la pCR; es decir, ambas drogas, antraciclinas y taxanos, son pilares fundamentales del tratamiento neoadyuvante y deben administrarse antes de la cirugía. Ambos fármacos pueden utilizarse en forma secuencial o simultánea.

Los esquemas prolongados de 8 ciclos con taxanos son los que obtienen mayores tasas de pRC (15-30%), un incremento modesto en la tasa de cirugía conservadora y toxicidad hematológica y no hematológica aceptable. El estudio GEPARUO del grupo alemán,<sup>14</sup> compara la administración simultánea de antraciclinas y taxanos en 8 semanas *versus* un esquema secuencial de 24 semanas, demostrando superioridad en la rama prolongada en tasa de respuestas completas patológicas.

Específicamente, en la enfermedad HER2 positivo, Buzdar y colaboradores reportaron un aumento significativo en la pCR de los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con paclitaxel y doxorubicina.<sup>12,13</sup> El estudio fue cerrado prematuramente por las importantes diferencias encontradas en la pCR entre ambos brazos. Luego se incorporaron 22 pacientes adicionales a la rama de trastuzumab. Las tasas de respuestas fueron evaluadas por un comité independiente, alcanzando el 66% en el brazo de trastuzumab *versus* 25% en la rama control. El estatus de los RH no influyó en la pCR. Es de destacar que a pesar de que las pacientes recibieron tratamiento concomitante de antraciclinas con trastuzumab, no se registraron episodios de insuficiencia cardíaca sintomática.

El estudio NOAH (MO16432),<sup>15</sup> fue un ensayo multicéntrico, aleatorio, diseñado para evaluar la eficacia clínica de la administración simultánea de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de trastuzumab en tratamiento adyuvante, hasta una duración total de un año de tratamiento, en pacientes con CMLA o inflamatorio HER2 positivo. Se incluyeron 334 pacientes con un diagnóstico reciente de CMLA

(T3N1/T4) o cualquier T con N2/N3, o T con compromiso supraclavicular ipsilateral o cáncer de mama precoz inflamatorio. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) debía ser mayor del 55%.

El 27% de las pacientes presentaron tumores inflamatorios y el 42%, tumores T4 no inflamatorios. El 64% tenía ambos RH negativos.

En el estudio NOAH (MO16432), se administró trastuzumab (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante de la siguiente manera: doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup>, administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos, CMF el primer y octavo día de cada 4 semanas durante 3 ciclos, cirugía y ciclos adicionales de trastuzumab en tratamiento adyuvante (hasta completar un año de tratamiento).

Las pacientes para HER2 positivo fueron seleccionadas aleatoriamente a recibir trastuzumab cada 21 días durante la quimioterapia y hasta completar un año de tratamiento, o al grupo de control. En forma paralela, se incluyó una cohorte negativa para HER2 con el objeto de analizar su evolución.

La adición de trastuzumab al esquema de quimioterapia neoadyuvante se asoció a un mayor porcentaje de respuesta patológica completa (43% frente a 22%) y el efecto fue aún mayor en las pacientes con enfermedad inflamatoria (55% vs. 19%). El 91% de las pacientes positivas para HER2 completaron la quimioterapia; 7% suspendió trastuzumab antes del año.

Luego de un seguimiento de 3,8 años, la SLE fue mayor en el grupo con trastuzumab (HR=0,59; 95% IC: 0,38-0,90; p=0,013), lo cual corresponde a un 41% de reducción en el riesgo de recurrencia, progresión o muerte, con el uso de trastuzumab. Se estimó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de trastuzumab en términos de porcentaje

de SLE a los 3 años (65% en comparación con 52%). Los beneficios se mantuvieron en todos los subgrupos analizados. La sobrevida global mostró un HR=0,62 con una tendencia a favor del agregado de trastuzumab. Los episodios adversos fueron similares en los tres grupos. No se registró mayor toxicidad cardíaca de grado 3-4 en el grupo de trastuzumab. Aunque se registraron disminuciones en la fracción de eyección ventricular, éstas fueron mayormente grado 1.

En conclusión, la combinación de trastuzumab neoadyuvante con un régimen con antraciclinas y taxanos muestra una mejoría en el porcentaje de respuesta patológica completa y extiende significativamente la SLE en pacientes HER2 positivo. El 65% de las mujeres con CMLA HER2 positivo con trastuzumab y quimioterapia estuvieron libres de enfermedad a los 3,8 años de haber iniciado el tratamiento, comparado con 52% en la rama control; reducción del riesgo del 41% (HR=0,59; p=0,006) en pacientes positivas para HER2 con el uso de trastuzumab más quimioterapia, consistente con los resultados de los estudios pivotantes de tratamiento adyuvante con trastuzumab.

Pese al uso concurrente de doxorubicina y trastuzumab, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue menor a 2%.

El estudio GeparQuattro,<sup>16</sup> fue un estudio aleatorio fase III que incluyó a 1.510 pacientes (453 de las cuales, portadoras de tumores de mama HER2 positivo) llevado a cabo por los grupos de estudio AGO y GBG. Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo recibieron cuatro ciclos de epirubicina y ciclofosfamida más trastuzumab.

A continuación, fueron seleccionadas para ser tratadas con uno de los siguientes tratamientos: 4 ciclos de docetaxel más trastuzumab; docetaxel y capecitabina junto a trastuzumab de forma concomitante; o docetaxel y trastuzumab seguido de capecitabina y trastuzumab. Las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo recibieron el mismo régimen de quimioterapia pe-

ro sin añadir trastuzumab al tratamiento.

El objetivo principal del estudio era valorar la eficacia de los diferentes regímenes de quimioterapia. Expresada como pCR, reportándose un valor de 45% con el agregado de trastuzumab en los tumores HER2 positivo. No se observaron eventos adversos cardíacos.

El estudio TECHNO,<sup>17</sup> reclutó 217 pacientes con tumores mamarios HER2 positivo >2 cm, o enfermedad inflamatoria. La edad media de la población fue 48,5 años. El 66,2% de las pacientes presentaban cT2 y el 59,7% N1. El 1,9% tuvieron diagnóstico de enfermedad inflamatoria. Las pacientes recibieron 4 ciclos de epidoxorubicina 90 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, seguidos de 4 ciclos de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas con trastuzumab 6 mg/kg cada 3 semanas, luego de una dosis de carga de 8 mg/kg, previos a la cirugía. La terapia con trastuzumab se continuó hasta completar 12 meses de tratamiento. El seguimiento mediano fue de 41 meses. El 39% de las 217 pacientes enroladas alcanzaron una pCR. La cirugía conservadora de la mama fue posible en el 64% de las pacientes. La SLE a 3 años fue del 88% en las pacientes que alcanzaron pCR, comparado con 73% en pacientes sin pCR ( $p < 0,01$ ) y la OS 96% vs. 86% ( $p < 0,025$ ). La pCR fue el único factor de pronóstico significativo para SLE y OS en el análisis multivariado. Se reportó toxicidad cardíaca en 8 pacientes (3,7%), de las cuales 6 casos presentaron disminución asintomática de la FEVI y 2 casos falla cardíaca sintomática (<1%). Es decir, la combinación de trastuzumab y quimioterapia neoadyuvante resultó en una alta tasa de pCR en pacientes con enfermedad HER2 positivo. Las pacientes con pCR tuvieron una disminución del riesgo de recaída y muerte.

Gunter von Minckwitz presentó en San Antonio 2008 el impacto del tratamiento y características de las respuestas en diferentes subtipos de cáncer de mama: en base a un metaanálisis de los estudios alemanes de tratamiento neo-

adyuvante con 6.625 pacientes tratadas entre 1998 y 2006, con quimioterapia neoadyuvante en ocho estudios clínicos y los factores que determinaron la pRC, objetivo primario de todos los *trials* analizados.<sup>18</sup>

El grupo alemán postuló en el metaanálisis que los tumores con RH positivo se benefician con tratamientos más prolongados, los HER2 negativos de dosis mayores de antraciclinas, los triple negativo de esquemas a dosis densas con antraciclinas y taxanos, los HER2 positivo de la adición de trastuzumab y todos los subtipos del agregado de capecitabina. La asociación de trastuzumab a quimioterapia neoadyuvante en pacientes HER2 positivo incrementa la tasa de pCR y la SLE. Es seguro añadir trastuzumab a un esquema limitado de antraciclinas, no mayor a 4 ciclos.

Los estudios del M. D. Anderson, NOAH, GeparQuattro, TECHNO y el metaanálisis del AGO, confirman el uso de trastuzumab como componente esencial del tratamiento neoadyuvante de la enfermedad HER2 positivo.

## CONCLUSIONES

El tratamiento sistémico neoadyuvante es un modelo perfecto para conjugar investigación y asistencia, porque permite evaluar clínica y patológicamente la respuesta al tratamiento. Es óptimo para todas las pacientes que son candidatas a quimioterapia adyuvante y debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario; por eso, todas las pacientes deben tener una biopsia con material suficiente para determinación de RE, RP, HER2 y Ki67. En pacientes con axila clínicamente negativa puede considerarse la investigación del ganglio centinela y este procedimiento puede hacerse antes o después de la quimioterapia neoadyuvante.

En la mayoría de los estudios la pCR varía entre el 5% y el 40%. La pCR se asocia a excelente pronóstico (80% OS a 10 años), independientemente del esquema con el que se obtuvo



y del subtipo molecular (no aplica para tumores luminal A). La probabilidad de pCR es mayor en tumores HER2 positivo y TNBC (40-50%) que en tumores luminal (5-10%) y en el subtipo luminal A no se correlaciona con SLE y OS. Los esquemas que incorporan taxanos a antraciclinas obtienen tasas de pCR mayores que sólo con antraciclinas, y los esquemas más prolongados de 6-8 ciclos (18-24 semanas) obtienen tasas de pCR mayores que esquemas de 3-4 ciclos (9-12 semanas).

La asociación de trastuzumab a quimioterapia neoadyuvante en pacientes HER2 positivo incrementa la tasa de pCR y la SLE. La adición temprana de trastuzumab mejora la tasa de respuesta. Su integración dobla las tasas de RCp (40-60%). Es seguro añadir trastuzumab a un esquema limitado de antraciclinas, no mayor a 4 ciclos. Los estudios del M.D. Anderson, NOAH, GeparQuattro, TECHNO y el metaanálisis del AGO, confirman el uso de trastuzumab como componente esencial del tratamiento neoadyuvante de la enfermedad HER2 positivo.

## REFERENCIAS

- Mauri D, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-194.
- Fisher B, 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; 1(7): 2483-93.
- Mouret-Reynier MA, et al. Neoadjuvant FEC 100 for operable breast cancer: eight-year experience at Centre Jean Perrin. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(4): 303-7.
- Gianni L, et al. ECTO Trial, Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005; 513.
- Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes, dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22 (8): 1736-1747.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, 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: 4165-4174.
- Mazouni, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2650-55.
- Valero V, Buzdar AU, McNeese M, et al. Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(suppl 2): S63-S68.
- Von Minckwitz G, et al. *Cancer Res* 2009; 69(Suppl 2): Abstract 79.
- Rouzier R, Perou CM, et al. *Clin Cancer Res* 2005;11: 5678-5685. Published online August 22, 2005.
- Carey LA, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(15): 1137-42.
- Buzdar AU, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-85.
- Buzdar AU, 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.
- Kaufman M, et al. Long-term results from the neoadjuvant GeparDuo trial: A randomized, multicenter, open phase III study comparing a dose-intensified 8-week schedule of doxorubicin hydrochloride and docetaxel (ADoc) with a sequential 24-week schedule of doxorubicin hydrochloride/cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-Doc) regimen as preoperative therapy (NACT) in patients (pts) with operable breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s (suppl; abstr 537).
- Gianni L. 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.
- 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.
- 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.

18. Von Minckwitz G, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer subtypes: Pooled multilayer analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125(1):145-56.
19. Symmans WF, et al. Measurement of residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-4422.

## DEBATE

**Dr. Poet:** Muy interesante el trabajo. Quería hacerle unas preguntas. ¿Por qué no usaron taxanos?, y ¿qué opinión tienen con respecto a esto en este tipo de pacientes?

**Dra. Cáceres:** Sí usamos taxanos. La diferencia fue que la paciente hizo paclitaxel semanal, porque en realidad está demostrado ya desde el año 2006 en el estudio de Sheppard, que el paclitaxel semanal es mejor que el taxano cada 3 semanas. Entonces prácticamente en tratamiento neoadyuvante y adyuvante estamos usando paclitaxel semanal. Lo que hicimos fue al revés, empezamos con el paclitaxel semanal y después con el AC, porque en realidad, ese fue el esquema original de Boudard del M.D. Anderson. Es un tema de gusto personal, digamos, no hay una razón, se podría haber hecho AC primero y paclitaxel semanal después.

**Dr. Elizalde:** Usted es una devota del paclitaxel semanal.

**Dra. Cáceres:** Es verdad.

**Dr. Martín:** Le quiero preguntar por qué le hicieron linfadenectomía si tenía tres centinela negativos.

**Dra. Cáceres:** El Dr. Coló fue quien la operó.

**Dr. Coló:** Esta paciente fue operada en el año 2012 cuando todavía no teníamos elementos suficientes para basarnos en solamente el ganglio centinela. En aquel momento, y todavía lo seguimos haciendo, hacíamos la biopsia de ganglio centinela en aquellas pacientes que tenían punción positiva y durante el tratamiento se hicieron negativos los ganglios clínica y eco-

gráficamente. Hacemos el ganglio centinela para ver la cantidad de falsos negativos que tenemos en pacientes que hacen quimioterapia y luego le completamos el vaciamiento axilar; es por eso.

**Dr. Elizalde:** Es un tema de suma actualidad. Recién comentábamos que los HER2 positivo finalmente, si bien tienen un pronóstico más ominoso, tienen un tratamiento que realmente les da un pronóstico diferente; es decir, como una cosa que va evolucionar mal y de pronto cuando tenemos un blanco terapéutico cambia su evolución, respuesta patológica completa; no sé si se verá después en la sobrevivida. Hoy esto está en discusión, fue el tema de ASCO de este año, pero si es así, es fantástico.

**Dr. Allemand:** No es una pregunta, tal vez un comentario. Doctora, en la presentación habló de carcinoma localmente avanzado. Esto lo hemos charlado muchas veces en otros ambientes y acá también, ya que hay que discriminar el cáncer de mama localmente avanzado del tumor grande que tal vez no cumple las condiciones para la cirugía conservadora inicial. Hoy a la mañana en una evaluación que hicimos de los becarios del Instituto Nacional de Cáncer en el Fleming, se presentó un caso parecido. En realidad estos no son carcinomas localmente avanzados, son tumores grandes, que es distinto a los carcinomas localmente avanzados que tienen otros componentes, en nuestra experiencia. Estas pacientes se comportan distinto a las pacientes con carcinomas localmente avanzados y se presentan de manera distinta por el compromiso que tienen local o regional.

**Dra. Cáceres:** En realidad creo que uno puede dividirlos. En este concepto el tratamiento neoadyuvante es para las pacientes que se beneficiarían igual con el tratamiento adyuvante, porque esta paciente podría haber tenido la misma sobrevivida con tratamiento neoadyuvante que con tratamiento adyuvante. Lo que se mejoró fue la posibilidad de tener el resultado cosmético de una cirugía conservadora. Igual creo que estamos lejos de lo que plantean los ale-

manes, que ponen en tratamiento neoadyuvante a las pacientes que tienen tumores menores de 1 cm. En cuanto a nuestra población, en el hospital el 50%, igual que la de ustedes, debe ser estadio III de inicio. Obviamente, tenemos pacientes que tienen enfermedad mucho mayor que la de esta paciente, porque tenía un tumor de 11 cm y tenía una axila positiva clínicamente y también la biopsia positiva.

**Dr. Allemand:** Respecto a lo que decía el Dr. Coló del centinela y la linfadenectomía, lo que es interesante es que se pueda tener documentado el ganglio clínica o ecográficamente y hasta histológicamente, como es este caso, pero en realidad no saber cuáles son los ganglios que responden al tratamiento de quimioterapia. Para hablar de respuesta patológica completa hubo que hablar de la respuesta en la mama y de la respuesta en la axila, para la definición actual. En este caso cuando se marca con carbón el ganglio se puede ver si realmente el ganglio estaba comprometido previamente; es decir, si se hace la biopsia y se marca con carbono, se puede ver si ese ganglio que estaba marcado con carbono respondió realmente al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante. Así que esto es muy importante, porque ahí sí es lo que se discutió de que no solamente el impacto del tratamiento sistémico es en la mama, sino también en la axila. Ahí lo están documentando.

**Dr. Coló:** El mayor problema que vemos en estas pacientes fue lo que usted comentó. Nosotros nunca vamos a saber qué número de ganglios comprometidos tenían estas pacientes. Hoy en día si tienen más de 3 o 4 ganglios comprometidos o con compromiso de la cápsula o de la grasa periganglionar, tienen radioterapia de la axila; ese 11% de pacientes que hicieron

negativa la axila, nunca vamos a saber si van a hacer radioterapia o no, y nos vamos a quedar con esa duda. Tal vez esta paciente podría hacer radioterapia, no lo sabemos.

**Dr. Ábalo:** Muy lindo tu trabajo. Llegué un poco tarde, así que a lo mejor lo escuché mal, pero me pareció escuchar 90% de sobrevida en pacientes con remisión completa patológica total a 10 años, ¿es así?

**Dra. Cáceres:** Es así, independientemente del subtipo. Esto no se aplicaría para los luminal A y aparentemente por lo que se presentó en ASCO este año, para los triple negativo que tienen la mutación del BRCA que serían muy sensibles, responderían muy bien pero no sería una predicción de sobrevida, para el resto sí, para la respuesta completa patológica, como dijo el Dr. Allemand, en mama y en ganglio.

**Dr. Elizalde:** Ustedes saben que se está transmitiendo todo vía Internet a la gente del interior.

**Dr. Cassab:** La Dra. Magalí Pereyra de Entre Ríos pregunta: ¿cómo marcan el tamaño tumoral original para realizar la cuadrantectomía cuando hay remisión completa?

**Dr. Coló:** Inicialmente estos tumores grandes los marcábamos con un clip en el medio del tumor; hay veces que el clip quedaba colocado en el centro y otras se desplazaba. Lo que estamos haciendo ahora es esperar que el tumor se achique y cuando llega a su mínima expresión, que aún es palpable, ahí le colocamos el clip, de manera tal que sabemos dónde estaba el tumor. Le hacemos la cuadrantectomía y hacemos la biopsia de los cuatro márgenes, si los márgenes son negativos, no hacemos nada más. Si el margen es positivo en estudio diferido va a una mastectomía.