

# Cáncer de mama localmente avanzado.

## Neoadyuvancia: indicaciones y seguimiento.

Dra. Iliana Carla Maiarota\*

### RESUMEN

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) se manifiesta con grandes tumores (T3-4) y/o gran carga adenopática (N 1-2-3), sin metástasis a distancia e incluye estadios clínicos: II b, III a, III b y III c.

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es el tratamiento inicial para gran parte de las pacientes con CMLA y está indicada en pacientes con cáncer de mama operable e inoperable. Este tratamiento presenta algunas ventajas como la reducción del tamaño del tumor primario (downstaging) y de ganglios positivos, permitiendo así más cirugías conservadoras, y la medición directa de la sensibilidad de las células tumorales.

Un rol similar cumple la terapia endocrina neoadyuvante en tumores con receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) positivos, al demostrar beneficios en reducción del volumen tumoral.

Los anticuerpos monoclonales anti Her2 asociados a la QTNA aumentan la efectividad de esta última.

La respuesta del CMLA a la neoadyuvancia se evalúa con la clínica y el estudio histológico de la pieza quirúrgica, con esta última, se monitorea enfermedad residual a través de la respuesta patológica completa (RCp) que es un importante factor pronóstico de la sobrevida libre de enfermedad (SLE) como de la sobrevida global (SG).

\*Hospital Provincial E. Wilde. Jefa de sala. Servicio de Ginecología.  
Sanatorio Trinidad Quilmes. Ginecóloga.

Correo electrónico: docmaiarota@hotmail.com

El carcinoma mamario inflamatorio (CMI) posee distintas características clínicas, epidemiológicas y biológicas donde el tratamiento de inicio es la QTNA.

## I. INTRODUCCION

El cáncer de mama es un problema de salud mundial, tanto en países desarrollados como en desarrollo. Se estima que se producen 1.200.000 casos nuevos por año, implicando entre 400.000 y 500.000 muertes;<sup>1,2</sup> lo que se traduce en que una de cada ocho mujeres que alcancen los 85 años de edad padecerán esta enfermedad<sup>9</sup>.

Si bien las tasas que hacen referencia a esta patología son variables en función del área demográfica, en Argentina la tasa promedio de mortalidad es de 21,8 por 100.000, o sea 5.400 muertes por año<sup>1</sup>, posicionando al país entre los de mayor tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de mama.

Los datos epidemiológicos muestran que la incidencia asciende a partir de los 40 años, alcanzando su pico máximo en el grupo de mujeres mayores de 80 años; haciendo que el 52% de las defunciones por cáncer de mama se produzca en las mujeres de entre 50 y 74 años, o sea en mujeres postmenopáusicas. En referencia a esto, el Ministerio de Salud de la Nación, afirma que el riesgo para cáncer de mama es especialmente alto en mujeres mayores de 60 años.<sup>1</sup>

Esta enfermedad es difícilmente prevenible, aunque se han identificado algunos factores de riesgo como la historia personal y familiar, el sexo femenino, el sobrepeso, la ingesta de alcohol, el sedentarismo, las radiaciones ionizantes, pero principalmente la larga exposición a estrógenos endógenos o exógenos.

Los llamados CMLA son tumores primarios, mayores de 5 cm; T3 según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), tumores de cualquier tamaño con afectación de piel o pared torácica (T4), tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o conglomerados (N2) y tumores con afectación de los ganglios linfáticos infraclaviculares y supraclaviculares homolaterales (N3), sin metástasis a distancia (M 0). Clínicamente presentan una significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no, e infiltración o no de los ganglios linfáticos regionales. Se incluyen los estadios clínicos II b, III a, III b y III c.<sup>6</sup>

Se conoce también que el CMLA es más frecuente en países subdesarrollados y en zonas periféricas, alejadas de las grandes urbes ya sea por la dificultad para acceder al sistema sanitario como por el desconocimiento de esta patología; esto trae aparejada la demora en el diagnóstico. Otras veces también se retrasa el diagnóstico ya que la paciente consulta en estadios avanzados por temor a enfrentar la enfermedad, causa comúnmente vista a pesar de contar con los medios para su diagnóstico.

La creencia de que la diseminación del cáncer de mama era por vía locorregional generó tratamientos quirúrgicos cada vez más agresivos y mutilantes. A mediados del siglo XIX un porcentaje significativo de cáncer de mama era avanzado localmente. Un estudio de Halsted publicado en 1894, popularizó la mastectomía radical que redujo las tasas de recidiva local<sup>22</sup>. Medio siglo después Haagensen y Stout, destacados mastólogos americanos, identificaron a las pacientes que se consideraban inoperables, dejando las bases de lo que se denominó “Criterios de Inoperabilidad”, que deben incluir dos o más de los siguientes: edema extenso de la piel (más de 1/3 de la superficie de la mama), nódulos satélites, carcinoma inflamatorio, tumor paraesternal, metástasis en ganglios supraclaviculares, edema del brazo, metástasis a distancia.<sup>6</sup>

A lo largo del tiempo se evidenció que la mastectomía radical no era un tratamiento, por sí solo, adecuado, por la baja supervivencia. Esto sumado a otras experiencias, sugirió que el CMLA podía ser una enfermedad sistémica con micrometástasis.<sup>32</sup>

Comenzó luego a utilizarse la radioterapia previa a la cirugía al principio con dosis altísimas, pero se comprobó que aumentaba la morbilidad post operatoria. Los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico único o con el agregado de radioterapia resultaron muy malos en estos tumores. Los pacientes que fueron tratados con radioterapia primaria también tenían un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad y muerte, así como de complicaciones, entre ellas: fibrosis de la pared torácica, plexopatía braquial, linfedema, ulceración y necrosis cutánea.<sup>6</sup>

Los primeros informes sobre el uso de quimioterapia de inducción, se publicaron en la década del 70, a través de investigadores de la Escuela de Milán, que realizaron los primeros ensayos clínicos sobre terapia neoadyuvante en cáncer de mama, en particular en el CMLA operable. Solo años después y modificando el tratamiento, se logró un importante avance. Desde entonces, el uso de quimioterapia sistémica se ha convertido en estándar y ha mejorado sustancialmente el pronóstico del CMLA.<sup>75</sup>

Los protocolos de quimioterapia revolucionaron el tratamiento del CMLA. En sus inicios se temían los efectos potencialmente negativos de la quimioterapia preoperatoria. Estudios publicados en las décadas del 80 y 90 resolvieron estos temores.<sup>6</sup>

Transcurrido un largo tiempo el tratamiento de los CMLA pasó de ser unimodal basado en cirugías radicales mutilantes o de recibir dosis altísimas de radioterapia en tumores inoperables a estrategias combinadas con cirugía, radioterapia, quimioterapia adyuvante, QTNA, hormonoterapia y anticuerpos monoclonales, que se denomina actualmente tratamiento multimodal.<sup>10</sup>

La QTNA se transformó en el tratamiento inicial para pacientes con tumores localmente avanzados, permitiendo la evaluación de la sensibilidad in vivo a los agentes antineoplásicos y la planificación de estrategias quirúrgicas con resultados cosméticos favorables.<sup>25</sup> El tratamiento quimioterápico neoadyuvante permite que los tumores no resecables de inicio, pudieran ser operados como estadio I y II es decir, reducir el tamaño tumoral (el denominado downstaging)<sup>10</sup>, y por lo tanto, lograr cirugías conservadoras en tumores que antes resultaban inoperables<sup>28</sup>, obtener respuesta histológica completa, permitir conocer la quimiosensibilidad del tumor y de producir subestadificaciones patológicas del T y del N.

El agregado de la QTNA, constituyó un avance muy importante en el manejo de estos tumores avanzados, sin embargo, existe evidencia de que, si un tumor estadio III puede ser operado inicialmente, el agregado de tratamiento previo no aporta beneficios en términos de SG, a excepción de que se obtenga respuesta patológica completa (RCp) o enfermedad residual mínima.<sup>23,24</sup>

El CMLA sigue siendo un desafío clínico, ya que la mayoría de los pacientes con este diagnóstico desarrollan metástasis a distancia a pesar de la terapia adecuada.<sup>26</sup>

Numerosos estudios compararon la quimioterapia preoperatoria con la postoperatoria en mujeres con CMLA.<sup>17</sup>

El pronóstico de los CMLA es también heterogéneo y dependiente del tamaño tumoral, del grado de compromiso de los ganglios y de la presencia o ausencia de carcinoma inflamatorio.<sup>6</sup>

Éste trabajo monográfico comienza con una revisión de los conceptos iniciales que hacen al marco teórico general; en él se desarrollan los aspectos epidemiológicos del cáncer de mama, la definición del CMLA, su diagnóstico y luego, de acuerdo a lo propuesto se desarrollará el tratamiento neoadyuvante endocrino, anti HER2 y con qui-

mioterapia con sus indicaciones y seguimiento. Este último basado en la valoración clínica y patológica de la respuesta a la QTNA, de acuerdo a las últimas actualizaciones. También se tratará el carcinoma mamario inflamatorio en un apartado.

Como punto final se expone una conclusión que pretende presentarse como un texto integrador de los conceptos volcados durante el desarrollo.

## II. DESARROLLO

### 2.1. Definición

El CMLA incluye a un grupo muy heterogéneo de tumores, tanto aquellos de lento crecimiento y evolución prolongada, como otros biológicamente muy agresivos, como es el caso del carcinoma inflamatorio, de progresión rápida. Todos ellos con una variedad de pronóstico muy diferente.<sup>26</sup>

Se define como CMLA a tumores primarios, mayores de 5 cm, T3 según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC); tumores de cualquier tamaño con afectación de piel o pared torácica (T4), tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o conglomerados (N2) y tumores con afectación de los ganglios linfáticos infraclaviculares y supraclaviculares homolaterales (N3), sin metástasis a distancia. Clínicamente presentan una significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no, e infiltración o no de los ganglios linfáticos regionales.<sup>6</sup>

Los CMLA al momento del diagnóstico se presentan:

- En una etapa avanzada de la enfermedad locorregional.
- Sin metástasis a distancia demostrable.
- Incluye estadios clínicos: II b, III a, III b y III c. (Tabla N° 1)

Se trata de un grupo muy heterogéneo, con diferente evolución de acuerdo con las características y subtipo tumoral, por lo que no tienen un tratamiento estándar, ni una evolución definida.<sup>10</sup>

El cáncer de mama inflamatorio se desarrollará por separado ya que posee distintas características clínicas, epidemiológicas y biológicas.

Tabla 1. Estadificación TNM, 8 va. edición 2018. American Joint Committee on Cancer (AJCC).<sup>65</sup>

Estadio	Tumor primario (T)	Ganglios linfáticos regionales (N)	Metástasis a distancia (M)
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0

T0 Sin evidencia de enfermedad.  
 T1 Tumor menor de 2 cm de diámetro.  
 T2 Tumor de 2 a 5 cm de diámetro.  
 T3 Tumor mayor de 5 cm de diámetro.  
 T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel.  
 T4a Extensión a la pared torácica. No incluye los músculos pectorales.  
 T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel o ganglios satélites en la piel limitados a la misma mama.  
 T4c T4a y T4b juntos.  
 T4d Carcinoma Inflamatorio.  
 N0 Sin metástasis a ganglios regionales.  
 N1 Metástasis en ganglios axilares homolaterales móviles.  
 N2 Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos (N2a) o metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente evidentes\*, sin metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes\* (N2b).  
 N3 Metástasis en ganglios subclaviculares homolaterales (N3a), metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna y axila, ambos homolaterales y clínicamente evidentes\* (N3b), metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales (N3c).  
 M0 Sin metástasis a distancia.  
 \* Clínicamente evidente implica ganglios detectados por el examen clínico o por estudios de imágenes (excluyendo la linfografía radioisotópica).

## 2.2. Epidemiología

La mama es el sitio de presentación más frecuente de cáncer en casi todo el mundo (Gráfico N° 1). La incidencia de cáncer de mama, varía ampliamente desde 27/100000 (Asia Central, Oriental y África), hasta 85-94/100000 (Australia, América del Norte y Europa Occidental). Mientras que, en la mayoría de los países, su incidencia ha ido aumentando durante más de 40 años, en algunos otros países (EE.UU., Canadá, Australia; Francia) ha ido disminuyendo desde 2000- 2005. También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en casi todos los países, con excepción de los más desarrollados económicamente, en los que actualmente ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón.<sup>4</sup> (Gráfico N° 2)

Se esperan a nivel mundial 1.384.000 nuevos casos de cáncer mama/año.<sup>5</sup>

Gráfico Nº 1. Principales tipos de cáncer por país, tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (mundo) en 2018, mujeres, edades 0-74. Fuente: International Agency for Research on Cancer - World Health Organization - The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2019.<sup>3</sup>

Top cancer per country, estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, females, ages 0-74

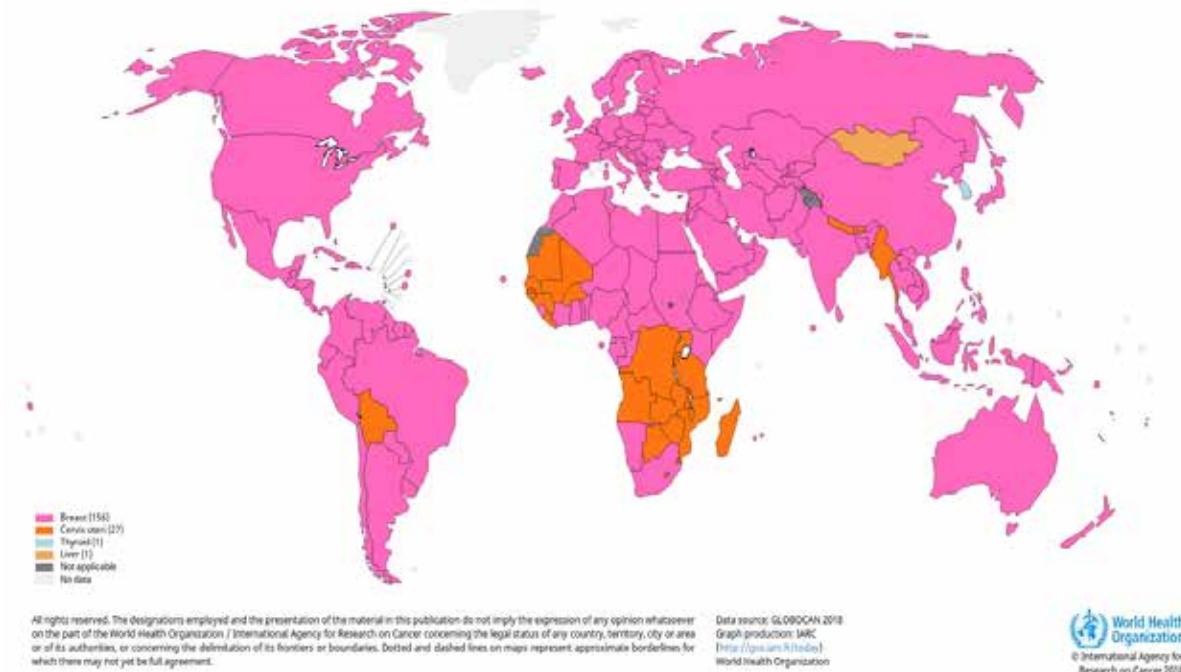
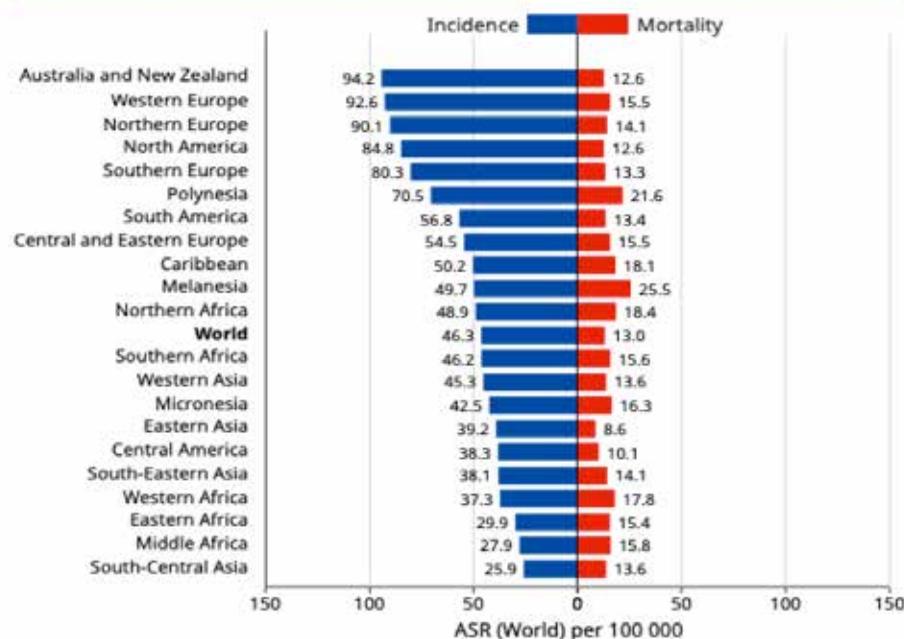


Gráfico Nº 2. Incidencia y mortalidad de cáncer de mama en el mundo.

Fuente: International Agency for Research on Cancer - World Health Organization - The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2019.<sup>3</sup>

Age standardized (World) incidence and mortality rates, breast



En Argentina, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por tumores en mujeres, provocando 5.400 muertes por año. En el país se presenta una gran diferencia en la tasa de mortalidad entre diferentes provincias. Jujuy y Santiago del Estero están entre las que tienen un índice más bajo (14 y 14,2 respectivamente), mientras que Tierra del Fuego y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires son los lugares en donde se da una mayor mortalidad (26,5 y 28 respectivamente). Las tasas de mortalidad por cáncer de mama más elevadas se dan entre los 50 (41,6 cada 100.000 mujeres) y los 80 años o más (215,8 cada 100.000 mujeres). Más del 75% de las mujeres con cáncer de mama no tienen ningún antecedente familiar de dicha enfermedad.<sup>1</sup>

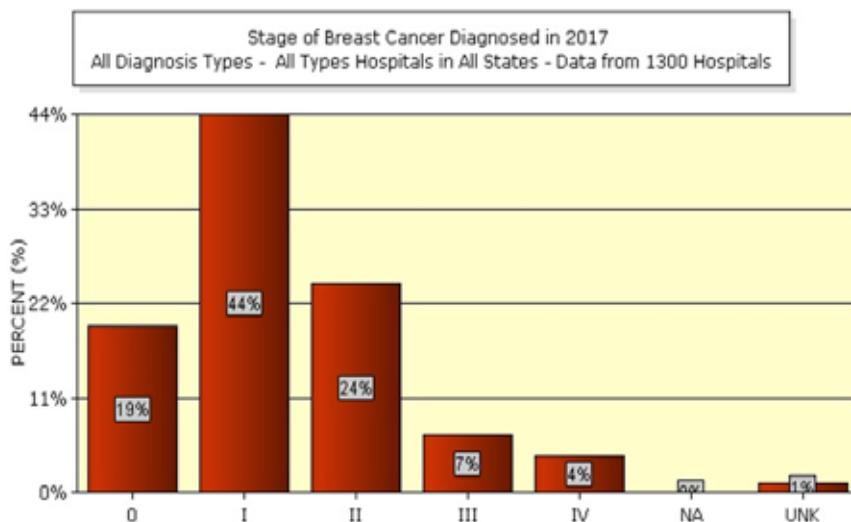
Con respecto al CMLA se estima que se van a diagnosticar 250.000 a 300.000 casos anuales a nivel mundial. Con el advenimiento de la mamografía y la generalización de programas de screening, en poblaciones donde esto se realiza en forma regular, el porcentaje de pacientes con CMLA ronda el 5% (EE.UU.). Sin embargo, en algunos países de bajos recursos la frecuencia es mayor, alcanzando un 40% y hasta un 50% de los casos. Un mejor pronóstico se asocia con la detección en las primeras etapas de la enfermedad, lo que resulta en un mayor énfasis en las estrategias de detección oportunas y mejoradas.<sup>5</sup>

Según el National Cancer Data Base (NCDB) se informó el porcentaje de pacientes de acuerdo al estadio en el cual fueron diagnosticadas con cáncer de mama dando como resultados que un 44% se encontraba en el estadio I, 24% en el II, 7% en el III y 4% en el IV. Las

pacientes a las que nos referiremos en esta monografía están incluidas principalmente en el estadio III. (Gráfico N° 3)

**Gráfico N° 3. Estadio al diagnóstico de cáncer de mama.**

Fuente: 2020 National Cancer Data Base (NCDB) - Commission on Cancer (CoC) - Monday, August 24, 2020.<sup>76</sup>



Según los datos de SEER (Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer) las tasas de supervivencia relativa a tres y cinco años para las mujeres con cáncer de mama en estadio III son del 70% y el 55%, respectivamente. La mediana de supervivencia de las mujeres con

enfermedad en estadio III es de 4,9 años.<sup>26</sup> Estos números ocultan la heterogeneidad de la enfermedad y su pronóstico, ya que el tiempo de supervivencia de una mujer con CMI es significativamente menor.

### 2.3. Diagnóstico y evaluación pretratamiento

La evaluación inicial del paciente con sospecha de patología oncológica es crucial.

El diagnóstico del CMLA está basado en tres pilares fundamentales:

- Evaluación clínica/estadificación.
- Diagnóstico por imágenes
- Estudio anatomopatológico.<sup>7</sup>

Para arribar a un diagnóstico certero, debe comenzarse siempre con una correcta anamnesis orientada hacia la patología mamaria.

Comenzar documentando los antecedentes personales (edad, etnia, sexo), heredofamiliares (cáncer de mama y ovario familiar y edad al diagnóstico) y ginecoobstétricos (menarca, embarazo, anovulatorios, menopausia, THR). También documentar patologías mamarias previas.

Interrogar sobre el inicio de enfermedad actual, tanto la sintomatología como el tiempo de hallazgo de la lesión si es que las hubiera. Prestar, además, particular atención a los signos y síntomas acompañantes que pudieran orientar a pensar que hay enfermedad más allá de la mama.

Realizar un completo examen físico que incluya inspección y palpación con el paciente sentado, en decúbito dorsal y acostado en 45 grados hacia ambos lados,<sup>9</sup> de ambas mamas, axilas, fosa supraclavicular y región infraclavicular. No está demás realizar una inspección cervical.

De ser posible realizar un dibujo esquemático de las mamas de la paciente y ubicar allí los hallazgos. Fundamental consignar en la historia clínica, el tamaño inicial del tumor, para que pueda ser utilizado como dato base, al igual que el compromiso de los ganglios.

La ubicación y tamaño tumoral exacto permitirán estrategias quirúrgicas personalizadas (ej.: cirugía conservadora post neoadyuvancia).<sup>9</sup>

En el caso del CMLA, este tiene determinadas características clínicas que son fácilmente reconocibles tanto en la inspección como en la

palpación tumoral, debido al tamaño o adenopatías locorregionales o a las características de infiltración de la piel, adherencias a planos profundos y/o pared torácica. En los CMLA se pueden encontrar tumores que producen significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no y con infiltración de los ganglios linfáticos regionales.<sup>10</sup> (Figura N° 1)

Se puede ver desde un tumor de gran tamaño con infiltración local, pero sin agresividad sistémica, no teniendo afectación ganglionar, como así también otros tumores más pequeños de crecimiento rápido y escasa afectación local, pero con gran diseminación a los ganglios linfáticos.<sup>6</sup>

Figura A



Figura B



Figura C

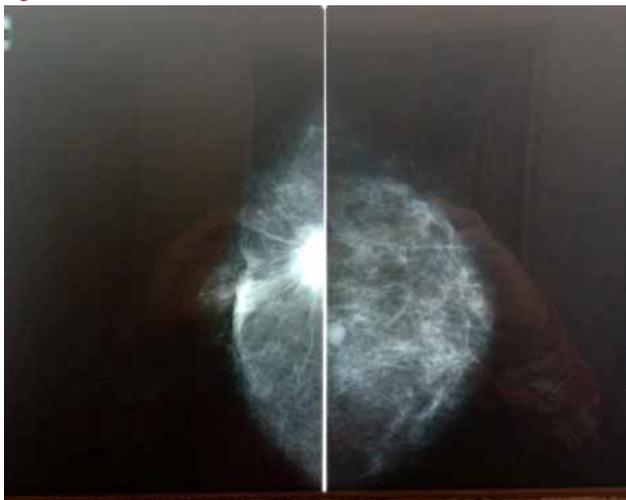


Figura D



Figura 1: A, B, C, D. Paciente de 64 años con cáncer de mama localmente avanzado. Nótese lesión que compromete piel de la mama y retrae pezón. También visible en la mamografía como gran nódulo espiculado que produce retracción de mama derecha en proyección céfalocaudal y oblicua mediolateral.

Fuente: Autoría propia.

En el caso del hallazgo de tumores fijos a la pared torácica, este compromiso puede manifestarse por la presencia de nódulos dérmicos satélites, piel ulcerada o edema objetivado como piel de naranja que está indicando el bloqueo de los linfáticos de la dermis de la mama, y también la presencia de conglomerados ganglionares axilares fijos o la presencia de ganglios supraclaviculares o infraclaviculares palpables.<sup>8</sup> Cuando se trata de tumores mamarios de los cuadrantes centrales pueden aparecer nódulos paraesternales de diverso tamaño, que están sugiriendo la presencia de adenomegalias de la cadena mamaria interna. Otro signo de muy mal pronóstico es el edema franco del brazo homolateral, que indica un bloqueo linfático a nivel axilar. A diferencia de los procesos flogósicos, el edema linfático es de temperatura normal.<sup>10</sup>

En cuanto a los estudios de diagnóstico por imágenes, la mamografía bilateral con prolongación axilar (MX), la ecografía mamaria bilateral y axilar y la resonancia magnética nuclear mamaria con contraste (RMN) aportant numerosa información para avanzar hacia el diagnóstico.

La MX y la ecografía mamaria acompañan al examen clínico para el diagnóstico presuntivo. La primera no solo sirve para visualizar el tumor y sus características (tamaño, número, bordes) sino también para detectar la presencia de microcalcificaciones adyacentes o alejadas del tumor, detalle sumamente importante al decidir la magnitud del tratamiento quirúrgico posterior. La ecografía mamaria sirve para encontrar las raras lesiones no detectadas por la MX y también para medir el tumor basal. También es de suma importancia descartar la presencia de patología en la mama contralateral<sup>10</sup>. Es muy útil ante la presencia de mamas densas<sup>11</sup> y para determinar si están afectados los ganglios axilares, supraclaviculares e infraclaviculares.<sup>15</sup>

La RMN con curva de captación de Gadolinio, se utiliza cada vez más frecuentemente como parte de la estadificación inicial para descartar lesiones multicéntricas, contralaterales y también para evaluar la respuesta al tratamiento. Su mayor ventaja se obtiene en pacientes con mamas densas que no pueden ser evaluadas con MX, en pacien-

tes portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2 con alto riesgo familiar para cáncer de mama y para determinar el grado de compromiso de la pared torácica.<sup>10</sup>

El calibre es un elemento de medición del tumor, que también nos va a ayudar a medir la respuesta del mismo a la terapia instaurada en forma más exacta.<sup>10</sup>

Pero el diagnóstico de certeza solo va a ser dado por la biopsia histológica del tumor. que se obtiene por punción con aguja gruesa bajo guía ecográfica (Core Biopsy) o sin ella (Trucut) o por biopsia incisional. No es recomendable realizar punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión donde solo se obtiene muestra para citología y tampoco se obtiene material para realizar inmunohistoquímica. De encontrarse adenopatías axilares o adenopatías supraclaviculares fijas, puede emplearse la punción aspiración con aguja fina (PAAF) o Core Biopsy para confirmar el diagnóstico. Con Core Biopsy el material es más representativo lo que permite mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo(vpp) con menores riesgos.<sup>6</sup>

La presencia de RE, RP, HER2, y Ki 67 se determinan a través de la inmunohistoquímica sobre la base del examen histológico del tejido obtenido por biopsia de la lesión. Obtener estos marcadores nos orientará sobre cuál es el tratamiento adecuado para cada tumor y cuál será su pronóstico.<sup>7</sup>

Una vez hecho el diagnóstico, se debe realizar una evaluación completa y una estadificación para determinar la extensión de la enfermedad. Una vez establecida la extensión de la enfermedad local, se debe evaluar el compromiso sistémico.

Según la NCCN Guidelines<sup>12</sup>

#### **- Estadificación clínica del cáncer de mama invasivo**

- Anamnesis y exploración física.
- Pruebas de imágenes como la MX, la ecografía mamaria bilateral y RMN mamaria con Gadolinio (de ser necesaria).
- Rx de tórax.
- Revisión patológica.
- Determinación del estado de los RE, RP, HER2 y Ki67 por inmunohistoquímica.

- Asesoramiento genético si la paciente tiene riesgo de cáncer de mama hereditario.
- Asesoramiento en fertilidad si las pacientes son premenopáusicas.
- Prueba de embarazo en pacientes potencialmente fértiles.
- Asesoramiento psicológico.<sup>12</sup>
- Hemograma completo.
- Perfil metabólico completo, pruebas de función renal y fosfatasa alcalina.
- Centellograma óseo corporal total o bien también puede pedirse PET/TC con fluoruro de sodio (evidencia 2B).
- TAC abdominal y pélvica con contraste o una RMN con contraste.
- TAC de tórax con contraste.
- PET FDG/CT puede ser útil para enfermedades ganglionares regionales insospechadas y/o metástasis a distancia en cáncer de mama localmente avanzado.
- Previo a la neoadyuvancia es opcional pedir una RMN de mama.<sup>12</sup>

## 2.4. Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado

Inicialmente el CMLA se consideraba una enfermedad en la cual no era posible la resección y de ser posible la misma, de tener un alto riesgo de metástasis, recurrencia local y a lo largo del transitar por ella, la muerte para las pacientes que la padecían.

Actualmente el tratamiento del CMLA, comprende terapia local y sistémica. Dentro del tratamiento local se incluye el tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora, mastectomía) y la radioterapia. Dentro del tratamiento sistémico se cuenta con la quimioterapia neoadyuvante y la adyuvante, los tratamientos hormonales y los anticuerpos monoclonales (antagonistas del receptor HER2).

La estrategia actual es utilizar una combinación de estas terapias lo que se denomina tratamiento multimodal.<sup>10</sup>

## 2.4.1. Neoadyuvancia

### 2.4.1.1. Quimioterapia neoadyuvante (qtna)

La QTNA es el tratamiento sistémico con quimioterápicos administrados como primera opción, generalmente, antes del procedimiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama (también llamada quimioterapia preoperatoria o primaria o de inducción ).<sup>16</sup>

Después de lograr un control local razonable con la combinación de cirugía y radioterapia, la sobrevida del CMLA era poco alentadora por las metástasis a distancia que aparecían en la mayoría de las pacientes dentro de los 24 meses. Por lo tanto, dirigirse al componente sistémico de la enfermedad era un objetivo importante, con el fin de mejorar la SG en estas mujeres. En las últimas tres a cuatro décadas, la quimioterapia adyuvante y QTNA se establecieron firmemente en el manejo del CMLA. El uso de la QTNA en CMLA, se basa en el hecho de que estas pacientes se presentan con frecuencia con micrometástasis y, por lo tanto, tiene sentido iniciar el tratamiento sistémico lo más rápido posible.<sup>32</sup>

El tratamiento sistémico preoperatorio se indicó tradicionalmente con el objetivo de lograr una mayor tasa de resecabilidad (convertir tumores irresecables en resecables) y aumentar la posibilidad de conservación de la mama en tumores resecables (tasa de conversión). La QTNA se acepta, entonces, como el estándar de tratamiento en pacientes con tumores localmente avanzados, permitiendo en estos planificar una estrategia quirúrgica con posibilidades de lograr mejores resultados cosméticos.<sup>17</sup>

Actualmente se agrega la posibilidad tanto de evaluar la sensibilidad in vivo de los tumores a los agentes antineoplásicos como de inferir pronósticos a partir de la respuesta patológica en ciertos subtipos tumorales.<sup>18</sup> Tradicionalmente se utilizaron múltiples esquemas administrados en forma fraccionada, es decir, la mitad del tratamiento previamente a la cirugía y la otra mitad posteriormente.<sup>20</sup>

En los últimos años se introdujeron cambios en la modalidad terapéutica: esta pasó a ser administrada en forma continua antes de la cirugía, y se adicionaron los taxanos a los esquemas existentes, así como la terapia anti HER2. Estas modificaciones permitieron mejorar los resultados del tratamiento neoadyuvante, obteniendo mayor tasa de respuesta patológica, mayor tasa de conservación mamaria y mayor tiempo a la recidiva.<sup>17</sup>

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 Tru-cut o Core Biopsy con el fin de obtener material suficiente para determinación de RE, RP, HER2 y Ki 67.<sup>13</sup>

La quimioterapia neoadyuvante ha sido incorporada en la mayoría de los centros como parte fundamental del manejo multidisciplinario de esta enfermedad.

#### *2.4.1.1.1. Indicaciones y objetivos de quimioterapia neoadyuvante*

Se debe valorar cuidadosamente la extensión de la enfermedad y la probabilidad de una respuesta tumoral adecuada antes de recomendar QTNA, para aumentar la posibilidad de conservación de la mama.

Dentro de las pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante podemos hacer dos divisiones: (según NCCN 2020, recomendaciones de categoría 2A).

- pacientes con cáncer de mama inoperables dentro de las que se incluyen:

- CMI.
- ganglios axilares con gran masa tumoral o fusionados N2.
- enfermedad ganglionar N3.
- tumores T4.<sup>12</sup>

- pacientes con cáncer de mama operables

- enfermedad HER2 positiva y cáncer de mama triple negativo (CMTN), si T mayor o igual a 2 o N mayor igual a 1.
- tumor mamario grande en relación con el tamaño de la mama en paciente que desee cirugía conservadora.
- enfermedad con ganglios positivos que pueden volverse negativos con QTNA.
- si se necesita tiempo para decidir entre las opciones quirúrgicas.<sup>12</sup>

El CMLA encuentra en el tratamiento neoadyuvante un pilar de la terapia multidisciplinaria, ya que presenta las siguientes ventajas<sup>73</sup>:

- Reducción del tamaño del tumor primario (downstaging) y ganglios positivos, permitiendo en casos seleccionados cirugías menos extensas, facilitando muchas veces la conservación de la mama.
- Medición directa in vivo de la sensibilidad de las células tumorales al régimen de quimioterapia.
- Evitar toxicidad innecesaria en caso de falta de respuesta objetiva a la neoadyuvancia.
- Si por el contrario tenemos RCp identificamos un importante factor pronóstico que se correlaciona con periodos prolongados de remisión y aumento de la SG.
- Administración temprana de quimioterapia para el tratamiento sistémico.
- Disminución de la diseminación quirúrgica tumoral microscópica.
- Llegada de la droga al tumor a través de un sistema vascular intacto.
- Puede volver operables tumores inoperables.
- Deja tiempo para pruebas genéticas.
- Deja tiempo para planificar la reconstrucción de la mama en pacientes que eligen la mastectomía.<sup>12</sup>
- Proporciona información importante sobre el pronóstico de cada paciente individual en función de su respuesta a la terapia. (sobre todo en pacientes con CMTN Y HER2 positivo).
- Permite ajustar o añadir pautas terapéuticas adyuvantes a pacientes con HER2 positivo y CMTN con enfermedad residual.
- Tratar tempranamente la enfermedad metastásica oculta y obtener una mayor SLE.<sup>12</sup>

En contrapartida, podemos enumerar las siguientes desventajas<sup>73</sup>:

- Retraso del tratamiento local con la posibilidad de progresión.
- Puede inducir el desarrollo de una resistencia temprana a la droga.

- Tiene que actuar sobre un tumor de mayor tamaño.
- Puede aumentar el riesgo de complicaciones de la cirugía y la radioterapia.
- Riesgo de sobretratamiento con terapia sistémica si se sobrevalora el estadio clínico.

Se cree que las ventajas son mayores que las desventajas ya sea por la posibilidad de poder realizar un monitoreo de la respuesta al tratamiento como también por la posibilidad de realizar cada vez más cirugías conservadoras.

Existen tres formas de presentación del CMLA<sup>7</sup>:

- Localmente avanzado inoperable de inicio.
- Operable de inicio.
- Operable con criterio de toilette.

Su enfoque terapéutico varía de acuerdo con lo antes mencionado.

En los tumores inoperables de inicio, la terapéutica comienza con QTNA. Si la respuesta es adecuada, se indicará cirugía; de lo contrario continuará con tratamiento sistémico o radioterapia.<sup>7</sup>

En los tumores operables de inicio, se puede optar por la cirugía o la neoadyuvancia, dado que la QTNA es óptima para todas las pacientes que son candidatas a quimioterapia adyuvante. Avalan esta conducta el hecho de que todos los trabajos aleatorizados sobre el tema han demostrado igual sobrevida, sea la quimioterapia administrada antes o después de la cirugía.<sup>7</sup>

En el grupo “operable con criterio de toilette” se incluyen tumores ulcerados, sangrantes, infectados, que dificultan la indicación de un tratamiento sistémico de inicio y para quienes la cirugía permite una mejora en la calidad de vida y un mejor estado general para iniciar los tratamientos sistémicos o radioterapia.<sup>7</sup>

El objetivo primario del tratamiento es mejorar la SLE y la SG mediante la remoción de la enfermedad macroscópica, junto al manejo de la enfermedad microscópica para evitar las metástasis a distancia que constituyen la mayor causa de la mortalidad. El objetivo secundario es tener un buen control locorregional, el mejor resultado cosmético y con las menores secuelas.<sup>10</sup>

#### 2.4.1.1.2. Esquemas en QTNA

Como premisa el tratamiento de QTNA debe ser efectivo y con la menor toxicidad posible.

Para poder determinar cuál es el esquema de QTNA más efectivo y a la vez el que produce menor toxicidad, se realizaron y siguen realizándose ensayos en forma continua. Cuando los pacientes reciben terapia sistémica preoperatoria, los regímenes deben ser los mismos que los establecidos como seguros y activos en el entorno adyuvante.<sup>62</sup>

La respuesta al tratamiento de inducción permitiría evaluar la efectividad de la terapia sistémica en uso.

Se han diseñado diferentes ensayos fase III aleatorizados con el objetivo de comprobar si la QTNA es mejor que la quimioterapia adyuvante (QTA), por lo que se han administrado los mismos esquemas de quimioterapia antes y después de la cirugía. Los objetivos primarios en la mayoría de estos estudios han sido evaluar la SG y SLE.<sup>35</sup>

El estudio NSABP-B-18 fue el primero en mostrar la mayor tasa de cirugía conservadora de la QTNA con respecto a la QTA (68% frente a 60%). En el estudio B-18 se incluyeron 1523 enfermas divididas en dos ramas: QTNA o QTA. En ambos casos se usaron 4 ciclos AC (adriamicina + ciclofosfamida). De 683 enfermas evaluadas de la rama preoperatorio el 79% respondió a la quimioterapia y sólo el 3% desarrolló progresión tumoral durante el tratamiento. El 36% mostró una respuesta clínica completa (RCc) pero sólo el 13% alcanzó una RCp, incluyendo un 4% con enfermedad residual in situ. Hubo además una significativa mayor proporción de cirugía conservadora con la QTNA en comparación al uso de cirugía seguida de QTA (68% contra 60%). Sin embargo, la sobrevida a cinco años resultó prácticamente idéntica. Se demostró, además, que la QTNA provocaba una disminución de la presencia y magnitud del compromiso axilar, se comprobó una mejor sobrevida entre las enfermas que tenían una remisión completa e igualmente se pudo apreciar que la respuesta a la QTNA era un factor pronóstico independiente, pero con un impacto menor a factores conocidos, antes de iniciar el tratamiento, como el tamaño tumoral, el compromiso axilar y la edad.<sup>36</sup>

Datos similares informó el EORTC 10902 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) en otro gran estudio aleatorizado de QTNA en pacientes con cáncer de mama operable. De este estudio también se concluyó que la QTNA puede disminuir en grado significativo la estadificación de tumores primarios en pacientes con CMLA.<sup>37</sup>

En el estudio ECTO (European Cooperative Trial in Operable breast cancer) el porcentaje de cirugía conservadora fue mayor en la QTNA (65% frente a 34%). A los 5 años de seguimiento, la SLE y la SG fueron similares en las 2 ramas.<sup>38</sup>

Se observó que la mayoría de los tumores responden a la QTNA con disminución del estadio obteniéndose así una mayor tasa de conservación de la mama en pacientes que originalmente hubieran requerido una mastectomía.<sup>47</sup>

Cabe destacar que las pacientes deben recibir el tratamiento de QTNA completo antes de la cirugía. Se debe evitar interrumpir el mismo por la cirugía y luego retomarlo. Solo se debe interrumpir cuando exista progresión de la enfermedad.<sup>29</sup>

La respuesta clínica tumoral se observa en un alto porcentaje de los tumores primarios, en las pacientes que reciben QTNA, que varía en función del tipo de quimioterapia y el número de ciclos. Se han diseñado varios estudios para definir esto último.<sup>47,66</sup>

El NSABP-B27 es el mayor estudio (2411 pacientes) que compara QTNA con antraciclinas y taxanos.<sup>39</sup> En este estudio se comparó el uso de 4 ciclos de AC (adriamicina y ciclofosfamida) preoperatorio (rama I) con la adición de cuatro dosis de docetaxel luego de los 4 AC antes de la cirugía (rama II) o bien luego de la cirugía, como adyuvancia (rama III). La adición de docetaxel al esquema preoperatorio permitió doblar la frecuencia de RCp, considerando como tal la ausencia de enfermedad invasora. La rama II logró esta condición en el 26.1% contra 12.8% de la rama I y 14.3% de la rama III. Sin embargo, las tres ramas tuvieron la misma SLE y SG. Como conclusión del trabajo el agregado de taxanos a antraciclinas aumenta la RCp (13 a 26%). La RCp es mayor en pacientes con receptores hormonales negativos, y las pacientes que logran RCp tienen mayor SLE y SG que las que tienen enfermedad residual en el momento de la cirugía.<sup>39</sup>

En el estudio ACCOG se aleatorizó a 363 pacientes con CMI o CMLA a 6 ciclos de AC (doxorubicina más ciclofosfamida) o AD (doxorubicina más docetaxel). A los 32 meses de seguimiento, no había diferencias significativas entre las 2 ramas en términos de cirugía conservadora (el 20 frente al 20%), RCp (el 24 frente al 21%) o porcentaje de recaída (el 31 frente al 25%).<sup>40</sup>

Existen muchas combinaciones usadas en QTNA, la que consigue el mayor porcentaje de RCp (22-31%) es la de antraciclinas seguida de taxanos.<sup>41</sup>

Numerosos estudios evaluaron la forma y cantidad en que debían administrarse estas drogas.

En el estudio GeparDuo<sup>17</sup>, se aleatorizó a 913 pacientes a 4 ciclos de AD (doxorubicina más docetaxel) cada 2 semanas o 4 ciclos de AC (doxorubicina más ciclofosfamida) cada 3 semanas, seguido de 4 ciclos de D. La rama secuencial estaba asociada a mayor RCp y cirugía conservadora.<sup>42</sup>

En el estudio AGO<sup>18</sup>, se aleatorizó a 631 pacientes a 3 ciclos de dosis densas de epirubicina, seguido de 3 ciclos de dosis densas de paclitaxel, o 4 ciclos de epirubicina más paclitaxel cada 3 semanas seguidos de cirugía. El esquema de dosis densas estaba asociado con una mayor RCp y cirugía conservadora.<sup>43</sup>

En el estudio de Green<sup>19</sup>, se aleatorizó a 258 pacientes a 12 ciclos de paclitaxel semanal o cada 3 semanas por 4 ciclos seguidos de 4 ciclos de FAC (fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida). El esquema semanal se asoció a una mayor y cirugía conservadora.<sup>44</sup>

Estos estudios indican que el esquema secuencial de antraciclinas y taxanos se asocia a mejores resultados que el esquema concurrente.

En algunos estudios se ha evaluado la respuesta durante el tratamiento con la intención de optimizar el esquema de quimioterapia que se debe administrar.

En el estudio de Aberdeen (TAX 301), en las pacientes que consiguieron una respuesta clínica completa (RCc) a CVAP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) por 4 ciclos, el cambio a docetaxel aumentó el número de respuestas (el 85 frente al 64%), RCp (el 31 frente al 15%), SLE a 5 años (el 90 frente al 72%), SG a los 5 años (el 97 frente al 78%) y cirugía conservadora (el 67 frente al 48%). Incluso las pacientes que no respondieron tenían buena respuesta a docetaxel con un porcentaje de respuesta global del 47%.<sup>45</sup> Esto demostró ampliamente la importancia de agregar taxanos al régimen de QTNA.

En el estudio GeparTrio<sup>23</sup> con un diseño similar, si después de 2 ciclos de QTNA esquema TAC había una reducción del tumor superior al 50%, las pacientes se aleatorizaban a 4 o 6 ciclos más de TAC. Se aleatorizó a las no respondedoras 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 las 2 ramas en términos de RCc, RCp y cirugía conservadora. La RCp fue muy baja en las 2 ramas (el 7 frente al 2%), similar a los resultados del estudio Aberdeen.<sup>46</sup>

La duración óptima de un régimen de quimioterapia concurrente de taxanos y antraciclinas es de hasta 6 ciclos, se concluyó que la administración de más de 6 ciclos de TAC, agrega poco o ningún beneficio en cuanto a respuesta patológica completa y agrega toxicidad.<sup>49</sup>

**Tabla 2. Sumario de los resultados de los estudios con neoadyuvancia.**

Estudio	N	QT	cRR (%)	pCR (%)	CC (%)
NSAP-B18	1.523I-III A	C→ACx4ACx4→C	80	13	67 frente a 60(p = 0,002)
NSABP-B27	2.411I-III A	ACx4→CACx4→Dx4→CC→ACx4→Dx4	90,7 frente a 85,5(p < 0,001)	26,1 frente a 13,7(p < 0,001)	
EORTC	698I-III B	C→FECx4FECx4→C	49	4	37 frente a 21
ECTO	1.355 I-III		78	23	65 frente a 34(p < 0,001)
ACCOG	363T ≥ 3 cm o CMI	ACx6→CirATx6→Cir	71 frente a 61(p = 0,06)	24 frente a 21(p = 0,61)	20
GEPARDUO	913T2-3N0-2M0	AD2wx4→CIRACx4→Dx4→CIR	85 frente a 75(p < 0,001)	14 frente a 7(p < 0,001)	75 frente a 66(p < 0,005)
AGO	631IIA-III B	E2wx3→T2wx3ETx4		18 frente a 10(p = 0,03)	66 frente a 55(p = 0,26)
GREEN	258 I-III B	Twx12→FACx4Tx4→FACx4		28 frente a 15(p = 0,02)	p = 0,05
ABERDEEN	162IIA-III B	CAVPx4→CAVPx4→CirCAVPx4→Dx4→Cir	85 frente a 64(p = 0,03)	31 frente a 15(p = 0,06)	67 frente a 48(p = 0,01)
GEPARTRIO	2.090T ≥ 2 cm, T4 o N3	TAC→NX		7 frente a 2	

AC: doxorubicina más ciclofosfamida; AD: doxorubicina y docetaxel; AT: doxorubicina y paclitaxel; C: ciclofosfamida; CAVP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; CC: cirugía conservadora; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo; D: docetaxel; ET: epirubicina y paclitaxel; FAC: fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; NX: vinorelbina y capecitabina; pCR: respuesta patológica completa; RR: porcentaje de respuestas; QT: quimioterapia; TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida. Fuente: Velasco Capellas M. et al.<sup>47</sup>

Existen numerosos esquemas con distintas drogas para realizar QTNA. Los recomendados según pautas del Instituto Roffo del año 2018, se basan en la administración de antraciclinas y taxanos, dado que estos, obtienen tasas de RcP mayores que sólo con antraciclinas. Los esquemas pueden ser secuenciales o concomitantes. Actualmente se

utiliza QTNA concurrente con doxorubicina cada 21 días + paclitaxel semanal hasta completar 6 ciclos de tratamiento. Otros esquemas utilizan adriamicina y ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos seguidos de 12 semanas de paclitaxel y trastuzumab (HER2 positivo) hasta completar un año. También suele utilizarse paclitaxel por 12 semanas, seguido de FEC75 (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) cada 3 semanas con trastuzumab, iniciando el día 1.<sup>29</sup>

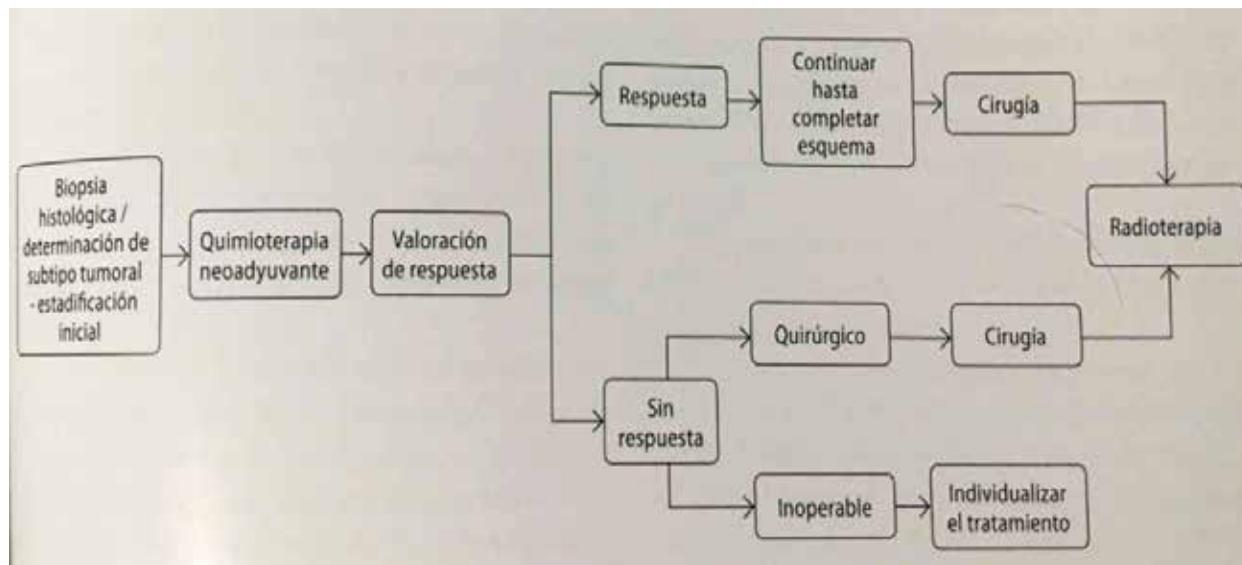
Luego de terminada la QTNA continuar en los casos posibles con cirugía (si hay respuesta adecuada). Las pacientes deben completar el tratamiento multimodal con radioterapia, de acuerdo a las indicaciones de la enfermedad previa, independientemente de la respuesta alcanzada y el tipo de cirugía. Todas las pacientes con RE y RP positivos deben recibir terapia endocrina al finalizar la quimioterapia. Todas las pacientes con HER2 positivo, se benefician con trastuzumab por 1 año, concurrente con taxanos aumentando la RCp 3,2 veces.<sup>12</sup>

Gracias a los perfiles de expresión génica, se ha observado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, dividida en diferentes subtipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2 positivo y CMTN) los cuales tendrán diferencias en términos de pronóstico y respuesta a la quimioterapia. El tratamiento neoadyuvante debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario.<sup>29</sup>

Los tumores con receptores hormonales positivos se benefician con 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 HER2 + de la adición de trastuzumab.<sup>12</sup>

#### Algoritmo 1. Manejo del cáncer de mama localmente avanzado.

Fuente: Instituto Roffo.<sup>7</sup>



En el algoritmo 1 se describen de manera sencilla los pasos a seguir de acuerdo a la respuesta o no respuesta a la QTNA. De responder a la misma se debe continuar con el esquema completo indicado y posterior cirugía conservadora si se dan las condiciones para su realización y luego completar el esquema multimodal con radioterapia. De no evidenciarse respuesta a QTNA la paciente será no respondedora y de existir la posibilidad de cirugía ésta debe realizarse y luego radioterapia. De no poder realizarse cirugía y no responder a la QTNA se podrá optar por un esquema de QTNA alternativo.

#### 2.4.1.2. Rol de antagonistas del receptorher2

Aproximadamente entre 10 a 30% de todos los cánceres de mama tienen amplificación génica o sobreexpresión (o ambos) del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), perteneciente a una familia de receptores transmembrana. Está constituido por receptores tirosina quinasa involucrados en la regulación de la proliferación y la supervivencia de células epiteliales. Posee dos dominios extracelulares de unión a ligandos, ricos en cisteína, un dominio transmembrana y finalmente el dominio intracelular asociado a la actividad enzimática de tirosina quinasa. La expresión de este receptor constituye un factor predictivo de respuesta a diferentes drogas dirigidas contra este blanco terapéutico que tiene además valor pronóstico. Las pacientes con sobreexpresión del HER2 (o positivas) tienen peores resultados a largo plazo.<sup>49</sup>

Sólo son elegibles para tratamiento con terapia anti HER2 aquellas pacientes con tumores HER2 (+) 3+ por inmunohistoquímica o con HER2 amplificado por FISH o CISH.<sup>50</sup>

Trastuzumab se ha constituido en el tratamiento estándar en este subgrupo de pacientes. En los últimos años nuevas drogas han sido aprobadas con el fin de actuar en forma sinérgica con trastuzumab tanto para potenciar su efecto, como para revertir la resistencia al mismo; tal es el caso de pertuzumab.<sup>50</sup> No se debe dejar de mencionar el lapatinib y bevacizumab, entre otros.

Existen varios estudios que evaluaron la importancia del uso de trastuzumab neoadyuvante y gracias a los cuales actualmente se encuentra en uso.

El estudio NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) aleatorizado, multicéntrico, controlado, de fase III, en mujeres con CMI o CMLA HER2 positivo en el cual las 235 participantes recibieron QTNA sola o con 1 año de

trastuzumab (simultáneamente con QTNA y continuada después de la cirugía). Se incluyó un grupo paralelo con enfermedad HER2 negativo que recibió QTNA sola (99 pacientes). El objetivo principal del estudio fue valorar la SLE. Se realizó un seguimiento de 5,4 años. La SLE a 5 años fue del 58% en los pacientes del grupo de trastuzumab y del 43% en los del grupo de QTNA. La SLE estuvo fuertemente asociada con la remisión patológica completa en pacientes que recibieron trastuzumab, 68 pacientes con RCp (45 con trastuzumab y 23 con quimioterapia sola)<sup>50</sup>. Estos resultados muestran un beneficio sostenido en la SLE de la terapia neoadyuvante que contiene trastuzumab seguida de trastuzumab adyuvante en pacientes con CMLA o CMI, y brindan una nueva perspectiva sobre la asociación entre la remisión patológica completa y los resultados a largo plazo en enfermedad positiva para HER2.<sup>51</sup>

En el estudio prospectivo GEPARQUATTRO se evaluó la eficacia de administrar trastuzumab simultáneamente con QTNA basada en antraciclina-taxanos, en pacientes con CMLA y HER2 positivo. Fueron tratadas preoperatoriamente con cuatro ciclos de epirrubicina/ciclofosfamida seguidos de cuatro ciclos de docetaxel con o sin capecitabina y trastuzumab cada 3 semanas durante todos los ciclos de quimioterapia. La tasa de RCp fue del 31,7%, que fue un 16% más alta que la del grupo de referencia (15,7%). Se concluyó que la combinación de trastuzumab con QTNA basada en antraciclinas y taxanos da como resultado una tasa alta de RCp sin toxicidad temprana clínicamente relevante, por lo tanto se debe considerar la combinación de quimioterapia con trastuzumab cuando se administra tratamiento neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.<sup>48</sup>

Estos y otros estudios, permitieron concluir que la asociación entre la QTNA y el trastuzumab aumenta la eficacia del primero, por lo que puede ser considerado de rutina en el tratamiento de pacientes portadoras de tumores HER2 positivos.<sup>50</sup>

El estudio GEPARQUINTO realizó una comparación entre la eficacia del trastuzumab con lapatinib combinados con QTNA. Una rama con epirubicina y ciclofosfamida con trastuzumab y la otra con lapatinib. La RCp fue del 50,4% en la rama de trastuzumab, frente al 35,2% en la rama de lapatinib.<sup>52</sup>

En el NEOSHPERE se aleatorizó a las pacientes HER2 positivo a cuatro ramas con trastuzumab más docetaxel (TH), docetaxel, trastuzumab y pertuzumab (THP), trastuzumab y pertuzumab (HP) y docetaxel con pertuzumab (TP). La RPC fue mayor en la rama THP del 45,8% frente al TH del 29%. Estos resultados demuestran la superioridad de la ac-

tividad antitumoral de THP, lo que justifica seguir estudiando los dos anticuerpos monoclonales con o sin docetaxel en mujeres HER2 positivo en enfermedad en estadios iniciales o enfermedad metastásica.<sup>53</sup>

El estudio TRYPHAENA compara cardiotoxicidad de diferentes esquemas con bloqueo dual y además reporta el porcentaje de RPC más alto en HER2 positivo.<sup>54</sup>

El estudio NEOALTTO comparó la eficacia de lapatinib más paclitaxel, frente a trastuzumab más paclitaxel y frente a lapatinib concomitante con trastuzumab más paclitaxel de forma neoadyuvante en pacientes HER2 positivo. La RPC fue mayor en la combinación de lapatinib más trastuzumab comparado con trastuzumab y lapatinib (el 51,3 frente al 29,5 y frente al 24,7%, respectivamente).<sup>55</sup>

Queda demostrado con los múltiples estudios que se han realizado, que la doble combinación de agentes anti HER2 asociado a QTNA parece ser una estrategia eficaz.

El tratamiento concurrente con trastuzumab en pacientes con enfermedad HER2 + aumentó la posibilidad de RCp 3.2 veces. En pacientes HER2+ en las que, ya sea por su estadio clínico o de índole quirúrgica, se haya decidido realiza tratamiento neoadyuvante se utilizaran de no mediar ninguna contraindicación, 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, pudiéndose reemplazar el docetaxel por paclitaxel semanal, continuando con trastuzumab luego de la cirugía hasta cumplir el año. En consecuencia, en pacientes HER2 negativos se plantea QTNA con AC por 4 ciclos cada 3 semanas seguido de doce semanas de Paclitaxel.<sup>29</sup>

Por último, el controvertido estudio CREATE X muestra el beneficio en SLE Y SG en pacientes con enfermedad residual post neoadyuvancia con capecitabina en especial en la población triple negativo.<sup>77</sup>

#### 2.4.1.3. Terapia endocrina neoadyuvante

Se comenzó a considerar, hace algún tiempo, el uso de hormonoterapia neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con factores de buen pronóstico como el subtipo luminal A, con RE y RP positivos, HER2 negativo y Ki67 menor de 14, indicando inhibidores de la aromatasa por 6 a 12 meses antes de la cirugía.<sup>7</sup>

Se implementa como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento quirúrgico para mejorar la operabilidad de tumores grandes, posibilitando en muchos casos una cirugía conservadora.<sup>10</sup>

En St. Gallen 2019, se estableció que la terapia endocrina neoadyuvante sin citotóxicos era electiva en postmenopáusicas con RE+. Se consideró que dicho tratamiento se debe implementar por al menos 6 meses o hasta que la respuesta tumoral sea máxima.<sup>56</sup>

Al parecer, para este tipo de terapia, los inhibidores de la aromatasa son más eficaces que el tamoxifeno, ya que, como agentes de primera línea, ejercen mayor efecto (83% vs 56%). Esto sucede porque, como terapia neoadyuvante, generan una tasa de regresión tumoral superior a la del tamoxifeno y facilitan la posibilidad de una cirugía conservadora.<sup>57,58</sup>

El estudio del Royal Marsden Hospital, denominado IMPACT, aleatorizó 330 pacientes posmenopáusicas con RE+ y criterios para neoadyuvancia en tres grupos, a saber; con tamoxifeno 20 mg día, con anastrozol 1 mg día y con la combinación de ambos. Los datos objetivos de respuesta al tratamiento fueron de 37,2% para el anastrozol, 36,1% para el tamoxifeno y de 39,4% para la combinación.<sup>59</sup>

En caso de utilizarse en pacientes premenopáusicas un inhibidor de la aromatasa se debe indicar la supresión ovárica.<sup>12</sup>

Se utiliza en esquemas neoadyuvantes:

- Inhibidor de la aromatasa por 3 o 4 meses, si no hay respuesta rotar a tamoxifeno.
- Tamoxifeno (desde el inicio) por 3 o 4 meses.

Algunos estudios comprueban que la tasa de respuesta está directamente relacionada con la duración del tratamiento. En una serie retrospectiva que incluyó 102 pacientes con tumores positivos para RE y RP, y que fueron tratadas con letrozol neoadyuvante, se observó que la tasa de RCp aumento con el tiempo de exposición: 2,9 % con 4 meses y 20,6 % con 12 meses.<sup>60</sup>

En caso de obtenerse respuesta, estos tratamientos pueden mantenerse por tiempo prolongado y ser extendido hasta 12 meses. Para la terapia endocrina neoadyuvante se puede realizar evaluación clínica trimestral.<sup>31</sup>

La gran ventaja de esta modalidad terapéutica, en caso de utilizarse sola, es que se evita a las pacientes ancianas, con enfermedades asociadas, o que opten por no recibir la neoadyuvancia, los efectos tóxicos potenciales de la quimioterapia.

#### 2.4.1.4. Seguimiento en neoadyuvancia

##### 2.4.1.4.1. Valoración clínica de la respuesta

La evaluación clínica y las imágenes son el pilar principal para monitorear la respuesta clínica al tratamiento y ayudan a la identificación temprana de la progresión potencial de la enfermedad.<sup>12</sup>

Las imágenes deben incluir MX y una ecografía mamaria, tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante. La RMN con Gadolinio, es la modalidad más precisa y sensible para identificar la enfermedad residual después del tratamiento y puede ser útil a los fines de la planificación quirúrgica. El avance tecnológico de la RMN ha permitido que la imagen diagnóstica se aproxime a la imagen molecular. El PET permite valorar la respuesta y detectar posibles sitios metastásicos.<sup>29</sup>

Las pacientes que reciben QTNA deben ser nuevamente evaluadas después de cada ciclo para documentar la respuesta al tratamiento. Se debe colocar, antes de iniciar la QTNA uno o dos marcadores de tipo clip bajo guía ecográfica o mamográfica (si son lesiones nodulares se suele usar uno central, y si son lesiones más extensas, se utilizan 2) o cuando el tumor haya disminuido su tamaño a menos de 2 cm. Si se coloca antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante, puede suceder que el tumor disminuya su tamaño de manera excéntrica, lo que dejaría al marcador en el margen del tumor residual y no en el centro. Luego de colocar los clips se debe realizar una MX o ecografía de control, para documentar la correcta posición del mismo.<sup>13</sup>

Para valorar la respuesta a la QTNA se calcula la diferencia del tamaño tumoral del estudio pre-QTNA de estadificación locorregional con el estudio pos-QTNA realizado tras 10-15 días de haber finalizado la terapia sistémica. Las imágenes multiplanares nos ayudan a establecer el tamaño tumoral mayor en los 3 ejes del espacio.<sup>63</sup>

Con los agentes quimioterapéuticos más nuevos, la respuesta del carcinoma de mama a la quimioterapia preoperatoria puede ser espectacular. En algunos pacientes, el tumor ya no es visible ni en la MX ni en la ecografía, lo que dificulta o incluso imposibilita la localización preoperatoria. Al colocar un marcador radiopaco se puede localizar con seguridad el lecho tumoral en la cirugía. Mediante varios estudios se ratificó que la colocación de clips metálicos guiado por imágenes mediante una técnica simple antes de la QTNA era un método bien tolerado, seguro y rentable para la localización preoperatoria precisa del lecho tumoral y para evaluar la respuesta a la terapia.<sup>14,15</sup>

Los ciclos propuestos de QTNA deben completarse a menos que haya evidencia de progresión de la enfermedad.<sup>30</sup>

Para poder valorar la respuesta clínica, se siguen lineamientos como los de la UICC (Unión Internacional de Control del Cáncer), que considera los siguientes parámetros:

- Respuesta clínica completa (RCc): cuando no se objetiva clínicamente ni en diagnóstico por imágenes tumor residual ni adenopatías.
- Respuesta clínica parcial: cuando el tumor medido en dos diámetros se redujo en un 50% o más.
- Enfermedad estable: cuando la reducción del tumor medido en sus dos diámetros es inferior al 50%
- Progresión de enfermedad: cuando se objetiva un aumento del 20% o más en el tamaño.<sup>7</sup>

Existen otras clasificaciones como la de la OMS y desde el 2009 la clasificación de RECIST 1.1 para tumores sólidos. Esta tiene en cuenta la sumatoria del diámetro mayor del tumor medida especialmente por imágenes (o con calibre) y el diámetro transversal de los ganglios. Se consideran los siguientes parámetros:

- Respuesta completa: ausencia de tumor residual.
- Respuesta parcial: la sumatoria de los diámetros (mama y ganglios) se redujo un 30% con respecto al inicio.
- Progresión: cuando se objetiva un aumento superior al 20% con respecto a la mejor respuesta alcanzada más un aumento absoluto de 5 mm o la aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable: cuando no califica para respuesta parcial o progresión de enfermedad.<sup>61</sup>

La valoración clínica de la respuesta, debe ser realizada en forma precoz para monitorear, cuantificar y sobre todo para suspender el tratamiento en caso de no hallarse respuesta.<sup>61</sup>

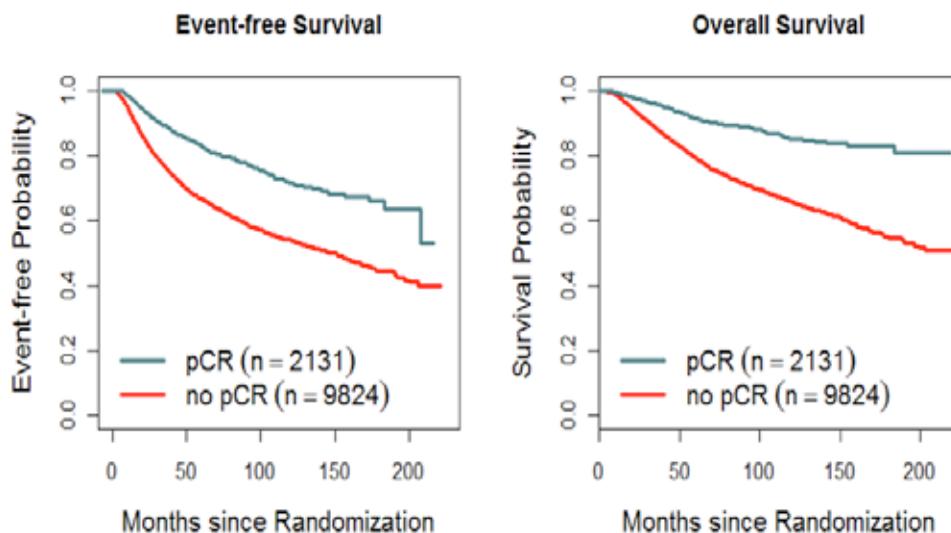
#### *2.4.1.4.2. Valoración patológica de la respuesta*

El estudio histológico de la pieza quirúrgica se considera el gold standard, para determinar la enfermedad residual.<sup>63</sup>

La respuesta completa patológica (RCp), es la ausencia del componente infiltrante tanto en la mama como en los ganglios, luego de la terapia neoadyuvante y se asocia a un aumento de SLE y a una SG extremadamente favorable (Gráfico N° 3).<sup>12</sup>

**Gráfico N° 4. Asociación de RCp con SLE y SG. Metaanálisis de estudios aleatorizados de neoadyuvancia con 200 pacientes y seguimiento de 3 años.**

Fuente: Cortázar P y col.<sup>72</sup>



Por lo tanto, hay que poner especial atención en encontrar y evaluar el lecho tumoral en las piezas quirúrgicas. Estas piezas se estadifican según la AJCC teniendo en cuenta el tamaño del tumor residual y el status ganglionar. Además, deben cortarse en lonjas paralelas y mamografiarse, si es que no se observa tumor residual evidente, a fin de incluir todas las áreas sospechosas para el estudio microscópico. Igualmente, esta clasificación no refleja fehacientemente lo que ocurre en el tumor, ya que no es lo mismo un tumor de 5 cm de diámetro con un 80% de celularidad que otro del mismo tamaño y 20% de la misma.<sup>7</sup>

Existen para ello distintas clasificaciones, una de las más utilizadas es la del MD Anderson, conocida como RCB (Residual Cancer Burden) que complementa al “yp TNM”, ya que además de medir el tumor residual, valora el porcentaje de celularidad dando una idea más exacta de la respuesta a la droga utilizada.<sup>29</sup>

Se utilizan 5 parámetros: medida del tumor tratado en la mama, porcentaje de celularidad, porcentaje de carcinoma “in situ”, número de ganglios metastásicos y tamaño de la metástasis mayor. Se ingresa

al sitio [www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB) y se obtiene un valor numérico y la clase de respuesta. Esta varía desde RCB 0 (respuesta

patológica completa) cuando no se observa tumor en la mama ni en los ganglios, RCB I cuando el tumor residual es mínimo, RCB II cuando la respuesta es parcial y RCB III cuando el tumor residual es extenso.<sup>29,61</sup> (Tabla N° 4)

Existen numerosas formas de clasificar la respuesta patológica tumoral a la QTNA, una de las más usadas, como se describe a continuación es la descrita en la Tabla N° 5.

**Tabla 4. Clasificación de carga tumoral residual (RCB).**

Fuente: Pla Farnós M.J.<sup>61</sup>

RCB 0	pCR	Ausencia de tumor mamario y ganglionar
RCB I	pPR	Respuesta parcial
RCB II		
RCB III	pNR	Quimiorresistencia

**Tabla 5. Clasificación de respuesta local de Miller & Payne.**

Fuente: Pla Farnós M.J.<sup>61</sup>

G5	Respuesta patológica completa	Sin evidencia de tumor residual invasivo; puede incluir lesión <i>in situ</i> .
G4	Focos microscópicos de carcinoma invasivo	
G3	Respuesta patológica parcial	Reducción marcada de celularidad tumoral invasiva entre 30% y 90% de la masa tumoral.
G2	Reducción discreta de celularidad tumoral invasiva de < 30% de la masa tumoral.	
G1	Enfermedad estable	Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de celularidad invasiva.

Con respecto al estado ganglionar, sigue siendo un factor pronóstico independiente de mucha importancia post QTNA. Generalmente suele existir correlación entre la respuesta tumoral en la mama y la respuesta ganglionar. Puede ser más difícil detectar metástasis ganglionar ya que estos se encuentran atróficos y con fibrosis, por lo que el número de ganglios encontrados posterior a la QTNA es inferior. También suelen hallarse áreas mixoides o mucinosas que representan remisión tumoral. Existe una clasificación de respuesta ganglionar que se describe a continuación<sup>61</sup> (Tabla N° 6)

**Tabla 6. Clasificación de respuesta ganglionar de Myller & Payne**

Fuente: Pla Farnós M.J.<sup>61</sup>

A	Ganglios linfáticos negativos	Sin cambios atribuibles a quimioterapia
B	Ganglios linfáticos positivos	
C		Con evidencia de respuesta parcial
D	Ganglios linfáticos negativos	Con cambios post-quimioterapia

A pesar de la dificultad para evaluar con precisión la respuesta, los pacientes que tienen respuestas clínicas o patológicas completas a la QTNA tienen mejores resultados. Kuerer y col. informaron una serie de 372 pacientes con CMLA que fueron todas tratadas con QTNA basada en antraciclinas. Un total de 43 (12%) pacientes lograron una RCp y tuvieron una tasa de sobrevida significativamente mejor. Aunque el tiempo de sobrevida de los que respondieron fue mejor que el de los que no respondieron, el 13% de los que respondieron completamente había recaído o muerto a los 5 años.<sup>74</sup>

En la mayoría de los estudios la RCp varía entre el 5-40% y se asocia con 80% de SG a 10 años, independientemente del esquema y del subtipo de enfermedad. La probabilidad de RCp es mayor en los tumores HER2 positivos y triples negativos (40-50%) que en tumores luminales (5-10%).<sup>7</sup>

Otras investigaciones refieren que las tasas de RCp oscilan entre el 6-15% de los casos en los regímenes basados en antraciclinas, hasta el 30% con adición de taxanos y hasta el 65% en pacientes HER2 positivo, añadiendo trastuzumab.<sup>66</sup>

Son predictores de RCp el alto grado histológico, la histología no lobulillar, (excepto carcinoma metaplásico), RE negativo, necrosis tumoral y sobreexpresión de HER2.<sup>61</sup>

La respuesta a la QTNA es un predictor a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5-10 años de seguimiento.<sup>33</sup>

En la actualidad hay pruebas suficientes que indican que, si la QTNA conduce a una RCp, el paciente disfrutará de un mejor resultado. Por lo tanto, la evaluación del grado de respuesta a la QTNA tiene un impacto importante en la selección y el manejo del seguimiento y define el resultado de cada paciente.<sup>64</sup>

## 2.5. Carcinoma mamario inflamatorio

El CMI es un subtipo clínico distinto de CMLA y corresponde al 2-4 % de los casos de cáncer de mama. La mayor incidencia se da en el Norte de África. Posee un comportamiento particularmente agresivo y mal pronóstico. A pesar de su baja incidencia, contribuye al 7% - 10% de la mortalidad por cáncer de mama.<sup>67</sup>

El término CMI, se introdujo a través de Lee y Tannenbaum, en el año 1924, estableciendo así los primeros conocimientos acerca de esta entidad, a partir de una serie de 28 pacientes. En 1938, Taylor y Meltzer, caracterizaron la presentación clínica de la siguiente manera: "El rojo que puede variar desde un tono leve hasta rojo intenso, se extiende difusamente sobre el seno, el cual se vuelve caliente, picado, y edematoso, presentándose en apariencia como la piel de la naranja. Mientras tanto el cáncer se expande rápidamente por el seno como una induración difusa. El tamaño de la mama puede aumentar hasta tres veces más su tamaño original, en el transcurso de pocas semanas". Para obtener un diagnóstico clínico aún más certero en el año 1956, Haagensen desarrolló criterios diagnósticos que aún hoy en día son útiles, basados en la historia clínica, en un examen físico cuidadoso y en una biopsia con aguja fina o gruesa para confirmar el diagnóstico.<sup>69</sup>

**Figura 2. Carcinoma inflamatorio de mama.**  
Fuente: Brahm SA, Ziani FZ.<sup>71</sup>



Desde el punto de vista clínico, el CMI se presenta típicamente con la aparición rápida de una mama aumentada de volumen, con eritema y edema en más de 1/3 de la mama, de color rosado pálido o moteado con sensación de calor y en la mayoría de los casos sin un tumor subyacente claramente palpable. En general, se presenta con adenopatías axilares palpables en un 55-80%. La evolución es rápida y suele ser confundido clínicamente con una mastitis de la que se diferencia por la ausencia de fiebre, movilización de glóbulos blancos y falta de respuesta a los antibióticos. El edema de la mama puede ser bastante pronunciado, produciendo una sensibilidad significativa y “piel de naranja”.<sup>65</sup> (Figura N° 2).

La MX generalmente muestra aumento difuso de la densidad y edema de piel. No existen datos mamográficos tempranos, antes del diagnóstico clínico. La ecografía permite detectar un tumor subyacente en un porcentaje elevado de casos o un área de infiltración heterogénea en el parénquima mamario o como un conglomerado de masas cubiertas por piel y edema subcutáneo y es importante para orientar el sitio de biopsia.<sup>29</sup>

También la RMN ha demostrado ser el método más sensible para detectar CMI primario. Y aumenta la sensibilidad al utilizar Gadolinio. La RMN frecuentemente encuentra en pacientes con CMI: engrosamiento difuso de la piel (frecuentemente más de 13 mm) asociado a aumento mamario, edema, y masa o distorsión de la arquitectura mamaria. Otros hallazgos en RMN que se asocian a CMI, al utilizar una secuencia T2 con grasa suprimida, son conductos linfáticos dilatados con edema de la mama o de la pared torácica. El PET es una técnica sensitiva al cambio metabólico de los tejidos, así que, como los cambios funcionales preceden los cambios anatómicos, es una forma diagnóstica temprana de cáncer de mama. F-18 fluorodesoxiglucosa PET, tiene el potencial de detectar tejido tumoral temprano en la mama, debido a que en este aumenta el metabolismo de glucosa, contrastando con el resto del tejido normal circundante. La RMN con contraste y el PET aportan al diagnóstico y a la valoración de la respuesta al tratamiento.<sup>70</sup>

El diagnóstico se efectúa mediante lo que se ha dado en llamar “biopsia tridimensional de mama”, que incluye piel, celular y tejido mamario subyacente, realizado sobre el área más sospechosa. Si bien es característico de estos tumores las embolias tumorales en los linfáticos dérmicos, su ausencia en el material de biopsia NO excluye el diagnóstico de CMI. No obstante, es recomendable la inclusión de piel en la biopsia y que el patólogo informe de la presencia o ausencia de dichas embolias.<sup>7</sup>

El CMI no tiene un tipo histológico definido y cualquier tipo de cáncer puede presentarse bajo la forma inflamatoria. En general se trata de tumores de alto grado, con receptores hormonales negativos, alta frecuencia de tumores HER2 positivos y elevado ki<sup>67</sup>. Considerado por la AJCC como T4d, forma parte del extenso y heterogéneo estadio III y así se consigna en la historia clínica.<sup>68</sup>

Alrededor del 15-30% de estos tumores se encuentran diseminados al momento de la primera consulta, por lo que es mandatorio la estadificación inicial con TAC de tórax y abdomen, centellograma óseo corporal total o PET si se dispone de acceso al mismo.<sup>70</sup>

Históricamente, los pacientes con CMI han tenido resultados desalentadores con terapias locales de modalidad única, como cirugía o radioterapia. La experiencia en el Centro Oncológico M.D. Anderson durante los últimos 20 años fue informada por Ueno et al. con ciento setenta pacientes que recibieron terapia de modalidad combinada que consistió en QTNA basada en doxorrubicina, terapia local con radiación o mastectomía y quimioterapia adyuvante. Los pacientes que se sometieron a mastectomía también recibieron radioterapia adyuvante. En esa serie, la SG fue del 40% a los 5 años y del 33% a los 10 años, lo que puso de manifiesto, una mejora significativa con respecto a los controles históricos. El 71% de los pacientes respondió a la QTNA. Otros estudios también han informado altas tasas de respuesta a la QTNA. El estudio de Ueno y col. también mostró la importancia de la respuesta a la QTNA. Los pacientes que mostraron una RCp a la QTNA tuvieron una tasa de SLE del 44% a los 15 años en comparación con una tasa del 7% en los pacientes que no respondieron.<sup>26,70</sup>

Otras series grandes de pacientes con carcinoma inflamatorio han mostrado tasas de supervivencia similares, lo que demuestra el claro impacto de la QTNA en el pronóstico de esta enfermedad.

En cuanto al tratamiento, la cirugía de inicio está contraindicada. El manejo multidisciplinario deberá iniciarse con QTNA en base a antraciclinas y taxanos de ser posible. De responder adecuadamente se realizará el esquema completo de neoadyuvancia. De tratarse de tumores HER2 positivos, se indicará tratamiento con terapias anti HER2 (trastuzumab) concomitante con los taxanos. En caso de respuesta se procederá al tratamiento quirúrgico. El mismo consiste en mastectomía de Madden. No debe realizarse cirugía conservadora aun con respuesta clínica completa, por la alta incidencia de recurrencias locales. Tampoco está indicada la técnica del ganglio centinela por el bloqueo linfático tumoral que presentan estos tumores y la alta tasa de falsos negativos. No se recomienda la mastectomía con conservación de piel ni la reconstrucción inmediata.

Siempre se indicará radioterapia sobre lecho de mastectomía y áreas ganglionares aun con respuesta patológica completa (R<sub>Pc</sub>). En caso de no respuesta a la quimioterapia se realizará radioterapia sobre volumen mamario y áreas ganglionares. Si posteriormente la paciente se encuentra libre de enfermedad a distancia, se podrá indicar la mastectomía de Madden. Luego de finalizado el tratamiento locorregional la paciente proseguirá con tratamiento sistémico, hormonal o biológico.<sup>12,29</sup>

La Sociedad Americana de Oncología Médica recomienda realizar el seguimiento con un examen físico cada 3 a 6 meses en combinación con MX anual de la mama contralateral. Además, se recomienda ecografía de mama contralateral y de ganglios linfáticos locorregionales en forma anual.<sup>69</sup>

Si bien se logró un progreso en el tratamiento de esta enfermedad, solo un tercio de las mujeres se cura. El advenimiento de la quimioterapia sistémica ha hecho posible la cura de más pacientes. Es evidente que se necesitan más avances en la comprensión y el tratamiento del CMI. Los descubrimientos recientes de las distintas características biológicas que caracterizan al carcinoma inflamatorio pueden abrir el camino hacia el desarrollo de nuevas terapias. Otras posibles dianas terapéuticas incluyen mediadores del angiogénesis como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos básico y Flt - 1, que se sobreexpresan en los cánceres de mama inflamatorios.<sup>29</sup>

El uso de antiangiogénicos, como el bevacizumab se evaluó en los estudios GBG44 y NSABP B-40 y se obtuvo un aumento de la R<sub>Pc</sub>. Pero actualmente solo se usa en CMI con diseminación a distancia.<sup>12</sup>

A pesar de los esfuerzos en curso para formular mejores diagnósticos, tratamientos e investigaciones, la supervivencia de los pacientes con CMI no ha mejorado significativamente y hasta la fecha no existen agentes terapéuticos que se dirijan específicamente al CMI.<sup>67</sup>

### III. CONCLUSIONES

Si bien en la actualidad contamos con estudios por imágenes cada vez más precisos para el diagnóstico de CMLA, que ayudaron a disminuir la cantidad de casos en algunos sectores de la población, esta patología continúa siendo un problema clínico bastante complejo debido a la alta tasa de recaída de las pacientes y la baja SG.

Muchas de las investigaciones a las que se hace referencia en esta monografía, sentaron las bases de lo que actualmente es el tratamiento con QTNA en el CMLA. Los resultados de estos estudios, que con el transcurso del tiempo fueron incluidos en los protocolos de tratamiento, demuestran como el uso combinado de antraciclinas y taxanos es el gold standard para tratar esta patología tan heterogénea.

Teniendo en cuenta el estado en el que las pacientes con CMLA se presentan a la consulta, el tratamiento de QTNA produjo avances de características significativas, ya que su incorporación transformó los tumores técnicamente inoperables en operables y permitió realizar cirugías conservadoras, minimizando el impacto físico y psicológico. Asimismo, la terapia endocrina neoadyuvante utilizada en tumores RE y RP positivos, demostró los mismos beneficios.

La doble combinación de agentes anti HER2, como trastuzumab y pertuzumab asociados a QTNA, se convirtieron en una terapia altamente eficaz, aumentando la efectividad de la quimioterapia primaria.

En la actualidad el mejor control de la enfermedad se logra con QTNA, junto a anticuerpos monoclonales si el tumor es HER2 positivo y terapia endocrina neoadyuvante si el tumor posee RE y RP positivos. Esto seguido por cirugía y luego radioterapia si correspondiera.

La RCp a la QTNA cumple un rol fundamental, debido a que está totalmente relacionada con la SG y SLE. En este sentido, si el paciente logra una RCp también tendrá un mejor pronóstico.

A pesar de los progresos logrados en el campo de la mastología en las últimas décadas, el tratamiento del CMI no ha podido garantizar un aumento importante en la SG de los pacientes que lo padecen.

El manejo del CMLA es sumamente complejo, por lo tanto, es necesaria la participación de las especialidades apropiadas en un equipo transdisciplinario que incluye, mastólogos, radioterapeutas, oncólogos, especialistas en imágenes, patólogos, psicooncólogos, trabajadores sociales, enfermeras y cuidados paliativos, entre otros. Es crucial que los profesionales de la salud estén preparados para cambiar y adaptar las estrategias de tratamiento, al estado de la enfermedad, a los efectos adversos del tratamiento y a mejorar la calidad de vida y prioridades de los pacientes.

Con las nuevas investigaciones en curso se esperan lograr avances que actualicen y mejoren los esquemas de neoadyuvancia, así como nuevos predictores de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

### III. REFERENCIAS

1. Instituto Nacional del Cáncer. Programa Nacional del cáncer de mama. Ministerio de salud de la República Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc> ◀
2. Cabero Roura, Cabrillo Rodríguez. Tratado de Ginecología y Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción. Ed. Médica Panamericana 2013. 2da edición. ◀
3. GLOBOCAN 2019: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2019. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. ◀
4. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein [Breast cancer epidemiology. *Presse Med.* 2019;48(10):1076-1084. ◀
5. T.Ahmad, A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1152:1-7. doi:10.1007/978-3-030-20301-6\_1 ◀◀
6. Bland-Copeland III. La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Editorial Panamericana, 3ª edición, 2007. ◀◀◀◀◀◀◀◀
7. González E, Noblia C. Tratamiento sistémico y neoadyuvancia: parámetros de evaluación para su indicación. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, guía de procedimientos 1ra.ed. Ciudad Autónoma de Bs. As.: Ediciones Journal SA, 2016, pp 99 ◀◀◀◀◀◀◀◀◀◀
8. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A, editors. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual.* 7th ed. Springer; New York, 2010 ◀
9. Viniega, M., Buffa R., Manual operativo de evaluación clínica mamaria. 3a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Instituto Nacional del Cáncer, 2014. 1:13-14. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc/recursos-graficos/pncm-equipos-salud> ◀◀
10. Cortese, G., Itala, J., Lange, D., Provenzano, L. Enfermedades de la glándula mamaria. Manejo integral de la patología benigna y maligna. Ed. Médica Panamericana 2014. ◀◀◀◀◀◀◀◀◀◀
11. Meuwly JY. L'échographie dans le dépistage du cancer du sein: un outil efficace dans un dépistage personnalisé [Ultrasound for Breast Cancer Screening: an Effective Tool in a Personalized Screening]. *Praxis (Bern 1994).* 2015;104(25):1399-1404. ◀
12. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer.* Ver. 4.2020. May 8 2020. NCCN.org ◀◀◀◀◀◀◀◀◀◀
13. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer.* 2007;110(11):2420-2427. ◀◀
14. Shahzad R, Masood M, Shahid A, Mirza ZR, Cheema FE, Fatima I. Sonographically guided metallic clip placement for tumour localization in early breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(10):1501-1504. ◀
15. Masroor I, Zeeshan S, Afzal S, et al. Outcome and Cost Effectiveness of Ultrasonographically Guided Surgical Clip Placement for Tumor Localization in Patients undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(18):8339-8343. ◀◀
16. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014; 23: 526-37 ◀
17. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-analysis, jnci: *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97 (3): 188-194. ◀◀
18. Rastogi P et al Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26 (5): 778-85. ◀◀
19. 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. ◀
20. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, Dorval T, Jouve M, Garcia Giral E et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1668-71 ◀
21. Montero AJ, Diaz Montero CM, Deutsch YE et al. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with her 2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132 (1): 215-23.
22. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555. doi:10.1097/00000658-189407000-00075 ◀
23. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-194. doi:10.1093/jnci/dji021 ◀◀
24. Papat S, Smith IE. Re: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):858-859. ◀

25. Pizarro G, Barchuk S. Respuesta patológica completa, cirugía conservadora y recidivas a distancia en tumores localmente avanzados: resultados en 30 años de tratamiento neoadyuvante. *Revista Argentina de Mastología* 2019 [volumen 38] nº 137 pag 87-97 ◀
26. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist*. 2003;8(6):521-530. doi:10.1634/theoncologist.8-6-521 ◀◀◀◀◀
27. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):460-469. doi:10.1200/JCO.1999.17.2.460
28. Franceschini G, Sanchez AM, Di Leone A, et al. Update on the surgical management of breast cancer. *Ann Ital Chir*. 2015;86(2):89-99. ◀
29. Pautas en oncología. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer. Instituto de Oncología Angel Roffo. 2018. ◀◀◀◀◀◀◀◀◀◀
30. Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. Enfermedades de la mama. 2009 Kaufmann M et al. *Ann of Oncology* Nov 2007 ◀
31. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(10):642-652. doi:10.1016/j.clon.2017.06.003 ◀
32. Platas E.I. Manejo Del Cáncer De Mama Localmente Avanzado. 59 *Rev Arg Mastol* 2010; 29(102): 53-74 ◀◀
33. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Montserrat Velasco Capellas, Susana Martínez Peralta, Paula Cerdà Serdá, Anna Estival González, Manuel Fernández Bruno, Pilar Lianes Barragan *Rev Senol Patol Mamar* 2012;25:14-21 ◀
34. Gralow J., Zujewski J., Winer E. Preoperative therapy in Invasive Breast Cancer: Reviewing the State of the Science and Exploring New Research Directions. *J Clin Oncol* 2008;26:778.
35. A.C. Wolff, N.E. Davidson. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 18 (2000), pp. 1558-1569 <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2000.18.7.155> ◀
36. 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):2483-2493. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2483 ◀
37. J. Van der Hage, C.J.H. Van de Velde, J.P. Julien, M. Tubiana-Hulin, C. Vandervelden, L. Duchateau. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 19 (2001), pp. 4224-4237 ◀
38. L. Gianni, J. Baselga, W. Eiermann, G. Guillem Porta, V. Semiglazov, A. Lluch, 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*, 11 (2005), pp. 8715-8721 ◀
- 39 H.D. Bear, S. Anderson, A. Brown, R. Smith, E.P. Mamounas, B. Fisher, 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*, 21 (2003), pp. 4165-4174 ◀
40. T.R.J. Evans, A. Yellowlees, E. Foster, H. Earl, D.A. Cameron, A.W. Hutcheon, 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*, 23 (2005), pp. 2988-2995 ◀
41. H.D. Bear, S. Anderson, R.E. Smith, Ch.E. Geyer Jr., E.P. Mamounas, B. Fisher, 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*, 24 (2006), pp. 2019-2027 ◀
42. G. Von Minckwitz, G. Raab, A. Caputo, M. Schütte, J. Hilfrich, J.U. Blohmer, 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 GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2676-2685 ◀
43. M. Untch, G. Konecny, N. Ditsch, Y. Sorokina, V. Moebus, B. Muck, 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*, 21 (2002), pp. 133a ◀
44. M.C. Green, A.U. Buzdar, T. Smith, N.K. Ibrahim, V. Valero, M.F. Rosales, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 5983-5992 ◀

45. I.C. Smith, S.D. Heys, A.W. Hutcheon, I.D. Miller, S. Payne, F.J. Gilbert, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 1456-1466
46. G. Von Minckwitz, S. Kümmel, P. Vogel, C. Hanusch, H. Eidtmann, J. Hilfrich, et al. Neoadjuvant vinorelbine- capecitabine Versus docetaxel- doxorubicin- cyclophosphamide in early non responsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst*, 100 (2008), pp. 542-551 ◀
47. Velasco Capellas M. et al. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev. Senol Patol Mamar.* (2012)25, pp 14-21. ◀
48. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-2031. ◀
49. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43. ◀◀
50. Cesaroni S., Diaz M., Ismael J., Pesce V. Cáncer de mama avanzado: terapia anti Her 2 Neu. Guía de práctica clínica. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación ◀◀
51. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12): e667]. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-647. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4 ◀
52. M. Untch, S. Loibl, J. Bischoff, H. Eidtmann, M. Kaufmann, J.U. Blohmer, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13 (2012), pp. 135-144 ◀
53. L. Gianni, T. Pienkowski, Y.-H. Im, L. Roman, L.-M. Tseng, M.-C. Liu, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13 (2012), pp. 25-32 ◀
54. Schneeweiss A. et al. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: an exploratory analysis of the TRYPHAENA study *Breast Cancer Res*. 2014; 16(4): R73. ◀
55. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2012 Feb 18;379(9816):616. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected]. *Lancet*. 2012;379(9816):633-640. doi:10.1016/S0140-6736(11)61847-3 ◀
56. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019;14:103–110 ◀
57. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006;106(10):2095-2103. ◀
58. José Terán Dávila, Alejandro D. Teppa Garrán. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:424-35. ◀
59. 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(22):5108-5116. ◀
60. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1587-1592. ◀
61. Pla Farnós M.J. Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria. Departamento de Ginecología y Obstetricia Preventiva. Hospital Bellvitge. Universidad Autónoma de Barcelona. 2015.(1)27-31. ◀◀◀
62. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):814-819. ◀
63. García Mur C., Cruz Ciria S., Castan Senar A. Role of breast magnetic resonance imaging in assessing res-

- ponse to neoadjuvant therapy. *Rev Senol Patol Mamar.* 2015;28:181-187. ◀◀
64. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Health (Lond).* 2016;12(5):480-491. ◀
65. American Joint Committee on Cancer(AJCC).BreAJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition.The American College of Surgeons (ACS), Chicago, Illinois.st Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual.2018. ◀◀
66. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;608:1-22. ◀◀
67. Menta A, Fouad TM, Lucci A, et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):787-800 ◀◀◀
68. Azar M.E.Carcinoma inflamatorio de la mama. Experiencia del Instituto Angel Roffo. *Rev Arg ocrinMastol* 2004; 23(81):315-327. ◀
69. Monge Castro C., Durán G. Gamboa Montero G., Herrera Mora G. Cáncer de Mama Inflamatorio: Un Reto Diagnóstico y Terapéutico .Asociación costarricense medicina forense Vol. 30 (1), Marzo 2013 ◀◀
70. Robertson, F., Bondy, M., Cristofanilli, M., et al. (2010). Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 60(6), 351-375.◀◀
71. Brahm SA, Ziani FZ. Cancer du sein inflammatoire [Inflammatory breast cancer]. *Pan Afr Med J.* 2016; 23:260. Published 2016 Apr 29. doi:10.11604/pamj.2016.23.260.9055
72. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet.* 2014;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8 ◀
73. Martínez Vázquez P, Burruchaga H., Abeszyc D., Forno M., De La Roza L., Arias S. Cáncer de mama localmente avanzado.Características y manejo en el Hospital Magdalena V.de Martínez Pacheco, Partido de Tigre. *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33(118): 28-38. ◀
74. Pereira S., Colo F., Ponce C. et al. Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados . Experiencia de 15 años en el Instituto Alexander Fleming. *Revista Argentina de Mastología.* 2019;38(138):14-21. ◀
75. Zaharia M., Henry Gómez H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013; 30(1):73-78 ◀
76. National Cancer Database - American College of Surgeons. <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb> ◀
77. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:27. Published 2017 Jul 20. doi:10.1038/s41523-017-0029-3 ◀

# ÍNDICE

<b>RESÚMEN</b>	Pág. 3
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	Pág. 4
<b>II. DESARROLLO</b>	Pág. 7
<b>2.1. Definición</b>	pág. 7
<b>2.2. Epidemiología</b>	pág. 8
<b>2.3. Diagnóstico y evaluación pretratamiento</b>	pág. 12
<b>2.4. Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado</b>	Pág. 16
<b>2.4.1. Neoadyuvancia</b>	Pág. 17
<b>2.4.1.1. Quimioterapia neoadyuvante (QTNA)</b>	Pág. 17
<i>2.4.1.1.1. Indicaciones y objetivos de QTNA</i>	Pág. 18
<i>2.4.1.1.2. Esquemas en QTNA</i>	Pág. 20
<b>2.4.1.2. Rol de antagonistas HER2</b>	Pág. 26
<b>2.4.1.3. Terapia endocrina neoadyuvante</b>	Pág. 29
<b>2.4.1.4. Seguimiento en neoadyuvancia</b>	Pág. 30
<i>2.4.1.4.1. Valoración clínica de la respuesta</i>	Pág. 30
<i>2.4.1.4.2. Valoración patológica de la respuesta</i>	Pág. 32
<b>2.5. Carcinoma mamario inflamatorio</b>	Pág. 35
<b>III. CONCLUSIONES</b>	Pág. 40
<b>IV. BIBLIOGRAFÍA</b>	Pág. 41