

Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Vol 25

Suplemento

2021



Editorial

Actualizaciones en el tratamiento del cáncer de mama y melanoma de tronco y extremidades

Dra. Sandra Díaz

Artículo especial

Omisión de vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama temprano y ganglio centinela positivo

Raúl Sudr ez-Rodríguez, Ximena Briceño-Morales, María Andrea Quintero-Ortíz, Patricia López-Correa, Luis Guzmán-AbiSaab, Sergio Cervera-Bonilla, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Carlos Duarte-Torres, Sandra E. Díaz-Casas

Hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Ximena Briceño-Morales, Oswaldo Sánchez-Castillo, Juan Carlos Velásquez, Carlos E. Bonilla González, Sergio Cervera-Bonilla, Luis Guzmán-AbiSaab, Ricardo Bruges-Maya, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas

Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia

María A. Quintero-Ortíz, Ximena Briceño-Morales, Oswaldo Sánchez-Castillo, Juan Carlos Velásquez, Carlos E. Bonilla González, Luis Guzmán-AbiSaab, Sergio Cervera-Bonilla, Ricardo Bruges-Maya, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas

Ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia

Leidy Juliana Puerto-Horta, Patricia López-Correa, Sergio Cervera-Bonilla, Luis Guzmán-AbiSaab, Mauricio García-Mora, Carlos Lehmann-Mosquera, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte-Torres, Aidee Zoraya Baez-Guzman, Edgar Iván González-Rodríguez, Sandra Esperanza Díaz-Casas

Manejo sistémico adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a quimioterapia neoadyuvante. Actualización de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá-Colombia

Felipe González, Andrea Zuluaga-Liberato, Patricia López-Correa, Juan Carlos Velásquez, Carlos Bonilla González, Oswaldo Sánchez-Castillo, Sergio Cervera-Bonilla, Ricardo Bruges-Maya, Fernando Contreras-Mejía, Luis Guzmán-AbiSaab, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Sandra E. Díaz-Casas

Tratamiento quirúrgico ganglionar regional en los pacientes con melanoma primario localizado y biopsia de ganglio centinela positivo: Conducta clínica en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Ivan Mari no-Lozano, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte-Torres, Sergio Cervera-Bonilla, Patricia López-Correa, Sandra Esperanza Díaz-Casas



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

CONTENIDO

Actualizaciones en cáncer de mama y melanoma.

Editorial

Actualizaciones en el tratamiento del cáncer de mama y melanoma de tronco y extremidades
Dra. Sandra Díaz

121

Artículo especial

Omisión de vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama temprano y ganglio centinela positivo
Raúl Suárez-Rodríguez, Ximena Briceño-Morales, María Andrea Quintero-Ortiz, Patricia López-Correa, Luis Guzman-AbiSaab, Sergio Cervera-Bonilla, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Carlos Duarte-Torres, Sandra E. Díaz-Casas

123

Hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Ximena Briceño-Morales, Oswaldo Sánchez-Castillo, Juan Carlos Velasquez, Carlos E. Bonilla González, Sergio Cervera-Bonilla, Luis Guzman-AbiSaab, Ricardo Bruges-Maya, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas

130

Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia

María A. Quintero-Ortiz, Ximena Briceño-Morales, Oswaldo Sánchez-Castillo, Juan Carlos Velasquez, Carlos E. Bonilla González, Luis Guzman-AbiSaab, Sergio Cervera-Bonilla, Ricardo Bruges-Maya, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas

142

Ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje
Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia

Leidy Juliana Puerto-Horta, Patricia Lopez-Correa, Sergio Cervera-Bonilla, Luis Guzman-AbiSaab, Mauricio García-Mora, Carlos Lehmann-Mosquera, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte-Torres, Aídee Zoraya Baez-Guzman, Edgar Iván Gonzalez-Rodriguez, Sandra Esperanza Díaz-Casas

152

Manejo sistémico adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a
quimioterapia neoadyuvante. Actualización de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de
Cancerología, Bogotá-Colombia

Felipe Gonzalez, Andrea Zuluaga-Liberato, Patricia Lopez-Correa, Juan Carlos Velasquez, Carlos Bonilla Gonzalez, Oswaldo Sánchez-Castillo Sergio Cervera-Bonilla, Ricardo Bruges-Maya, Fernando Contreras-Mejía, Luis Guzman-AbiSaab, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Sandra E. Díaz-Casas

160

Tratamiento quirúrgico ganglionar regional en los pacientes con melanoma primario localizado y biopsia de
ganglio centinela positivo: Conducta clínica en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Ivan Mariño-Lozano, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte-Torres, Sergio Cervera-Bonilla, Patricia Lopez-Correa, Sandra Esperanza Díaz-Casas

167

Imagen de portada

Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos y Unidad Funcional de Oncología
Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá - Colombia.

CONTENTS

Updates on breast cancer and melanoma.

Editorial

Updates in the treatment of breast cancer and melanoma of the trunk and extremities
Dra. Sandra Díaz

121

Special article

Omission of axillary lymph node dissection in early-stage breast cancer with positive sentinel lymph node biopsy
Raúl Suárez-Rodríguez, Ximena Briceño-Morales, María Andrea Quintero-Ortiz, Patricia López-Correa, Luis Guzman-AbiSaab, Sergio Cervera-Bonilla, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Carlos Duarte-Torres, Sandra E. Díaz-Casas

123

Adjuvant hormonal therapy for breast cancer: Update of evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

Ximena Briceño-Morales, Oswaldo Sánchez-Castillo, Juan Carlos Velasquez, Carlos E. Bonilla González, Sergio Cervera-Bonilla, Luis Guzman-AbiSaab, Ricardo Bruges-Maya, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas

130

Hormonal therapy for metastatic breast cancer: Update of evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

María A. Quintero-Ortiz, Ximena Briceño-Morales, Oswaldo Sánchez-Castillo, Juan Carlos Velasquez, Carlos E. Bonilla González, Luis Guzman-AbiSaab, Sergio Cervera-Bonilla, Ricardo Bruges-Maya, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Fernando Contreras-Mejía, Eduardo Rojas, Sandra E. Díaz-Casas

142

Post-neoadjuvant chemotherapy sentinel node in breast cancer: Therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

Leidy Juliana Puerto-Horta, Patricia Lopez-Correa, Sergio Cervera-Bonilla, Luis Guzman-Abisaab, Mauricio García-Mora, Carlos Lehmann-Mosquera, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte-Torres, Aídee Zoraya Baez-Guzman, Edgar Iván González-Rodríguez, Sandra Esperanza Díaz-Casas

152

Adjuvant systemic management in patients with breast cancer and residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy: Clinical management at the National Cancer Institute of Colombia

Felipe Gonzalez, Andrea Zuluaga-Liberato, Patricia Lopez-Correa, Juan Carlos Velasquez, Carlos Bonilla Gonzalez, Oswaldo Sánchez-Castillo Sergio Cervera-Bonilla, Ricardo Bruges-Maya, Fernando Contreras-Mejía, Luis Guzman-AbiSaab, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte, Sandra E. Díaz-Casas

160

Surgical regional lymph node treatment in patients with localized primary melanoma and positive sentinel lymph node biopsy: Clinical management at the National Cancer Institute of Colombia

Ivan Mariño-Lozano, Carlos Lehmann-Mosquera, Mauricio García-Mora, Javier Angel-Aristizabal, Carlos Duarte-Torres, Sergio Cervera-Bonilla, Patricia Lopez-Correa, Sandra Esperanza Díaz-Casas

167

Cover image

Functional Unit of breast and soft tissue cancer and Functional Unit of clinical oncology National Cancer Institute. Bogotá - Colombia

COMITE EDITORIAL

Editores asociados

Maria Mercedes Bravo
Grupo Biología del Cáncer
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Ricardo Brugués
Facultad de Medicina, Posgrado
Oncología, Universidad el Bosque.
Colombia. Servicio de Oncología,
Hospital San Ignacio.
Colombia

Enrique Cadena-Piñeros
Dpto Cirugía, Unidad de
Otorrinolaringología, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional de
Colombia. Colombia

M. Constanza Camargo
Earl Stadtman Investigator
Division of Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute
Rockville, USA

Luis Carvajal
UC Davis Genome Center and
Department of Biochemistry and
Molecular Medicine, School of Medicine,
University of California, Davis. USA

Carlos Alfonso Duarte
Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía
Oncológica, Universidad Militar Nueva
Granada. Colombia

Carmen García-Macías
Servicio de Patología Molecular
Comparada, Centro de Investigación del
Cáncer- IBMCC. Universidad de
Salamanca-CSIC. España

Carlos Arturo Hernández
Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.
Colombia

Mónica Molano
Medical Scientist. The Royal Women's
Hospital. Australia

Raúl Murillo
Director Centro Javeriano de Oncología,
Hospital Universitario San Ignacio.
Colombia

Jesús Pérez-Losada
Instituto de Biología Molecular y Celular
del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de
Salamanca.
España

Marion Piñeros
Cancer Surveillance Section,
International Agency for Research on
Cancer. France

Sandra Milena Quijano
Grupo de Inmunobiología y Biología
Celular. Departamento de Microbiología,
Pontificia Universidad Javeriana.
Colombia

Ricardo Sánchez
Instituto de Investigaciones Clínicas.
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia.

Luis Felipe Torres
Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto
Nacional de Cancerología. Colombia

Jean Paul Vernot
Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia

Stefano Vinaccia Alpi
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Psicología
Universidad del SINU
Montería, Colombia.

Jovanny Zabaleta
Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana
State University Health Sciences Center,
Louisiana Cancer Research Center. USA

Editora en jefe

Carolina Wiesner Ceballos
Directora General
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez
Instituto de Biología Molecular y
Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca/CSIC
España

Secretaria

María Esperanza Garzón Rodríguez
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia

Corrección de estilo

Bernardo Rengifo
Colombia

Revista Colombiana de Cancerología



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología
Enero - Marzo / 2021

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (571) 4320160 Ext. 4905 - Home page: www.cancer.gov.co, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las acciones realizadas por su fabricante.

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología
Avenida 1ra No. 9-85
Apartado aéreo 17158
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571)(571) 4320160 Ext. 4905

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



EDITORIAL

Actualizaciones en el tratamiento del cáncer de mama y melanoma de tronco y extremidades

Updates in the treatment of breast cancer and melanoma of the trunk and extremities

DOI: <https://doi.org/10.35509/01239015.801>

Los avances terapéuticos en oncología, especialmente para el cáncer de mama y melanoma, sumados a un mayor conocimiento de la biología tumoral, han conducido a cambios importantes en el tratamiento médico y quirúrgico de estas dos patologías.

Durante los años 2019 y 2020, la Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos, junto con la Unidad funcional de Oncología Clínica, del Instituto Nacional de Cancerología y para algunos temas específicos, las Unidades de Radiología y Patología, hemos venido desarrollando reuniones de actualización sobre temas de gran importancia que impactan la conducta terapéutica hacia los pacientes con cáncer de mama y melanoma.

Para el desarrollo de estas actualizaciones, se contó con la participación de un especialista en entrenamiento para la búsqueda de la evidencia científica disponible y con la selección de los artículos bajo la supervisión de los profesores de la Unidad. Durante los años 2019 y 2020, se realizaron entre dos y tres reuniones académicas con los servicios involucrados en cada uno de los temas seleccionados. La dinámica de estas reuniones se iniciaba con una presentación de la evidencia científica relevante, con actualización de la misma a noviembre 2020, en cabeza del especialista en entrenamiento asignado previa supervisión por los docentes del servicio, junto con el análisis de la experiencia de la Unidad Funcional (información de nuestras publicaciones y de la base de datos de cáncer de mama), seguidos por la discusión al interior de los grupos involucrados. Finalmente, se establecían los cambios de conducta

en el abordaje terapéutico de cada uno de los temas evaluados.

Dada la importancia de los temas discutidos y la relevancia del Instituto como entidad reguladora del cáncer en Colombia, se tomó la decisión de plasmar las discusiones académicas en seis documentos para su difusión en el país. Dichos manuscritos constan de introducción al tema específico, objetivos, conceptos clave, justificación para el cambio de conducta y la experiencia de la Unidad en el tema, metodología, revisión de la evidencia científica -donde se incluyeron los estudios clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas relevantes para cada tema-; por último, se exponía el abordaje terapéutico adoptado, fruto de la discusión conjunta con los grupos involucrados, basada en los resultados de los ensayos clínicos y nuestra realidad.

Los temas objeto de análisis y actualización, en relación al cáncer de mama, fueron:

1. Omisión de vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama temprano y ganglio centinela positivo.
2. Ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante.
3. Hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama.
4. Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico.
5. Manejo sistémico adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual posterior a quimioterapia neoadyuvante.

El tema seleccionado en el melanoma de tronco y extremidades fue:

1. Tratamiento quirúrgico ganglionar regional en los pacientes con melanoma primario localizado y biopsia de ganglio centinela positivo.

Dra. Sandra Díaz

Cirujana de Mama y Tejidos Blandos

Coordinadora de la Unidad Funcional de Mama
y Tejidos Blandos

Instituto Nacional de Cancerología,
Bogotá, Colombia.

ARTÍCULO ESPECIAL

Omisión de vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama temprano y ganglio centinela positivo

Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Omission of axillary lymph node dissection in early-stage breast cancer with positive sentinel lymph node biopsy

Update of evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

Raúl Suárez-Rodríguez^a , Ximena Briceño-Morales^b , María Andrea Quintero-Ortíz^b , Patricia López-Correa^c , Luis Guzmán-AbiSaab^d , Sergio Cervera-Bonilla^e , Javier Angel-Aristizabal^e , Carlos Lehmann-Mosquera^e , Mauricio García-Mora^f , Carlos Duarte-Torres^e , Sandra E. Díaz-Casas^e

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 06/04/2021

Disponible en internet: 01/05/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.749>

Abstract

In breast cancer, the sentinel lymph node (SLN) is the first node to receive lymphatic drainage from the breast area containing the tumor, and is able to predict the status of the other axillary nodes. In recent years, multiple studies have shown the little impact of axillary lymph node dissection (ALND) in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS), which in turn has made it possible to establish criteria to omit axillary lymphadenectomy in patients with early-stage breast cancer. Women with infiltrating breast cancer and T1 and T2 tumors, and with clinically negative axilla, are candidates for SLN biopsy. If the SLN is positive, axillary dissection can be omitted only if the following requirements are met: 1) surgical management of the primary tumor with conservative surgery or mastectomy, 2) negative surgical resection margins for malignancy, and 3) SLN pathology report showing up to two sentinel nodes positive for micro- or macro-metastasis, without extracapsular extension or with an extracapsular extension ≤ 2 mm. Additionally, it is important to provide postoperative radiotherapy with high tangential fields to the whole breast or chest wall, and to the lower axillary region (a large part of axillary levels I and II), as well as the best adjuvant systemic treatment according to tumor biology.

Keywords: Breast neoplasms, sentinel lymph node, lymph node dissection, adjuvant radiotherapy

Resumen

En cáncer de mama, el ganglio centinela (GC) es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del área de la mama que contiene el tumor, siendo capaz de predecir el estado de los demás ganglios axilares. En los últimos años, múltiples estudios han demostrado el poco impacto que tiene el vaciamiento axilar (VA) en términos de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG), lo que a su vez ha permitido establecer algunos criterios para omitir la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. Las mujeres con cáncer de mama infiltrante y tumores T1 y T2, con axila clínicamente negativa, son candidatas a la realización del GC. Si el GC es positivo, puede omitirse el VA sólo si se cumplen los siguientes requisitos: 1) manejo quirúrgico del tumor primario con cirugía conservadora o mastectomía, 2) bordes de resección quirúrgicos negativos para malignidad y 3) reporte de patología del GC que muestre hasta dos GC positivos para micro o macrometástasis, sin extensión extracapsular, o con una dimensión de la extensión extracapsular ≤ 2 mm. Adicionalmente, debe asegurarse la radioterapia posoperatoria de campos tangenciales altos de toda la mama o la pared del tórax, y de la región axilar baja (gran parte de los niveles I y II de la axila), y el mejor tratamiento sistémico adyuvante de acuerdo con la biología tumoral.

Palabras clave: Cáncer de mama, ganglio centinela, vaciamiento axilar, radioterapia adyuvante

^a. Especialista en entrenamiento en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. FUCS – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en entrenamiento en Mastología. FUCS – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Patología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Mastología. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e. Especialista en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f. Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Introducción

En cáncer de mama, el ganglio centinela (GC) es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del área de la mama que contiene el tumor, por lo que la biopsia de este ganglio es un método seguro y preciso para detectar la presencia de metástasis ganglionares, permitiendo así predecir el compromiso de los demás ganglios axilares. *La Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama*, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el año 2013, determinó los criterios de omisión del vaciamiento axilar (VA) con la evidencia publicada hasta ese momento. Sin embargo, en los últimos años ha surgido literatura relevante que justifica la omisión del VA en un grupo más amplio de pacientes, sin ningún impacto en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni en la supervivencia global (SG), pero con una disminución importante en la morbilidad derivada de la linfadenectomía axilar. Lo anterior motivó al Servicio de Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), a revisar de nuevo la evidencia científica disponible a noviembre 2020, y establecer así los cambios pertinentes en la conducta terapéutica de las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos (tumores T1-2 y axila clínicamente negativa).

Objetivos

- Describir los criterios para la omisión del VA en las pacientes con cáncer de mama temprano y GC positivo.
- Revisar la literatura científica sobre la técnica del GC en cáncer de mama temprano.

Justificación

- El GC es una técnica quirúrgica fácilmente reproducible y que logra estadificar adecuadamente la axila, con bajas tasas de complicaciones posoperatorias (1-4).
- El VA se asocia a morbilidades posquirúrgicas importantes, sin impacto en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama (5,6).
- No hay diferencias estadísticamente significativas en términos de recidiva regional (RR), SLE

y SG, en las pacientes con cáncer de mama temprano y hasta dos GC positivos para micro o macrometástasis, sin extensión extracapsular, o con una dimensión de la extensión extracapsular ≤ 2 mm, sometidas a VA vs radioterapia adyuvante (7,8,9).

- Se revisó la información de la base de datos de la Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos del INC desde enero 2018 hasta noviembre 2020, encontrando que de los 189 pacientes con estado I y IIA, 176 fueron llevados a manejo quirúrgico de la mama y ganglio centinela como primer tratamiento. En 32 de estos pacientes el ganglio centinela fue positivo para metástasis. Se realizó omisión del vaciamiento ganglionar axilar en 18 pacientes. Los 14 pacientes restantes tenían 3 o más ganglios positivos o extensión extracapsular mayor a 2 mm.

Conceptos clave

- **Ganglio centinela:** primer ganglio(s) de una cadena linfática en el que drena un territorio tisular determinado.
- **Biopsia de ganglio centinela:** procedimiento quirúrgico que permite la identificación, extracción y análisis del GC.
- **Vaciamiento axilar:** procedimiento quirúrgico en el cual se remueven los ganglios linfáticos de la cadena ganglionar axilar.
- **Radioterapia adyuvante:** terapia administrada posteriormente al tratamiento quirúrgico, y en la cual se utilizan altas dosis de energía (radiación) para reducir el riesgo de recurrencia tumoral.

Metodología

En dos bases de datos bibliográficas como fuentes de ensayos clínicos: PUBMED/MEDLINE y EMBASE, se realizó la búsqueda de la literatura disponible a Octubre de 2020. Se utilizó una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree y DeCS, incluidos los términos explotados) y términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento). Las palabras claves fueron: *breast neoplasm, sentinel lymph node, axillary lymph node dissection* y *adjuvant radiotherapy*, con etiquetas de campo, operadores de

proximidad y operadores booleanos. Se asignaron filtros a la búsqueda seleccionando únicamente los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), publicados en los últimos 10 años.

Utilizando los términos MeSH descritos se creó un primer algoritmo, con el uso de los siguientes filtros: *Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Last 10 years*. Se obtuvieron un total de 217 artículos. Posteriormente, se revisaron los resúmenes y se seleccionaron sólo los ECA referentes al tema de interés. Se incluyó un nuevo término al algoritmo de búsqueda: Extracapsular Extension, lo que resultó en un total de 7 estudios adicionales que fueron incluidos en la revisión.

Dos autores (SEDC, RASR) revisaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes para incluir los estudios más relevantes y extraer así los datos. Se seleccionaron 8 estudios que contenían los ejes temáticos de la revisión. A continuación, se socializó la revisión de la evidencia en una presentación a cargo del especialista en entrenamiento asignado (RASR), previa supervisión por uno de los docentes del Servicio (SEDC), junto con un análisis de la experiencia del Servicio. Se realizó una discusión al interior de las Unidades Funcionales de Mama y Patología. Finalmente, se establecieron los cambios en la conducta quirúrgica para la realización o no del VA en las pacientes con cáncer de mama temprano y GC positivo.

Resumen de la evidencia

En los últimos años, el tratamiento del cáncer de mama ha incorporado los términos: escalar y de-escalar. Específicamente en el campo quirúrgico, se vienen realizando procedimientos menos agresivos que conservan gran parte de la glándula mamaria y su drenaje linfático, mejorando la satisfacción estética de las pacientes y su calidad de vida, y disminuyendo las morbilidades pero sin sacrificar los objetivos oncológicos del tratamiento. En 1994, Giuliano introdujo el uso del GC en el manejo del cáncer de mama temprano, que previamente había sido descrito por Morton como herramienta para la estadificación del melanoma (1,2).

El GC es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del área de la mama que contiene el tumor, siendo capaz de predecir el estado de los demás ganglios axilares (3). Sobre la base de este principio, múltiples estudios han validado su uso en pacientes con cáncer de mama, tumores menores de 5 cm y axila clínicamente negativa.

En un estudio realizado por el Instituto Europeo de Oncología (Istituto Europeo di Oncologia) de Milán, con el fin de validar la técnica del GC en 516 pacientes con cáncer de mama temprano: tumores ≤ 2 cm y axila clínicamente negativa, Veronesi demostró que el porcentaje de identificación del GC fue del 96.9%, la sensibilidad del 91.2% y la especificidad del 100%. La tasa de falsos negativos (TFN) fue del 8.8% y el valor predictivo negativo (VPN) del 95.4% (4). Por su parte, el estudio NSABP B-32, que reclutó 5.611 pacientes y las aleatorizó a recibir GC más VA vs GC y VA sólo si el centinela era positivo, no encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en términos de SG: 91.8% vs 90.3%. La SLE (82.4% vs 81.5%) y las recaídas locales (2.7% vs 2.4%) tampoco difirieron (5). Un tercer estudio, el ALMANAC, documentó que las pacientes que eran sometidas únicamente a biopsia de GC se reintegraban más rápido a sus actividades normales ($p < 0.01$), requerían un menor tiempo quirúrgico ($p < 0.055$) y presentaban mejores niveles de calidad de vida ($p < 0.03$) (6).

La validación del GC fue sólo el primer paso en el de-escalamiento del manejo quirúrgico del cáncer de mama. Posteriormente, surgieron tres ECA que evaluaron el impacto de la omisión del VA en las pacientes con GC positivo. El estudio ACOSOG Z0011 aleatorizó 891 pacientes con tumores T1-2, axila clínicamente negativa y hasta dos GC positivos para micro o macrometástasis, a recibir biopsia de GC y VA vs GC sin otra intervención axilar adicional. Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante de toda la mama de campos tangenciales altos. No se incluyeron pacientes con ganglios macroscópicamente patológicos o con extensión extranodal grosera ("*matted nodes or gross extranodal extension*"). La mediana de ganglios resecados fue de 17 y dos, para los grupos de GC y VA vs GC sólo, respectivamente. En el 27.3% de las pacientes con GC positivo se encontraron otros ganglios positivos en el VA. Con un seguimiento de 9.3 años, la SG fue del 91.8% en el brazo de GC y VA, y del 92.5% en el brazo de GC sólo ($p = 0.25$). La SLE (82.2% vs 83.9%; $p = 0.14$) y la recurrencia local (1.6% vs 3.1%; $p = 0.11$) no difirieron de forma significativa entre los grupos. No obstante, las morbilidades quirúrgicas (linfedema, parestesias, dolor, seroma, etc.) fueron menos frecuentes en las pacientes llevadas únicamente a biopsia de GC: 25% vs 70%; $p \leq 0.001$ (7).

Resultados similares fueron descritos en el IBCSG 23-01, que incluyó 931 pacientes con tumores ≤ 5 cm y ganglios axilares no palpables, y las aleatorizó a recibir

biopsia de GC y VA vs GC sin otra intervención axilar adicional, en presencia de uno o más GC positivos para *micrometástasis, sin extensión extracapsular*. En este estudio, sólo el 9% de las pacientes de cada grupo fueron llevadas a mastectomía. El 13% de las pacientes con GC positivo tuvieron otros ganglios positivos en el VA. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la SLE fue del 84.4% en el grupo de VA y del 87.8% en el del GC ($p=0.16$). La tasa de SG fue de 97.6% y 97.5% ($p=0.73$) para los brazos de GC y VA vs GC sólo, respectivamente (8).

Finalmente, el estudio AMAROS aleatorizó 4.823 pacientes con tumores T1-2 y axila clínicamente negativa, a recibir VA vs radioterapia (niveles I, II y III de la axila y la parte medial de la fosa supraclavicular), en caso de GC positivo. En este estudio no se registró la presencia o no de compromiso extranodal. Sólo el 18% de las pacientes fueron llevadas a mastectomía. El 33% de las pacientes con GC positivo tenían otros ganglios positivos en el VA. Con un seguimiento a 6.1 años, la tasa de recurrencia axilar fue del 0.43% en el grupo de VA y del 1.1% en el de radioterapia. La SLE fue del 86.9% y 82.7% ($p=0.18$), y la SG del 93.3% y 92.5% ($p=0.34$). Nuevamente, se reportó una menor incidencia de linfedema en aquellas pacientes llevadas a GC más radioterapia ($p<0.0001$) (9).

Sobre la base de los estudios antes mencionados (7,8,9), hoy en día el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de mama y tumores T1-2, con axila clínicamente negativa y hasta dos GC positivos para micro o macrometástasis, es la omisión del VA. Sin embargo, aún sigue existiendo controversia en cuanto a si la carga tumoral constituye per se un criterio de exclusión. Como se mencionó previamente, en el ACOSOG Z0011 no se incluyeron pacientes con ganglios macroscópicamente patológicos o con extensión extranodal grosera. De hecho, los cirujanos tenían la opción de excluir aquellas pacientes en quienes sospechaban una extensa enfermedad ganglionar al documentar en el intraoperatorio al menos 3 GC positivos (7). En el IBCSG 23-01 la omisión del VA estaba condicionada a la presencia de sólo enfermedad micrometastásica en uno o más GC, aunque en el 95% de las participantes sólo 1 GC se encontraba afectado (8). Finalmente, en el estudio AMAROS no se especifican ni un número máximo de GC positivos, ni el compromiso micrometastático o la ausencia de extensión extranodal como criterios sine qua non para omitir el VA, pero sólo el 5% de las participantes tenían tres o más GC positivos y casi la mitad de ellas (41%) enfermedad micrometastásica o células tumorales

aisladas. En dos de estos tres estudios, la presencia de enfermedad metastásica sólo identificada mediante inmunohistoquímica (IHQ), que se correlaciona con baja carga tumoral y estadifica la enfermedad como pN0 (i+), también fue un criterio de exclusión toda vez que la axila es clasificada como negativa (7,8,10). Hasta hoy no hay evidencia suficiente para soportar diferencias en términos de supervivencia entre un resultado negativo y uno positivo con la IHQ del GC en cáncer de mama (11), tanto así que las guías de la NCCN no recomiendan el uso rutinario de IHQ para determinar el compromiso ganglionar en este escenario (12).

Con las referencias citadas, queda claro que la enfermedad macrometastásica en hasta dos GC no es un criterio de exclusión para la omisión del VA; no obstante, persiste la duda acerca de si el compromiso macroscópico o extracapsular (CEC) sí lo es. Hay varios reportes de estudios observacionales que han intentado sortear este dilema. Gooch y colaboradores (13) evaluaron retrospectivamente la correlación entre el CEC en el GC y la carga de enfermedad a nivel axilar en pacientes que cumplían los criterios de inclusión clínico-patológicos del ACOSOG Z0011, sobre la base de que no es clara la conducta a seguir cuando existe CEC microscópico del GC. En este estudio, los investigadores encontraron que el CEC ≤ 2 mm se correlacionó con una menor posibilidad de encontrar ganglios no centinelas positivos (42.9% vs 66.1%, $p<0.0001$), y que las pacientes con ECE ≥ 2 mm tenían más probabilidades de tener 4 o más ganglios positivos (33.1% vs 8.6%, $p<0.0001$). Por lo anterior, ellos concluyen que el ECE ≥ 2 mm debería ser una indicación de VA o radioterapia ganglionar en pacientes que cumplen los criterios de inclusión del Z0011 y tienen hasta dos GC positivos.

Existe otro estudio retrospectivo que evaluó el efecto del tamaño de la extensión extracapsular en la carga tumoral residual axilar, la recurrencia y la supervivencia, en pacientes que cumplían los criterios de inclusión del ACOSOG Z0011. Como ya se ha señalado, el Z0011 excluyó pacientes con compromiso “extranodal grosero”, pero para el tiempo de su publicación se desconocía el impacto del compromiso microscópico extracapsular en la recurrencia y la mortalidad. En los análisis multivariados, los autores encontraron que después de ajustar por el tamaño tumoral, el número de ganglios linfáticos afectados y las terapias adyuvantes, no hubo diferencias en recurrencia o mortalidad entre los grupos de pacientes sin CEC del GC, con CEC ≤ 2 mm ($p=0.62$ para recurrencia y $p=0.23$ para mortalidad) o CEC ≥ 2 mm ($p=0.19$ para recurrencia a distancia

y $p=0.70$ para mortalidad). Como en el estudio de Gooch y colaboradores, el CEC y el tamaño del mismo se asociaron con una mayor carga de enfermedad residual axilar (>4 ganglios positivos), pero no a peores desenlaces clínicos en aquellas pacientes por lo demás candidatas a omisión del VA.

Por último, en 2019 se publicó un estudio que comparó los desenlaces de pacientes con tumores cT1-2N0 y hasta dos GC positivos, con y sin compromiso microscópico extracapsular (mCEC) (15). Sus resultados demostraron que la recurrencia ganglionar en pacientes con uno o dos GC positivos, en quienes se omitió el VA, no difirió según el compromiso mCEC ($p=0.84$), y aunque en números absolutos la recurrencia ocurrió en mayor medida en pacientes con compromiso mCEC ≥ 2 mm vs ≤ 2 mm (3 vs 0 pacientes), en general, cuando hubo compromiso mCEC la tasa de recurrencia ganglionar fue baja (2.3% a 5 años). Lo anterior sugiere que la decisión del VA no debería tomarse únicamente sobre la base del compromiso mCEC. Dada la baja tasa de eventos, en este estudio no se lograron balancear las recurrencias ganglionares por tamaño del compromiso microscópico extracapsular; sin embargo, es uno de los muchos factores que deben considerarse para determinar la estrategia de manejo locorregional.

Existen varios factores asociados con una mayor probabilidad de presentar ganglios no centinelas comprometidos por tumor, en pacientes con GC positivo: el tamaño tumoral, la presencia de invasión linfovascular, el compromiso mCEC, el tamaño de

las metástasis, el número de GC positivos, etc. Otro factor fuertemente relacionado con una mayor carga tumoral son los depósitos tumorales extranodales (DTE), definidos como focos discretos de carcinoma en la grasa axilar, no contiguos al ganglio linfático, como émbolos tumorales intravasculares en la grasa axilar, o como depósitos discretos de tejido blando metastásico en la grasa axilar.

Anita Mamtani y colaboradores (16) evaluaron los desenlaces de una cohorte retrospectiva que incluyó 1.114 pacientes con cáncer de mama invasivo, T1-2cN0, tratadas con biopsia de GC y VA, de las cuales 113 (10.1%) tenían DTE: 81 (71.7%) por émbolos tumorales intravasculares y 32 (28.3%) por depósitos de tejido blando metastásico. Las pacientes con DTE tenían tumores más grandes (mediana 2.2 vs 2.1 cm; $p=0.033$) y mayores tasas de compromiso mCEC (83% vs 44%; $p<0.001$), así como un mayor porcentaje de >4 ganglios no centinela positivos ($p<0.001$). Los resultados de este estudio respaldan la idea de considerar los DTE para proporcionar un tratamiento axilar adicional, pues muestran la asociación entre la presencia de estos depósitos y el aumento en la carga tumoral. Es importante mencionar en este punto que no existen otros estudios que aporten información a este respecto.

La Tabla 1 resume los principales ECA de omisión de VA en pacientes con cáncer de mama temprano y GC positivo

Tabla 1. Principales ensayos clínicos aleatorizados de omisión de vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama temprano y GC positivo

Estudio	Región Geográfica	Participantes	Comparación	Desenlaces
ACOSOG Z0011 (7) 2011	EE.UU	- 891 pacientes - Tumores T1-2N0 - Hasta dos GC+ - Cirugía conservadora	GC y VA vs GC sin otra intervención axilar adicional	- SLE: HR 0.82 (IC95%: 0.58-1.17) - SG: HR 0.79 (IC95%: 0.56-1.10) - RR: VA: 1.6% GC: 3.1%
IBCSG 23-01 (8) 2013	EUROPA, SUR AMÉRICA, AUSTRALIA	- 931 pacientes - Tumores T1-2N0 - Uno o más GC+ para micrometástasis, sin CEC - Cirugía conservadora o mastectomía	GC más VA vs GC sin otra intervención axilar adicional	- SLE: HR 0.78 (IC95%: 0.55-1.11) - SG: HR 0.89 (IC95%: 0.52-1.54) - RR: VA: <1% GC: 1%
AMAROS (9) 2014	EUROPA	- 4.823 pacientes - Tumores T1-2N0 - GC+ - Cirugía conservadora o mastectomía	VA vs Radioterapia (RT)	- SLE: HR 1.18 (IC95%: 0.93-1.51) - SG: HR 1.17 (IC95%: 0.85-1.62) - RR: VA: 0.43% RT: 1.19%

SLE: supervivencia libre de enfermedad. SG: supervivencia global. RR: recidiva regional

Abordaje terapéutico adoptado por la Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos del INC

Pacientes candidatas a omisión de VA cuando el reporte de la biopsia de GC es positiva para compromiso tumoral:

- Pacientes con cáncer de mama infiltrante, T1-2 y con axila clínicamente negativa.
- Manejo quirúrgico del tumor primario con cirugía conservadora o mastectomía
- No está indicada la biopsia por congelación del GC.
- Bordes de resección del tumor primario negativos para malignidad.

- Reporte de patología del GC que muestre hasta dos GC positivos para micro o macrometástasis, con extensión extracapsular ≤ 2 mm.

Requisitos después de la cirugía:

- Asegurar el tratamiento con radioterapia adyuvante con los campos tangenciales altos de toda la mama o la pared torácica y la región axilar baja
- Garantizar el mejor tratamiento sistémico adyuvante de acuerdo con la biología tumoral.

La Figura 1 muestra el esquema para el abordaje terapéutico en las pacientes con cáncer de mama temprano y ganglio centinela positivo.

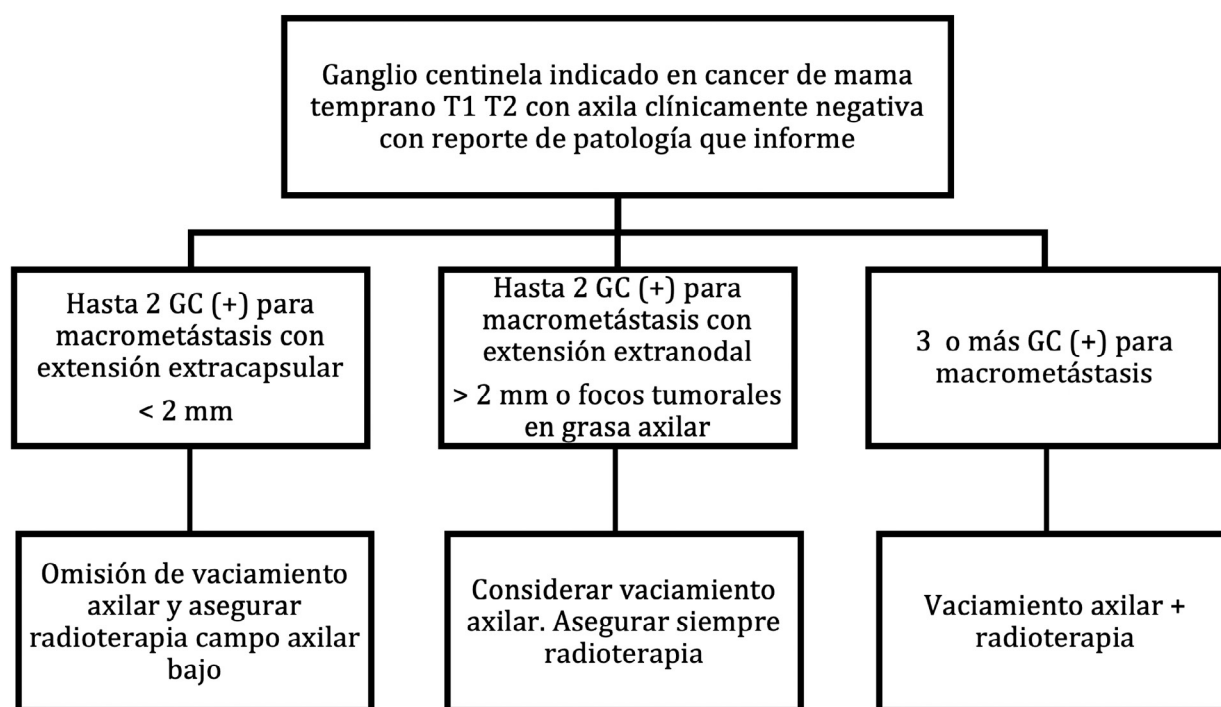


Figura 1. Abordaje terapéutico en pacientes con cáncer de mama temprano y ganglio centinela positivo

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-9. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420040034005>
- Chung A, Giuliano AE. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Breast Compr Manag Benign Malig Dis.* 2018;22(3):604-630.e6. <https://doi.org/10.1097/0000658-199409000-00015>
- O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node-biopsy in breast cancer: Initial experience at memorial sloan-kettering cancer center. *J Am Coll Surg.* 1998;186(4):423-7. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(98\)00060-x](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(98)00060-x)
- Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, et al. 030807 A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine. *Library (Lond).* 2003;546-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy vs. standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj158>
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;305(6):569-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4)
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
- Giuliano A, Connolly J, Edge S, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):290-303. <https://doi.org/10.3322/caac.21393>
- Park K, Caudle A. Management of the Axilla in the Patient with Breast Cancer. *Surg Clin N Am.* 2018. <https://doi.org/10.3322/caac.21393>
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2020. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>
- Gooch J, King T, Eaton A, et al. The Extent of Extracapsular Extension May Influence the Need for Axillary Lymph Node Dissection in Patients with T1-T2 Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 September; 21(9): 2897-2903. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3752-0>
- Choi A, Blount S, Perez M, et al. Size of Extranodal Extension on Sentinel Lymph Node Dissection in the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Era. *JAMA Surg.* 2015;150(12):1141-1148. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1687>
- Barrio A, Downs-Canner S, Edelweiss M, et al. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. *Ann Surg Oncol.* 2019. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08104-1>
- Mamtani A, Barrio A, Goldman D, et al. Extranodal Tumor Deposits in the Axillary Fat Indicate the Need for Axillary Dissection Among T1-T2cN0 Patients with Positive Sentinel Nodes. *Ann Surg Oncol.* 2020. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08632-1>
- Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Sistema de Seguridad Social, Colombia, 2013. Guía No. 19.

ARTÍCULO ESPECIAL

Hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Adjuvant hormonal therapy for breast cancer: Update of evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

Ximena Briceño-Morales^a , Oswaldo Sánchez-Castillo^b , Juan Carlos Velasquez^b, Carlos E. Bonilla González^b , Sergio Cervera-Bonilla^c , Luis Guzman-AbiSaab^d, Ricardo Bruges-Maya^{b,f} , Javier Angel-Aristizabal^c, Carlos Duarte^c , Carlos Lehmann-Mosquera^c , Mauricio García-Mora^e , Fernando Contreras-Mejía^b , Eduardo Rojas^b, Sandra E. Díaz-Casas^c

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 17/04/2021
Disponibile en internet: 15/05/2021
<https://doi.org/10.35509/01239015.746>

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women around the planet. According to GLOBOCAN 2020, its incidence and mortality worldwide are calculated at 47.8 and 13.6 per 100,000 women, respectively; for Colombia, the estimated incidence rate is 48.3 per 100,000 women, while mortality is 13.1 per 100,000 women. About 70% of breast cancer expresses hormone receptors (HR+) and is amenable to management with hormonal therapy, which improves the clinical outcomes of patients in the adjuvant and metastatic settings. Specifically in the adjuvant setting, studies have shown that hormonal therapy reduces the risk of relapse by almost 50% and the risk of death by 30%, after 10 years of follow-up. For this update, a literature search was carried out in two of the most important bibliographic databases, subsequently selecting the most relevant clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses on the subject. Finally, joint meetings were held between the functional units for breast and soft tissue tumors and clinical oncology of the National Cancer Institute of Colombia (INC), which managed to establish the therapeutic approach for adjuvant treatment in pre- and postmenopausal patients with HR+ breast cancer, considering each recommendation in relation to the risk of disease relapse.

Keywords: breast cancer, adjuvant therapy, hormonal antineoplastic agents, premenopause, postmenopause.

Resumen

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en las mujeres alrededor del planeta. Según GLOBOCAN 2020, su incidencia y mortalidad a nivel mundial están calculadas en 47.8 y 13.6 por cada 100 mil mujeres, respectivamente; para Colombia, la incidencia estimada es de 48.3 por cada 100 mil mujeres y la mortalidad de 13.1 por cada 100 mil mujeres. Cerca del 70% del cáncer de mama expresa receptores hormonales (RH+) y es susceptible de manejo con terapia hormonal, la cual mejora los desenlaces clínicos de las pacientes en los escenarios adyuvante y metastásico. Específicamente, en la adyuvancia los estudios han demostrado que la hormonoterapia disminuye en casi un 50% el riesgo de recaída y en un 30% el riesgo de muerte después de 10 años de seguimiento. Para esta actualización, se realizó una búsqueda de la literatura en dos de las bases de datos bibliográficas más influyentes, seleccionando posteriormente los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis más relevantes sobre el tema. Finalmente, se realizaron reuniones conjuntas entre las Unidades Funcionales de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), logrando establecer el abordaje terapéutico en el escenario adyuvante para las pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+, discriminando cada recomendación en relación al riesgo de recidiva.

Palabras clave: cáncer de mama, adyuvancia, agentes hormonales antineoplásicos, premenopausia, postmenopausia.

^a. Especialista en entrenamiento en Mastología. FUCS – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en Oncología Clínica. Unidad Funcional de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Mastología. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e. Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f. Especialista en Oncología Clínica en Hospital San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia

Introducción

La El cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+) representa el 70% del cáncer de mama diagnosticado en todo el mundo (1). La Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el año 2013 (2), puntualizó las recomendaciones para el tratamiento hormonal adyuvante en pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+, sobre la base de la evidencia que había disponible hasta ese momento. Sin embargo, desde entonces han salido publicados numerosos ensayos clínicos que sugieren modificaciones en la conducta terapéutica para este grupo de pacientes, razón por la cual la Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) tomó la decisión de revisar la literatura actualizada en el tema, hasta el año 2019, y hacer los ajustes pertinentes en el tratamiento hormonal adyuvante de las pacientes con cáncer de mama RH+.

Objetivos:

1. Definir el tratamiento hormonal adyuvante para las pacientes con cáncer de mama no metastásico RH (+) en relación a su estado menopáusico y a los factores de riesgo para recaída y muerte por la enfermedad en el Instituto Nacional de Cancerología.
2. Revisar la evidencia científica actualizada sobre hormonoterapia adyuvante en pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+.

Justificación:

- En pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), el riesgo de recurrencia de la enfermedad persiste hasta por 20 años (e incluso por el resto de la vida) después del diagnóstico inicial (3).
- El riesgo de recurrencia a distancia se correlaciona especialmente con el estado ganglionar y el tamaño tumoral (10-41%) (3), por lo cual es indispensable establecer grupos de riesgo y definir el tipo de terapia hormonal adyuvante, así como su duración.
- Debido al mayor riesgo de recurrencia asociado con ganglios positivos y un tamaño tumoral

mayor, en algunos subgrupos de pacientes se justifica el uso de terapia hormonal extendida con tamoxifeno o IA (4).

Conceptos claves: (1)

Cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+): todo cáncer de mama en el que al menos el 1% ($\geq 1\%$) de las células tumorales expresan receptores hormonales (estrógeno, progesterona o ambos).

Hormonoterapia adyuvante: consiste en la administración de medicamentos antiestrogénicos después de la cirugía para el cáncer de mama, típicamente tamoxifeno en las pacientes premenopáusicas, e inhibidores de aromatasa o tamoxifeno en las posmenopáusicas.

Hormonoterapia adyuvante estándar: aquella terapia endocrina adyuvante que se administra por 5 años después de la cirugía, con opciones que varían según el estado menopáusico de las pacientes.

Hormonoterapia adyuvante extendida: consiste en la extensión de la adyuvancia endocrina más allá del año 5, por lo general hasta completar 7 a 10 años de hormonoterapia en total.

Metodología

Se realizó una búsqueda de los estudios primarios fase 3, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en Pubmed, Embase y Medline sobre hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama receptor hormonal positivo, disponible hasta noviembre de 2020. Esta búsqueda incluyó una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, DeCS, incluidos los términos explotados) y de términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento) para las siguientes palabras clave: “breast neoplasm”, “adjuvant”, “antineoplastic hormonal agents”, “premenopause”, “postmenopause”; con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Dos de los autores (SEDC, XBM) revisaron independientemente todos los títulos y resúmenes para seleccionar únicamente los ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis más relevantes y extraer los datos. Luego se plasmó la revisión de la literatura en una presentación a cargo de la Especialista en Entrenamiento seleccionada por la UF de Mama y Tejidos Blandos (XBM), bajo

la supervisión de uno de los docentes (SEDC) y se analizó la evidencia al interior del Servicio. Posteriormente, se llevó a cabo una reunión entre las UF de Mama y Tejidos Blandos y Oncología Clínica, en la cual se discutió nuevamente la evidencia con el fin actualizar las recomendaciones de manejo en torno a la hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama RH+. Con relación a la indicación de supresión ovárica (SO) en las pacientes premenopáusicas, hubo discrepancias para definir la población que más se beneficia de esta estrategia, en comparación con los riesgos y potenciales eventos adversos asociados, por lo que en una segunda reunión se analizaron en detalle los estudios primarios existentes sobre este tema, en particular con sus apéndices suplementarios. Finalmente, se estableció el cambio en el abordaje terapéutico y se diseñaron dos flujogramas de manejo, que se discriminaron según el estado menopáusico de las pacientes (Figuras 1 y 2).

Resumen de la evidencia:

- **Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH+**

El metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), publicado inicialmente en 1998 y actualizado en 2011 (5, 6), validó el manejo estándar con tamoxifeno adyuvante por 5 años en pacientes con cáncer de mama RH+. El primer reporte incluyó todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) iniciados antes de 1990, para un total de 55 estudios y cerca de 37 mil pacientes (N 36.689) pre y posmenopáusicas con receptores de estrógenos positivos (RE+), negativos o desconocidos. En este metaanálisis se comparó la administración adyuvante de tamoxifeno por 1, 2 y 5 años vs. no tamoxifeno, así como diferentes dosis del medicamento (20, 30 y 40 mg). Con un seguimiento a 10 años, aquellas pacientes con tumores con RE+ o desconocidos, que recibieron tamoxifeno adyuvante, presentaron una reducción de la recidiva tumoral de 21%, 29% y 47%, con 1, 2 y 5 años de tamoxifeno, respectivamente ($2p<0.00001$). La reducción proporcional en el riesgo de morir fue de 12%, 17% y 26%, respectivamente ($2p=0.003$). Para ambos desenlaces las diferencias fueron estadísticamente significativas, siendo mayor en pacientes con ganglios positivos e independiente del estado menopáusico. En cuanto a la recurrencia, el mayor beneficio del

tamoxifeno adyuvante se encontró en los cinco primeros años desde el inicio del tratamiento, mientras que en términos de mortalidad el beneficio se produjo a lo largo de los diez primeros años. Como era de esperarse, la hormonoterapia con tamoxifeno se asoció con un incremento significativo en la incidencia de cáncer de endometrio ($2p<0.00001$), que se cuadruplicó con la adyuvancia por 5 años, pero el exceso de muertes por esta causa fue de tan sólo 1 a 2 por cada 1.000 mujeres en los primeros 10 años del seguimiento. Otras muertes por causas cardíacas o vasculares no fueron significativas en el grupo de pacientes que recibió tamoxifeno ($2p>0.1$). Finalmente, no se encontraron diferencias en cuanto a eficacia con dosis superiores a 20 mg/día (5).

La actualización de este metaanálisis evaluó 20 estudios que incluyeron un total de 21.457 pacientes con tumores con RE positivo o negativo. La comparación fue tamoxifeno adyuvante por 5 años vs. no tamoxifeno. Con un seguimiento a 15 años, aquellas pacientes con tumores RE positivo que recibieron tamoxifeno adyuvante, presentaron una reducción en el riesgo de recidiva de 39% ($2p<0.00001$) y en el riesgo de muerte de 29% ($p<0.0001$). El estudio reafirmó la ausencia de beneficio del tamoxifeno en pacientes con tumores RE negativo. Nuevamente, la adyuvancia con tamoxifeno se asoció con incrementos muy pequeños pero significativos en la incidencia de cáncer de endometrio y tromboembolismo pulmonar, con un exceso de muertes por ambas causas no mayor al 1% durante los primeros 10 años de seguimiento (6).

Dos estudios avalaron la extensión de la terapia adyuvante con tamoxifeno en pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama y RE+. El primero de ellos, el estudio ATLAS (*Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*), fue publicado en diciembre de 2012 y comparó la adyuvancia hormonal con tamoxifeno por 5 años vs. 10 años en 12.894 mujeres con cáncer de mama RE positivo, negativo o desconocido. En este estudio, cerca de la mitad de las participantes tenían tamaños tumorales mayores de 2 cm (53%) y ganglios positivos (48%). Con un seguimiento a 15 años, la terapia extendida con tamoxifeno demostró tener un impacto estadísticamente significativo en la disminución de la recurrencia del cáncer de mama (617 recurrencias vs. 711 recurrencias; $p=0.002$) y la mortalidad por esta causa (331 muertes vs. 397 muertes; $p=0.01$), con reducciones absolutas de 3.7%

y 2.8%, respectivamente. En pacientes con ganglios positivos, la estimación puntual de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se encontró a favor del manejo con tamoxifeno por 10 años. La incidencia acumulada de cáncer de endometrio fue 1.6% y 3.1% con 5 y 10 años de tamoxifeno, respectivamente. El RR para el desarrollo de tromboembolismo pulmonar fue de 1.87 en las pacientes que recibieron tamoxifeno por 10 años. Tanto para cáncer endometrial como para tromboembolismo pulmonar, el incremento absoluto de la mortalidad fue 0.2%. Resulta fundamental señalar que continuar el tamoxifeno por 10 años en lugar de suspenderlo a los 5 años reduce significativamente la recurrencia y la mortalidad únicamente después del año 10 desde el inicio del tamoxifeno, es decir, tras finalizar la hormonoterapia extendida (7).

El segundo estudio fue el aTTom (*Adjuvant Tamoxifen-To Offer More?*) (N 6.953), publicado poco después que el ATLAS y con un diseño metodológico muy similar. Sus resultados básicamente reafirmaron los ya mencionados, demostrando que la hormonoterapia adyuvante extendida con tamoxifeno reduce significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama (580 recurrencias vs. 672 recurrencias; $p=0.003$) y la mortalidad por esta misma causa (392 vs. 443; $p=0.05$). De nuevo, sólo después de los años 7 y 9 desde el inicio del consumo del tamoxifeno se pudieron observar reducciones significativas en términos de SLE y supervivencia global (SG) (8).

En 2018 se conocieron los resultados actualizados de los estudios SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) y TEXT (*The Tamoxifen and Exemestane Trial*) (9), con un seguimiento a 8 y 9 años, respectivamente. Estos son los dos ECA más importantes de manejo hormonal adyuvante con SO en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH+. El SOFT incluyó cerca de 3.000 participantes (N 3.047) con cáncer de mama operable, el 35% de ellas tenían ganglios positivos y el 85% tumores HER2 negativo. En este estudio se aleatorizaron las participantes a recibir tamoxifeno, tamoxifeno más SO o exemestano más SO. Por su parte, TEXT incluyó algo más de 2.500 participantes (N 2.660) con cáncer de mama operable, el 48% de ellas tenían ganglios positivos y el 87% tumores HER2 negativo. En este segundo estudio se aleatorizaron las participantes a recibir tamoxifeno más SO o exemestano más SO. En el TEXT, la tasa estimada de SLE a 5 años fue 91.5% para el grupo de pacientes que recibió exemestano más SO

vs. 87.3% para el grupo que recibió tamoxifeno más SO, con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencia y segundo cáncer invasivo (HR 0.72; IC 95% 0.60-0.85), pero sin diferencias en términos de SG (HR 1.14; IC 95% 0.86-1.51). En el SOFT, la tasa estimada de SLE a 8 años fue 78.9% para aquellas pacientes que recibieron tamoxifeno solo, 83.2% tamoxifeno más SO (HR 0.76; IC 95% 0.62-0.93) y 85.9% exemestano más SO (HR 0.65; IC 95% 0.53-0.81).

La tasa de supervivencia global a 8 años fue de 91.5% en el grupo del tamoxifeno solo, de 93.3% en el grupo de tamoxifeno más SO y de 92.1% en el grupo de exemestano más SO. Para este último desenlace, la diferencia fue estadísticamente significativa solo para la combinación tamoxifeno más SO vs. tamoxifeno solo (HR 0.67; IC 95% 0.48-0.92). En el subgrupo de pacientes que recibió quimioterapia, la tasa de SLE a 8 años fue significativamente más alta para las pacientes que fueron llevadas a SO (76.7% en el grupo de tamoxifeno más SO y 80.4% en el grupo de exemestano más SO). En este mismo subgrupo, la tasa de SG fue estadísticamente significativa solo para la combinación tamoxifeno más SO vs. tamoxifeno solo (HR 0.59; IC 95% 0.42-0.84) (9).

El análisis combinado de los grupos que son comparables en los estudios SOFT y TEXT, mostró que la combinación exemestano más SO fue superior a la combinación tamoxifeno más SO en cuanto a SLE (86.8% vs. 82.8%; $p<0.001$) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD) (91.8% vs. 89.7%; $p<0.02$), pero no en términos de SG (93.4% vs. 93.3%; $p<0.84$). El subgrupo de pacientes menores de 35 años demostró tener una tasa más alta de recurrencia a 5 años, con una mayor incidencia de enfermedad a distancia a 8 años. Para los dos desenlaces antes mencionados, el mayor beneficio en este grupo de pacientes ocurrió con la combinación exemestano más SO. Finalmente, los autores de este estudio recomiendan balancear los beneficios oncológicos de la SO con los posibles eventos adversos y la toxicidad asociada a una menopausia prematura: síntomas vasomotores, hipertensión, alteraciones musculoesqueléticas (incluyendo osteoporosis) e intolerancia a la glucosa, entre otros (9). En este escenario, el principal reto consiste en identificar adecuadamente los subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida de la SO, con los más altos beneficios en recurrencia y mortalidad y menor tasa de eventos adversos.

- **Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama RH+**

En 2015, el EBCTCG publicó un metaanálisis que incluyó 31.920 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y RH+ (10). El objetivo de este estudio fue comparar tres diferentes esquemas de tratamiento hormonal buscando diferencias en recurrencia y mortalidad por cáncer de mama. Para la comparación IA por 5 años vs. tamoxifeno por 5 años, los RR de recurrencia favorecieron significativamente los IA durante los años 0-1 (RR 0.64; IC 95% 0.52-0.78) y 2-4 (RR 0.80; IC 95% 0.68-0.93), siendo no significativos a partir de entonces. La mortalidad por cáncer de mama a 10 años fue menor con los IA que con tamoxifeno (12.1% vs. 14.2%; RR 0.85; IC 95% 0.75-0.96). Para la comparación IA por 5 años vs. switch por 5 años (2-3 años de tamoxifeno más un IA hasta completar 5 años de tratamiento en total), la recurrencia se redujo significativamente sólo durante los años 0-1 (RR 0.74; IC 95% 0.62-0.89), es decir, cuando los tratamientos difirieron, siendo similar durante los años 2-4 (RR 0.99; IC 95% 0.85-1.15), cuando ambos grupos recibieron un IA. No hubo ningún efecto significativo adicional después del quinto año. La reducción de la mortalidad por cáncer de mama no fue significativa (RR 0.89; IC 95% 0.78-1.03). Por último, para la comparación switch por 5 años vs. tamoxifeno por 5 años, los RR de recurrencia favorecieron significativamente a los inhibidores de aromatasas durante los años 2-4 (RR 0.56; IC 95% 0.46-0.67), pero no posteriormente. La mortalidad por cáncer de mama a 10 años fue menor con el cambio a IA que continuando la hormonoterapia únicamente con tamoxifeno hasta completar 5 años (8.7% vs. 10.1%; $2p=0.015$) (10).

Para todas las comparaciones, los RR de recurrencia favorecieron a los inhibidores de aromatasas durante el tiempo en que los tratamientos difirieron, pero no fueron significativos a partir de entonces, y la mortalidad por cáncer de mama se redujo mientras los tratamientos eran diferentes y posteriormente, y para todos los períodos combinados. Sin embargo, las características del tumor son importantes predictores del riesgo de recurrencia; por lo tanto, el efecto absoluto sobre los desenlaces al administrar un IA en lugar de tamoxifeno se observan en el análisis por subgrupos. Con relación al estado ganglionar, los riesgos de recurrencia a 5 años para las mujeres con enfermedad N0, N1 y N2 se redujeron significativamente en un 1.2%, 3.7% y 6.4%, respectivamente (10).

Con los resultados de este metaanálisis, queda claro que probablemente toda mujer posmenopáusica con cáncer de mama RH+ se beneficia de un IA en algún momento de la adyuvancia hormonal, independientemente del estado ganglionar, aunque el efecto es más evidente en aquellas con ganglios positivos. Sin embargo, cualquier ganancia en SLE y SG debe sopesarse con los posibles eventos adversos de la terapia en la salud ósea y la función cognitiva, así como deberían tenerse también en cuenta las diferencias en costos. Algunas pacientes con un riesgo de recaída muy bajo podrían recibir solo tamoxifeno, puesto que el beneficio que obtendrían al incorporar un IA a su esquema de tratamiento quizá sea mínimo (11).

Existen numerosos ECA que han evaluado la extensión de la hormonoterapia con un IA más allá del año 5 en pacientes posmenopáusicas (12-23). Resulta difícil realizar comparaciones directas entre estos estudios ya que los diseños metodológicos, aunque similares, difieren en aspectos fundamentales como el tipo de hormonoterapia inicial (desde tamoxifeno, switch o un IA) y la duración total de la adyuvancia (7 o 10 años). Los estudios que compararon un IA vs. placebo por 2 a 5 años más, en pacientes que habían recibido tamoxifeno, terapia switch o un IA previamente, han mostrado distintos resultados (12, 15-19).

El estudio MA. 17 (12, 13) aleatorizó pacientes que habían recibido 5 años de tamoxifeno a continuar 5 años más con letrozol o placebo; se encontró una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a SLE en el grupo de pacientes asignadas a letrozol (letrozol 93% vs. placebo 87%; $p<0.001$); sin embargo, no hubo diferencia en cuanto a SG entre los grupos. En un análisis por subgrupos no planificado de SLE, el efecto del letrozol fue al menos tan grande en las participantes con ganglios negativos (RR 0.47; $p=0.005$), como en aquellas con ganglios positivos (RR 0.60; $p=0.003$). Este estudio fue actualizado en 2006, encontrando que en pacientes con ganglios positivos el letrozol extendido mejoró significativamente la SG, con una reducción en el riesgo de morir de 39% ($p=0.04$). Por su parte, el NSABP B-33 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33*) (16) no encontró diferencias en términos de SLE ni SG para los grupos exemestano vs. placebo por 5 años, en pacientes que habían recibido 5 años de hormonoterapia previa con tamoxifeno. No obstante, este estudio se cerró de forma temprana tras conocerse los resultados del

primer análisis interino del MA 17. Como el 44% de las participantes del grupo del placebo se pasaron al grupo del exemestano, resultó imposible predecir el efecto real del tratamiento extendido con el IA, ya que el análisis estadístico se realizó por intención a tratar, luego un gran porcentaje de las participantes que estaban recibiendo exemestano se analizaron en el grupo del placebo. Aun así, resulta interesante que el efecto del exemestano en SLE y supervivencia libre de recurrencia resultara estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con tumores T2-3 y ganglios positivos.

Los estudios ABCSG 6a (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*) y GIM4 (*Gruppo Italiano Mammella*) (15, 22) extendieron la hormonoterapia con IA hasta el año 7 (en promedio) en pacientes que habían recibido tamoxifeno previamente, encontrando beneficio en cuanto a SLE, no así en SG, para las pacientes que recibieron terapia hormonal extendida. Por el contrario, el estudio DATA (*Extended Adjuvant Aromatase Inhibition After Sequential Endocrine Therapy*) (18), que comparó 3 años vs. 6 años de anastrozol después de 2 o 3 años de manejo hormonal con tamoxifeno, encontró sólo mejoría en SLE en los subgrupos de pacientes con tamaños tumorales mayores de 2 cm y positividad para ambos receptores hormonales; pero la presencia de ganglios positivos no se asoció per se a un mayor beneficio con el anastrozol por 6 años. Estudios como el NSABP B-42 (19) y el AERAS (*Arimidex Extended Adjuvant Randomized Study*) (21) han reportado que recibir 10 años de adyuvancia hormonal, los cinco últimos con un IA (desde switch o un IA), es superior a recibir únicamente cinco años de hormonoterapia adyuvante (tamoxifeno, switch o IA). Sin embargo, otros estudios como el IDEAL (*Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer*) (17) y el ABCSG 16 (20), que aleatorizaron pacientes que habían recibido cinco años de cualquier hormonoterapia previa, a recibir 2 o 5 años de terapia extendida con un IA, mostraron que la adyuvancia total por 10 años no es superior a la adyuvancia total por 7 años.

Los factores claves a considerar para la extensión de la terapia hormonal son un estadio más avanzado de la enfermedad, la edad temprana, las preferencias de las pacientes y la adherencia al tratamiento. Se debería considerar la terapia endocrina extendida para la mayoría de las mujeres pre y posmenopáusicas que recibieron quimioterapia, ya que es más probable

que tengan un alto riesgo de recaída debido a los factores clínicos y patológicos convencionales (11).

Es importante resaltar que no existen estudios que hayan comparado específicamente la administración de 5 vs. 7 vs. 10 años de un IA únicamente, por lo que no es posible concluir de forma contundente que 7 o 10 años de un IA sean superiores a 5 años. Las mejores aproximaciones se tienen de los estudios en donde algún subgrupo de pacientes había recibido un IA como la única terapia hormonal previa antes de la aleatorización (17, 19-21). En este escenario, ocurre algo muy similar a lo antes mencionado, y es que 10 años de hormonoterapia son superiores a 5 años, pero no a 7 años. En cualquier caso, al ser tan heterogénea la terapia hormonal previa que se administró en estos estudios, no es clara la contribución específica que tiene el manejo exclusivo con IA más allá del año 5, en los mejores resultados de estas pacientes.

- **Nuevos horizontes en pacientes pre y posmenopáusicas con riesgo intermedio y alto de recidiva tumoral**

Los inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas (iCDK4/6) están aprobados para el manejo de las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+, HER2-. El uso de estos medicamentos, en conjunto con la terapia hormonal, demostraron mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG en este contexto (24-31). Por lo anterior, los iCDK4/6 se han convertido en objeto de investigación en el escenario adyuvante. En 2020 se publicó el estudio monarchE (*Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer*), un ensayo clínico controlado fase III que incluyó hombres y mujeres pre y posmenopáusicas con más de 4 ganglios positivos, o de 1 a 3 ganglios positivos y al menos una de las siguientes características: tamaño tumoral ≥ 5 cm, grado histológico 3 o Ki 67 $\geq 20\%$. Entre julio de 2017 y agosto de 2019, 5.637 pacientes fueron aleatorizados a recibir hormonoterapia más abemaciclib vs. hormonoterapia sola. El tratamiento con abemaciclib se administró por 2 años y la duración total de la hormonoterapia fue de 5 a 10 años. El 43% de las participantes eran premenopáusicas y el 95% habían recibido quimioterapia (37% en el escenario neoadyuvante). Para la fecha del segundo análisis interino, la hormonoterapia más abemaciclib

Tabla 1. Resumen de la evidencia: Terapia hormonal adyuvante en pacientes premenopáusicas

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces	
Terapia estándar con tamoxifeno (Tam*)				
Metaanálisis EBCTCG 1998	- Ca. de mama temprano - 36.689 pacientes (55 ECAs) - RE+/- o desconocidos - Pre y posmenopáusicas	Tam por 1, 2 o 5 años Vs. No Tam	Recurrencia: Tam por 5 años disminuye el riesgo de recurrencia en un 47%	Mortalidad: Tam por 5 años disminuye el riesgo de morir en un 26%
Metaanálisis EBCTCG 2011	- Ca. de mama temprano - 21.457 pacientes (20 ECAs) - RE+/- - Pre y posmenopáusicas	Tam por 5 años Vs. No tamoxifeno	Recurrencia: Tam por 5 años disminuye el riesgo de recurrencia en un 39%	Mortalidad: Tam por 5 años disminuye el riesgo de morir en un 30%
En tumores RH- no hay beneficio con la administración de Tam				
Terapia extendida con tamoxifeno (Tam*)				
ATLAS	- Ca. de mama temprano - 12.894 pacientes - RE+/- o desconocidos - Pre y posmenopáusicas	Tam por 5 años Vs. Tam por 10 años	Recurrencia: La disminución absoluta en el riesgo de recurrencia con Tam por 10 años es de 3.7%	Mortalidad: La disminución absoluta en el riesgo de morir con Tam por 10 años es de 2.8%
aTTom	- Ca. de mama temprano - 6.953 pacientes - RE+/- - Pre y posmenopáusicas	Tam por 5 años Vs. Tam por 10 años	Recurrencia: La disminución absoluta en el riesgo de recurrencia con Tam por 10 años es de 1.9%	Mortalidad: La disminución absoluta en el riesgo de morir con Tam por 10 años es de 4%
La disminución en el riesgo de recurrencia y muerte varían de acuerdo al periodo de tiempo evaluado (p.j. 5-10 años, 10-15 años, >15 años)				
Supresión ovárica (SO**)				
SOFT	- Ca. de mama temprano - 3.047 pacientes premenopáusicas - RH+ >=10% - 35% G+	Tam Vs. Tam + SO Vs. Exemestano + SO - Tratamiento por 5 años	Análisis combinado	
TEXT	- Ca. de mama temprano - 2.660 pacientes premenopáusicas - RH+ >=10% - 48% G+	Tam + aGnRH Vs. Exemestano + aGnRH - Tratamiento por 5 años	Recurrencia: En comparación con Tam solo, Tam + SO y Exemestano + SO reducen entre un 3.5% y un 5.2% el riesgo absoluto de presentar una recurrencia a distancia Para las pacientes que no reciben QT***, el beneficio en recurrencia a distancia es sólo con la combinación Exemestano + SO	Mortalidad: Sólo la combinación Tam + SO genera un beneficio significativo en mortalidad (para la población general, mejoría de 1.8% en la tasa de supervivencia global con Tam + SO Vs. Tam solo; y 4.3% para las pacientes que recibieron QT***)

* Tam = tamoxifeno

** SO = supresión ovárica = aGnRH (triptorelina), ablación ovárica actínica o quirúrgica

*** QT=quimioterapia

Tabla 2. Resumen de la evidencia: Terapia hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Metaanálisis EBCTCG 2015	- Ca. de mama temprano - 31.920 pacientes pos menopáusicas - RE+	IA* por 5 años Vs. Tam por 5 años	Recurrencia: - Años 0-1: RR 0.64 (IC 95% 0.52-0.78) - Años 2-4: RR 0.80 (IC 95% 0.68-0.93) - Sin diferencia a partir del año 5 Mortalidad: - 12.1% Vs. 14.2%; RR 0.85 (IC 95% 0.75-0.96)
		IA por 5 años Vs. Switch** (5 años de terapia hormonal en total)	Recurrencia: - Años 0-1: RR 0.74 (IC 95% 0.62-0.89) - Años 2-4: RR 0.99 (IC 95% 0.85-1.15) - Sin efecto significativo adicional partir del año 5 Mortalidad: - RR 0.89 (IC 95% 0.78-1.03)
		Switch (5 años de terapia hormonal en total) Vs. Tam por 5 años	Recurrencia: - Años 2-4: RR 0.56 (IC 95% 0.46-0.67) - Sin diferencia a partir del año 5 Mortalidad: - 8.7% Vs. 10.1% (2p=0.015)
		Terapia extendida con IA	
MA. 17	- 5.187 pacientes pos menopáusicas - G**+/+ (50%+) - RH+ o desconocidos - 5 años de manejo previo con Tam	Letrozol por 5 años Vs. Placebo por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.57 (IC 95% 0.43- 0.75); a favor de Letrozol por 5 años Mortalidad: Sin diferencia Actualización, 2006: En paciente con G+, Letrozol por 5 años: 39% de reducción en el riesgo de morir (p=0.04)
MA. 17R	- 1.918 pacientes pos menopáusicas - Cualquier T y N (47.5% G+) - RH+ o desconocidos - 5 años de manejo previo con un IA	Letrozol por 5 años más Vs. Placebo por 5 años más - En total 10 años de tratamiento con un IA	Recurrencia: SLE: HR 0.66 (IC 95% 0.48- 0.91); a favor de Letrozol por 5 años más Mortalidad: Sin diferencia
MA. 17R	- 1.918 pacientes pos menopáusicas - Cualquier T y N (47.5% G+) - RH+ o desconocidos - 5 años de manejo previo con un IA	Letrozol por 5 años más Vs. Placebo por 5 años más - En total 10 años de tratamiento con un IA	Recurrencia: SLE: HR 0.66 (IC 95% 0.48- 0.91); a favor de Letrozol por 5 años má Mortalidad: Sin diferencia
NSABP B-33	- 1.598 pacientes pos menopáusicas - T1-3N0-1 (48% G+) - RH+ - 5 años de manejo previo con Tam	Exemestano por 5 años Vs. Placebo por 5 años	Recurrencia: SLE: RR 0.68 (p=0.07); a favor de Exemestano por 5 años Mayor beneficio en SLE en pacientes T2-3 y G+ Mortalidad: Sin diferencia
IDEAL	- 1.821 pacientes pos menopáusicas - Ca. de mama temprano y G+/- (64% G+) - RH+ - Manejo previo con cualquier terapia hormonal por 5 años	Letrozol por 2.5 años Vs. Letrozol por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.92 (IC 95% 0.74- 1.16); sin diferencia Mortalidad: Sin diferencia
DATA	- 1.912 pacientes pos menopáusicas - T1-2 (92%) - G+/- (68% G+) - RH+ - 2-3 años de manejo previo con Tam	Anastrozol por 3 años Vs. Anastrozol por 6 años	Recurrencia: SLE: HR 0.79 (IC 95% 0.62- 1.02); sin diferencia Mortalidad: Sin diferencia

ABCSG 16	- 3.484 pacientes pos menopáusicas - E I-III - RH+ - 5 años de cualquier terapia hormonal previa	Anastrozol por 2 años Vs. Anastrozol por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 1.007 (IC 95% 0.87-1.16); sin diferencia	Mortalidad: Sin diferencia
NSABP B-42	- 3.966 pacientes pos menopáusicas - E I-III (43% G+) - RH+ - 5 años de manejo previo con IA o desde el switch con Tam (<=3 años)	Letrozol por 5 años Vs. Placebo por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.85 (IC 95% 0.73-0.99); sin diferencia Actualización, 2019: SLE: HR=0.84 (IC 95% 0.74-0.96); a favor de Letrozol por 5 años	Mortalidad: Sin diferencia
AERAS (abstract)	- 1.697 mujeres pos menopáusicas - E I-III - RH+ - 5 años de manejo previo con anastrozol o desde el switch con Tam	Anastrozol por 5 años Vs. No tratamiento adicional	Recurrencia: SLE: 91.9% Vs. 84.4%; p=0.004; a favor de Anastrozol por 5 años SLE a distancia: 97.2% Vs. 94.3%; p=0.0077; a favor de Anastrozol por 5 años	Mortalidad: Sin diferencia
GIM4 (abstract)	- 2.056 mujeres pos menopáusicas - Ca. de mama temprano (56% G-) - RH+ - Manejo previo con Tam por 2-3	Letrozol por 2-3 años Vs. Letrozol por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.82 (IC 95% 0.68-0.98); a favor de Letrozol por 5 años	Mortalidad: Sin diferencia

* IA = inhibidor de aromatasa

** Swicht = manejo inicial con 2 o 3 años de Tam y posteriormente 2 o 3 años de IA

*** G = compromiso ganglionar

demonstró ser superior a la hormonoterapia sola en cuanto a supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD), con tasas estimadas de SLEI a 2 años de 92.2% y 88.7% (HR=0.74; p=0.0096), y tasas estimadas de SLRD de 93.6% y 90.3% (HR 0.71; p=0.0085), para los grupos con y sin amebaciclib, respectivamente (p<0.01). El 16.6% de los participantes suspendieron el amebaciclib debido a eventos adversos (32).

Los autores de este estudio ponen énfasis en la importancia de sus resultados, considerando que en los últimos 20 años hay pocos avances en cuanto a adyuvancia hormonal en tumores RH+, HER2-. Los resultados son aun más alentadores si se considera el subgrupo de pacientes premenopáusicas, en donde la disminución del riesgo de recaer en los 2 primeros años fue 37% (HR 0.63; IC 95% 0.44-0.92). Dado que las recaídas tempranas se correlacionan con resistencia endocrina primaria, el abemaciclib se convierte en una excelente estrategia para superarla (32).

Finalmente, el estudio PALLAS (*PALbociclib Collaborative Adjuvant Study*) (33) aleatorizó 5.760 pacientes con cáncer de mama RH+, HER2-, estadios

II y III a recibir terapia hormonal más palbociclib vs. terapia hormonal sola. Con un seguimiento a casi 24 meses, la tasa de SLEI fue 88.2% en el grupo de la combinación vs. 88.5% en el grupo control (HR=0.93; p=0.51). La SLRD fue 89.3% y 90.7% (HR 1.00; p=0.997), respectivamente. No se observó ninguna diferencia en el subgrupo de pacientes de alto riesgo. Para resaltar, se observó que el 42% de los participantes suspendieron el palbociclib debido a eventos adversos, el 64% de ellos por toxicidad inaceptable (33). Existen otros estudios en curso de manejo adyuvante con iCDK4/6, pero sus resultados oficiales aún no han sido publicados (34, 35).

Las Tablas 1 y 2 resumen los resultados de los estudios clínicos más relevantes del manejo hormonal adyuvante en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+.

Abordaje terapéutico adoptado por las Unidades Funcionales de Oncología Clínica y Mama y Tejidos Blandos del INC

Teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes que ingresan a la Unidad Funcional de Mama y Tejidos

Blandos se presentan con cáncer de mama en estados clínicos avanzados (50%), y que el porcentaje de recidiva tumoral es mayor en aquellas con tumores luminal B-HER2 negativo, así como en quienes presentan enfermedad residual pos quimioterapia neoadyuvante

(36), se tomó la decisión de estandarizar el manejo hormonal adyuvante de las pacientes de acuerdo al riesgo de recidiva tumoral y a su estado menopáusico (premenopáusicas y posmenopáusicas). Figuras 1 y 2.

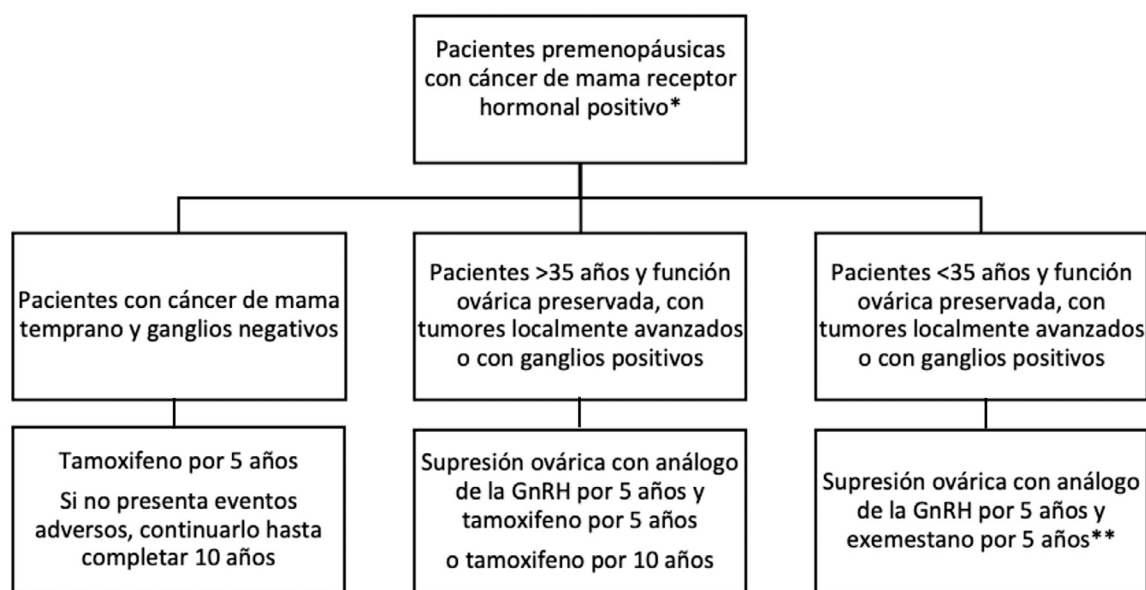


Figura 1. Flujograma de tratamiento adyuvante en pacientes premenopáusicas.

* Si la paciente se torna menopáusica durante la adyuvancia hormonal, continuar el manejo según figura No. 2

** Realizar pruebas de función ovárica cada 3 meses para verificar el bloqueo de la función ovárica. De no poder garantizar el bloqueo hormonal, tamoxifeno por 10 años

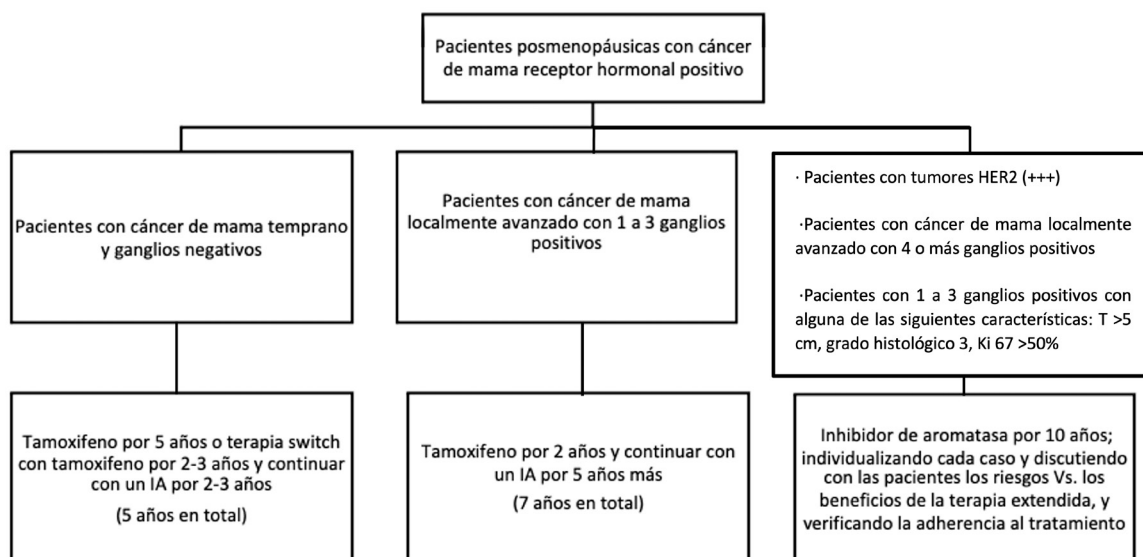


Figura 2. Flujograma de tratamiento adyuvante en pacientes posmenopáusicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PMID: 30667505. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
2. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Sistema de Seguridad Social, Colombia, 2013. Guía No. 19.
3. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:1836-1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
4. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 110, Issue 1, January 2018, Pages 31-39. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx141>
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
7. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)
8. Gray R, Rea D, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6934 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl): abstr 5.
9. M P.A. Francis, O. Pagani, G.F. Fleming, B.A, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*; June 4, 2018, at NEJM.org. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
11. Benson J, Jatoi I. Extended endocrine therapy in early breast cancer: how long and who for?. *Future Oncol.* (2019) 16(1), 4327-4336. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0254>
12. Goss F, Ingle J, Martino S et al. Randomized trial of letrozole in post-menopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 349, 1793-1802 (2003). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032312>
13. Goss P, Mamounas E, Jakesz R et al. Aromatase inhibitors versus not (placebo/observation) as late extended adjuvant therapy for postmenopausal women with early stage breast cancer: overviews of randomized trials of aromatase inhibitors after approximately 5 years of tamoxifen. *Cancer Res.* 69, 4081 (2009).
14. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending aromatase inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 375, 209-219 (2016). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
15. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended Adjuvant Therapy With Anastrozole Among Postmenopausal Breast Cancer Patients: Results From the Randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-53. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm246>.
16. Mamounas E, Jeong JH, Wickerham DL. Benefit From Exemestane As Extended Adjuvant Therapy After 5 Years of Adjuvant Tamoxifen: Intention-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008, 26:1965-1971. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0228>.
17. Blok E, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J. Natl Cancer Inst.* 110 (1) <https://doi.org/10.1093/jnci/djx134>
18. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomized Phase III trial. *Lancet Oncol.* 18(11), 1502-1511 (2017). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30600-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30600-9)
19. Mamounas E, Bandos H, Lembersky B et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in post-menopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomized, double blind placebo-controlled, Phase III trial. *Lancet* 20(1), 88-99 (2019). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30621-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30621-1)
20. Gnant M, Steger G, Greil R et al. A prospective randomized multicentre Phase-III trial of additional 2 versus additional 5

- years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy - results from 3,484 post-menopausal women in the ABCSG-16 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, USA, 7 December 2017.
21. Ohtani S, Iijima K, Higaki K et al. A prospective randomized multicenter open-label Phase III trial of extending aromatase inhibitor therapy to 10 years: results from 1,697 postmenopausal women in the N-SA BC05 trial: arimidex extended adjuvant randomized study (AERAS). San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX, USA, 4-8 December 2018. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-04>
 22. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, Ponzoni R, Durando A, Amaducci L. Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: a randomized Phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). *J. Clin. Oncol.* 37(Suppl. 1), Abstr 504 (2019).
 23. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. www.thelancet.com/oncology Published on line, November 17, 2017. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30715-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30715-5)
 24. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
 25. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
 26. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
 27. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(7):904-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
 28. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
 29. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
 30. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
 31. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy - MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-24. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
 32. Johnston Stephen R. D, Harbeck Nadia, Hegg T Roberto, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). ascopubs.org/journal/jco on September 20, 2020: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>
 33. Mayer EL, Gnant MI, DeMichele A, et al. PALLAS: A randomized phase trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy vs andocrine therapy alone for HR+/HER2 early breast cancer. ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA 12. Presented September 20, 2020.
 34. Slamon DJ, et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). May 2019. *Journal of Clinical Oncology* 37(15_suppl):TPS597-TPS597. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597.
 35. Von Minckwitz G, et al. Abstract OT2-6-11: PENELOPE: Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (GBG-78/BIG1-13). *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl): Abstract nr OT2-6-11.
 36. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, et al. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and the Molecular Classification of Locally Advanced Breast Cancer in a Latin American Cohort. *The Oncologist* 2019;24:1-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>

ARTÍCULO ESPECIAL

Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia

Hormonal therapy for metastatic breast cancer: Update of evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

María Andrea Quintero Ortiz^a , Ximena Briceño-Morales^a , Oswaldo Sánchez-Castillo^b , Juan Carlos Velasquez^b, Carlos E. Bonilla González^b , Luis Guzman-AbiSaab^d, Sergio Cervera-Bonilla^c , Ricardo Bruges-Maya^{b,f} , Javier Angel-Aristizabal^c, Carlos Duarte^c , Carlos Lehmann-Mosquera^c , Mauricio García-Mora^e , Fernando Contreras-Mejía^b , Eduardo Rojas^b, Sandra E. Díaz-Casas^c

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 25/04/2021

Disponible en internet: 15/05/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.747>

Abstract

16.9% of breast cancer patients admitted to the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors of the National Cancer Institute of Colombia (INC) present with metastatic disease. The development of targeted therapies has radically modified the therapeutic approach in this group of patients. A literature search was conducted to select phase 3 randomized and controlled clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses on systemic treatment for hormone receptor-positive (HR+) and HER2-receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer. Filters were used to identify only articles published as of November 2020 and in the English language. Subsequently, the review of evidence was shared within the functional units for breast and soft tissue tumors and clinical oncology. Finally, an academic discussion was held to establish changes in the therapeutic approach of patients with luminal, HER2 negative, and metastatic breast cancer. In recent years, knowledge of the molecular biology of breast cancer has allowed the development of multiple targeted therapies (iCDK4/6, iPI3KCA, mTOR inhibitors), which, combined with hormonal therapy, improve the oncological outcomes of patients with metastatic disease (progression-free and overall survival).

Keywords: metastatic breast cancer, positive hormone receptors, HER2-negative, hormonal antineoplastic agents.

Resumen

El 16.9% de las pacientes con cáncer de mama, que ingresan a la Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), se presentan con enfermedad metastásica. El desarrollo de las terapias blanco ha modificado radicalmente el enfoque terapéutico en este grupo de pacientes. Se realizó una búsqueda de la literatura seleccionando los ensayos clínicos controlados y aleatorizados fase 3, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, sobre el tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos (RH+) y receptor HER2 negativo (HER2). Se pusieron filtros a la búsqueda para identificar únicamente los artículos publicados a noviembre de 2020 y en idioma inglés. Posteriormente, se socializó la revisión de la evidencia al interior de las Unidades Funcionales (UF) de Mama y Tejidos Blandos y Oncología clínica. Finalmente, se realizó una discusión académica en la cual se establecieron los cambios en el abordaje terapéutico de las pacientes con cáncer de mama luminal, HER2 negativo, metastásico. En los últimos años, el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama ha permitido el desarrollo de múltiples terapias blanco (iCDK4/6, iPI3KCA, inhibidores del mTOR), que combinadas con la terapia hormonal, mejoran los desenlaces oncológicos de las pacientes con enfermedad metastásica (supervivencia libre de progresión y supervivencia global).

Palabras clave: cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, agentes hormonales antineoplásicos.

^a. Especialista en entrenamiento en Mastología. FUCS – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en Oncología Clínica. Unidad Funcional de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Mastología. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e. Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f. Especialista en Oncología Clínica en Hospital San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia

Introducción

El cáncer de mama es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo, y la primera causa de cáncer en mujeres. GLOBOCAN 2020 reportó 15.509 casos nuevos de cáncer de mama en Colombia, con una incidencia de 48.3 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 13.1 por cada 100.000 habitantes. La incidencia del cáncer de mama varía según el subtipo molecular: los tumores luminal A representan el 30-40%, los luminal B HER2 negativo el 20-30%, los tumores que sobreexpresan el receptor HER2 del 12-20%, y, finalmente, los triples negativos entre 15 y 20% del total de todos los cánceres de mama (1).

El pilar del tratamiento oncológico en las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+, HER2 negativo, es la terapia hormonal. *La Guía de Atención Integral para la Detección Temprana, Tratamiento, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama*, publicada en el año 2013 por el Ministerio de Protección Social de Colombia (3), recomendó las líneas sucesivas de manejo para el cáncer de mama metastásico. Sin embargo, dado que en los últimos años ha existido un mejor entendimiento de la biología tumoral, y que esto ha llevado al desarrollo de nuevos medicamentos blanco, tales como los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (iCDK4/6), los inhibidores de la fosfatidil-inositol-3 quinasa (iPI3KCA) y los inhibidores de la vía del mTOR, se ha logrado una mejoría importante en los desenlaces clínicos de las pacientes con enfermedad metastásica RH+. Teniendo en cuenta que estos medicamentos no estaban contemplados en la guía del año 2013, las UF de Mama y Tejidos Blandos y Oncología clínica tomaron la decisión de actualizar las estrategias terapéuticas en las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Objetivos

1. Actualizar el abordaje terapéutico para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.
2. Revisar la evidencia científica existente a noviembre de 2020 sobre el tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Justificación

- Un alto porcentaje de las pacientes con cáncer de mama (16.9%), que ingresan a la UF Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología, se presentan con enfermedad metastásica de novo (1).
- En pacientes con tumores RH+, el riesgo de recurrencia de la enfermedad persiste hasta por 20 años (e incluso por el resto de la vida) después de completar 5 años de terapia hormonal adyuvante (2).
- Los buenos resultados en los desenlaces clínicos de los estudios con inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (iCDK4/6), como palbociclib, abemaciclib y ribociclib, y de los inhibidores de la fosfatidil-inositol-3 quinasa (iPI3KCA), como alpelisib, parten del mejor conocimiento de la biología tumoral del cáncer de mama RH+, HER2 negativo (3).
- Cerca del 40% de las pacientes con tumores RH+/HER2-, presenta una mutación en PIK3CA (3).
- El pilar del tratamiento oncológico, en las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, es la terapia hormonal (HT).
- A la luz de la evidencia actual, únicamente las pacientes con crisis visceral deben recibir quimioterapia como primera línea de manejo para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Conceptos clave

Crisis visceral: es la disfunción orgánica severa asociada a la carga tumoral, y evaluada por signos clínicos, síntomas o alteraciones en las pruebas del laboratorio; o la progresión rápida de la enfermedad; o la falla respecto a múltiples líneas de tratamiento (4). Se excluye la disfunción orgánica que se presenta asociada con otras enfermedades de base de la paciente.

Sensibilidad a la terapia hormonal previa (5):

- **Adyuvante:** cuando la paciente recibe al menos 24 meses terapia hormonal antes de documentarse la recaída.
- **Avanzado/metastásico:** cuando se documenta beneficio clínico por más de 24 semanas, para al menos una línea de tratamiento hormonal.

Resistencia endocrina (6, 7):

- **Resistencia primaria a la hormonoterapia:** cuando se presenta recaída de la enfermedad en los primeros 24 meses de la HT (neo) adyuvante (tratamiento activo); o progresión en los primeros 6 meses de tratamiento hormonal, en el contexto del cáncer de mama avanzado o metastásico.
- **Resistencia secundaria a la hormonoterapia:** cuando se presenta recaída de la enfermedad después de los primeros 24 meses del manejo hormonal (neo)adyuvante (tratamiento activo); recaída en los siguientes 12 meses tras finalizada la HT adyuvante; o progresión después del sexto mes del tratamiento hormonal, en el contexto del cáncer de mama avanzado o metastásico.

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible a noviembre de 2020, en dos bases de datos bibliográficas como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE/PUBMED y EMBASE. Se utilizó una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree y DeCS (incluidos los términos explotados) y términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento). Las palabras clave fueron: *breast cancer*, *advanced cancer* y *hormonal antineoplastic agents*. Se utilizaron etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. En total, se identificaron 467 artículos durante la búsqueda, de los cuales se evaluaron 382. Después de remover los duplicados y otros estudios que incluían pacientes sin enfermedad a distancia, se seleccionaron 30 artículos. Dos de los autores (SEDC, MAQO) revisaron de forma independientemente todos los títulos y resúmenes para, posteriormente, seleccionar 12 ensayos clínicos controlados y tres metaanálisis, y extraer sus datos. Finalmente, se socializó la revisión de la evidencia en una presentación a cargo de uno de los especialistas en entrenamiento del Servicio de Seno y Tejidos Blandos (MAQO), previa supervisión por uno de los docentes del servicio (SEDC). Se realizó una discusión al interior de las UF de Mama y Tejidos Blandos y Oncología Clínica. Las discrepancias se plantearon en una reunión interdisciplinaria para, posteriormente, establecer los cambios en el abordaje terapéutico de las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Resumen de la evidencia

El manejo actual de las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-, se basa en la administración de terapia hormonal. Sin embargo, la evidencia actualmente disponible debe incluir un iCDK4/6 dentro de la primera o segunda línea de tratamiento. Existen tres iCDK4/6 aprobados para este contexto: palbociclib, ribociclib y abemaciclib, todos ellos en combinación con un inhibidor de aromatasa (IA) o fulvestrant (8). Abemaciclib tiene también aprobación en monoterapia para aquellas pacientes que han progresado a múltiples líneas de tratamiento, gracias a los resultados del estudio MONARCH-1 (9).

En pacientes posmenopáusicas, tres ensayos clínicos controlados demostraron los beneficios de combinar un iCDK4/6 con terapia hormonal en la primera línea de manejo del cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-: PALOMA-2, MONALEESA-2 y MONARCH-3 (10-12). Los tres incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que llevaban más de 12 meses desde la finalización de la adyuvancia hormonal. Es decir, se excluyeron aquellas pacientes con recaída temprana o durante la HT adyuvante. En los estudios MONALEESA-2 y MONARCH-3, el compromiso metastásico a sistema nervioso central fue un criterio claro de exclusión.

PALOMA-2 (*Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer*) comparó letrozol más palbociclib vs. letrozol más placebo. En el grupo de pacientes que recibió palbociclib, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 27.6 meses vs. 14.4 meses en el grupo que recibió placebo (HR 0.58; IC95%: 0.46-0.72). Los eventos adversos grado 3 y 4, más frecuentemente asociados con el Palbociclib, fueron neutropenia (64.4% vs. 1.4%), leucopenia (24.8% vs. 0%) y anemia (5.4% vs. 1.8%). Sin embargo, menos del 2% de las participantes presentó neutropenia febril. En este estudio no hubo ningún subgrupo que no se beneficiara de la adición de este iCDK4/6 (10).

MONALEESA-2 (*Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer*) comparó letrozol más ribociclib vs. letrozol más placebo. La mediana de SLP fue 25.3 meses vs. 16 meses para los grupos de ribociclib y placebo, respectivamente (HR 0.56; IC95%: 0.45-0.70). En las participantes que recibieron ribociclib, los eventos adversos grados 3 y 4 más frecuentes fueron neutropenia (59.3% vs.

0.9%) y leucopenia (21% vs. 0.6%); aunque sólo el 1.5% presentó neutropenia febril. Adicionalmente, el 3.6% de las pacientes del brazo de ribociclib presentó prolongación del intervalo QT, sin que este se asociara a desenlaces fatales en la mayoría de ellas (11). Un análisis exploratorio de la correlación entre algunos biomarcadores y la respuesta a ribociclib, mostró que el tratamiento con ribociclib prolongó la SLP independientemente del estado mutacional de PIK3CA o TP53. Las pacientes con PIK3CA y TP53 de “tipo salvaje o wild-type” (no mutado) tenían una SLP numéricamente más prolongada que aquellas que tenían PIK3CA o TP53 mutados, independientemente del tratamiento (13).

El estudio MONARCH-3 (*Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer*) comparó letrozol o anastrozol más abemaciclib vs. letrozol o anastrozol más placebo. El 79.1% de las participantes recibió letrozol. Para las pacientes que recibieron abemaciclib, la mediana de SLP fue 28.1 meses vs. 14.7 meses para aquellas que recibieron placebo (HR 0.54; IC95%: 0.41-0.69). El evento adverso más comúnmente asociado con el abemaciclib fue la diarrea (69.1% de las pacientes presentó diarrea desde el primer ciclo de medicación). Sin embargo, el seguimiento a largo plazo mostró que en el 72.8% de las pacientes este síntoma fue leve o moderado (grado 1 y 2). Igualmente, un alto porcentaje de pacientes presentó neutropenia (23.9% vs. 1.2%); aunque en el primer análisis interino sólo una paciente presentó neutropenia febril (12,14).

En estos tres estudios, los datos de supervivencia global (SG) siguen siendo inmaduros.

El estudio MONALEESA-7 (*Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer*) se diseñó con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación ribociclib más HT en pacientes pre o perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-. A diferencia de los anteriores tres estudios, en este ensayo se permitió hasta una línea de manejo previo con quimioterapia, pero no tratamiento hormonal, para la enfermedad avanzada o a distancia. Las comparaciones fueron tamoxifeno/IA más análogo de hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH) más ribociclib vs. tamoxifeno/IA más aGnRH más placebo. El 26% de las participantes recibió tamoxifeno. Con un seguimiento a 28 meses, ribociclib se asoció con una

mejor mediana de SLP en comparación con placebo: 23.8 meses vs. 13 meses (HR 0.55; IC95%: 0.44-0.69). A 42 meses de seguimiento, la SG estimada también fue significativamente más alta en las participantes del grupo de ribociclib: 70.2% vs. 46% (HR 0.71; IC95%: 0.54-0.95), aunque en el análisis por subgrupos esta significancia estadística sólo se mantuvo en aquellas pacientes que habían recibido un IA como medicamento par (no así tamoxifeno) (15). Como en MONALEESA-2, ribociclib se asoció a una mayor incidencia de neutropenia, leucopenia y prolongación del intervalo QT (16).

En el escenario de la segunda línea de tratamiento para el cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-, otros tres ensayos clínicos controlados evaluaron los desenlaces de las pacientes cuando se adicionó un iCDK4/6 a la terapia hormonal: PALOMA-3, MONALEESA-3 y MONARCH-2 (17-19). En todos se incluyeron pacientes con recaída durante la HT neo o adyuvante, en los 12 primeros meses después de finalizada la HT adyuvante, o tras una línea de manejo hormonal para la enfermedad avanzada. PALOMA-3 permitió hasta una línea de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, pero en los otros dos estudios el manejo citotóxico previo fue un criterio explícito de exclusión. PALOMA-3 y MONARCH-2 incluyeron pacientes pre/peri y posmenopáusicas, siempre y cuando se adicionara un aGnRH al esquema de tratamiento de las pacientes pre y perimenopáusicas. Es importante señalar que, en el ensayo MONALEESA-3, la mitad de las participantes recibieron el tratamiento del estudio como primera línea, y la otra mitad como segunda línea.

PALOMA-3 (*Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer*) comparó fulvestrant más palbociclib vs. fulvestrant más placebo. Con una mediana de seguimiento de 8.9 meses, la mediana de SLP en el brazo de palbociclib fue 9.5 meses vs. 4.6 meses en el brazo de placebo (HR 0.4; IC95%: 0.36-0.59) (17). En la población general de este estudio, no hubo ningún beneficio en mortalidad con la adición de palbociclib; no obstante, en aquellas pacientes que tenían antecedente de sensibilidad previa a la terapia hormonal, se observó un beneficio en SG estadísticamente significativo (mediana de SG de 39.7 meses para palbociclib vs. 29.7 meses para placebo (HR 0.72; IC95%: 0.55-0.94). No hubo diferencia en las pacientes sin sensibilidad previa a la terapia endocrina (mediana

de supervivencia global: HR 1.14; IC95%: 0.71-1.84). El perfil de eventos adversos para palbociclib se mantuvo (20).

MONALEESA-3 (*Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer*) comparó fulvestrant más ribociclib vs. fulvestrant más placebo. En la publicación del primer análisis interino de este estudio, la mediana de SLP fue 20.5 meses vs. 12.8 meses para los grupos de ribociclib y placebo, respectivamente (HR 0.59; IC95%: 0.49-0.71). El beneficio de ribociclib en términos de SLP fue consistente en los grupos de primera y segunda línea de tratamiento (18). En el primer análisis del desenlace de SG, con una mediana de seguimiento de 42 meses, el 57.8% de las participantes del brazo de ribociclib vs. el 45.9% de las participantes del brazo de placebo, continuaban vivas (HR 0.72; IC95%: 0.57-0.92). Sin embargo, en el análisis por subgrupos, ni aquellas pacientes que recibieron el tratamiento del estudio como primera línea para la enfermedad avanzada, ni aquellas que lo recibieron como segunda línea, tuvieron un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a SG: HR 0.70; IC95%: 0.48-1.02 y HR 0.73; IC95%: 0.53-1.00, para la primera y la segunda línea, respectivamente. No se observaron nuevas señales de seguridad para ribociclib (21).

Finalmente, el estudio MONARCH-2 (*Abemaciclib in combination with fulvestrant in Asian women with HR+, HER2- advanced breast cancer who progressed on endocrine therapy*) comparó fulvestrant más abemaciclib vs. fulvestrant más placebo. Con una mediana de seguimiento de 19.5 meses, en las participantes que recibieron abemaciclib la mediana de SLP fue 16.4 meses vs. 9.3 meses para aquellas que recibieron placebo (19). Igualmente, la mediana de SG fue significativamente más alta para el grupo de pacientes que recibió abemaciclib (46.7 meses vs. 37.3 meses, HR 0.55; IC95%: 0.44-0.68). En el análisis por subgrupos de acuerdo con la sensibilidad previa a la HT, en las pacientes con resistencia endocrina primaria y secundaria el beneficio en SG no fue estadísticamente significativo. El perfil de eventos adversos con abemaciclib fue similar a lo anteriormente reportado (22).

En diciembre de 2019, la FDA (*Food and Drug Administration*) realizó un análisis agrupado de los siete estudios anteriormente nombrados, excluyendo las pacientes que recibieron tamoxifeno

y quimioterapia como primera línea de manejo para la enfermedad avanzada o metastásica. Se incluyó un total de 4.200 pacientes: 1.320 recibieron un IA más un iCDK4/6, 932 un IA más placebo, 1.296 fulvestrant más un iCDK y 652 fulvestrant más placebo. En este análisis, la diferencia en la mediana de SLP estimada fue de 8.8 meses a favor de los iCDK4/6 más HT sobre HT más placebo (rango de 6.8-13.3 meses; HR 0.69; IC95%: 0.54-0.64). Tanto para las pacientes tratadas en primera línea con un IA, como para aquellas tratadas con fulvestrant, la mediana de SLP fue significativamente mejor cuando se adicionó un iCDK4/6 vs. placebo (HR 0.55; IC95%: 0.49-0.62 y HR 0.58; IC95%: 0.42-0.80, para IA y fulvestrant, respectivamente). Para las pacientes tratadas con fulvestrant en segunda línea, la mediana de SLP también fue significativamente mejor cuando se adicionó un iCDK (HR 0.56; IC95%: 0.49-0.64) (23).

Una alternativa en pacientes que presentan únicamente enfermedad metastásica a hueso, con difícil acceso a los iCDK4/6, podría ser fulvestrant como monoagente. Esta opción de tratamiento fue evaluada en el estudio FALCON (*Fulvestrant 500 mg vs. anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer*), que aleatorizó 462 pacientes que no habían recibido tratamiento hormonal previo para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, para tratamiento sistémico con fulvestrant o anastrozol. Este estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa en términos de SLP a favor de fulvestrant (HR 0.79; IC95%: 0.63-0.99), con una mediana de 16.6 meses vs. 13.8 meses, para los brazos de fulvestrant y anastrozol, respectivamente. Las diferencias fueron aún más marcadas cuando se analizó el subgrupo de pacientes sin enfermedad visceral (HR 0.59; IC95%: 0.42-0.84) (24).

Por otra parte, las pacientes con mutación PIK3CA que presentan progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con iCDK4/6 son candidatas a recibir alpelisib más fulvestrant. El estudio SOLAR-1 (*Alpelisib for PIK3CA-Mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer*) incluyó 572 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, de las cuales sólo el 5.9% había recibido previamente iCDK4/6 y 341 tenía mutación PIK3CA. Todas las participantes habían recibido un IA en cualquiera de los 3 escenarios (neoadyuvante, adyuvante o metastásico), pero ninguna debía haber sido tratada previamente con fulvestrant. En este estudio, la comparación fue

fulvestrant más alpelisib vs. fulvestrant más placebo. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la SLP para el grupo de pacientes con mutación PIK3CA que recibió alpelisib fue 11 meses vs. 5.7 meses para el grupo de placebo (HR 0.65; IC95%: 0.50-0.85), siendo esta combinación efectiva en aquellas pacientes que progresan después de haber recibido terapia endocrina para la enfermedad avanzada. Por el contrario, los resultados de SLP en el grupo de pacientes sin mutación PIK3CA no mostraron significancia estadística (HR 0.85; IC95%: 0.58-1.25) (25). En la actualización del estudio SOLAR-1 en ESMO 2020, la mediana de SG en el grupo de pacientes con mutación PIK3CA que recibió alpelisib fue 39.3 meses vs. 31.4 en el grupo de placebo (HR 0.86; IC95%: 0.64-1.15). En el análisis por subgrupos, el desenlace de SG para las pacientes con enfermedad visceral (35.1 meses vs. 23.0 meses; HR 0.75; IC95%: 0.52-1.08), o metástasis hepáticas o pulmonares (37.2 meses vs. 22.8 meses; HR 0.68; IC95%: 0.46-1.00) tampoco logró significancia estadística, mientras que el tiempo medio al inicio de la quimioterapia sí fue mayor en el grupo de fulvestrant más alpelisib vs. fulvestrant más placebo (23.3 meses vs. 14.8 meses; HR 0.72; IC95%: 0.54-0.95).

El estudio BYLieve (*A Phase II, multicenter, open-label, three-cohort, non-comparative study to assess the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant or letrozole in patients with PIK3CA Mutant, hormone receptor (HR) Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC), who have progressed on or after prior treatments*), que se encuentra en curso, fue específicamente diseñado para estudiar la eficacia de alpelisib más la terapia hormonal con fulvestrant o letrozol en pacientes que ya han recibido un iCDK4/6, evaluando como desenlace primario la proporción de pacientes vivas sin progresión de la enfermedad a 6 meses. Los resultados preliminares de las primeras 100 pacientes reclutadas se presentaron en ASCO 2019, en donde se reportó que la duración media de la estancia en el estudio fue de 7.3 meses para las pacientes del brazo de fulvestrant más alpelisib, y de 9.4 meses para las del brazo de letrozol más alpelisib. Se esperan los resultados del seguimiento a largo plazo para considerar el uso de la combinación letrozol más alpelisib cuando las pacientes hayan progresado a una primera línea de manejo con fulvestrant más un iCDK4/6 (26).

La tercera línea de tratamiento oncológico en este escenario apunta al uso de everolimus más exemestano, independientemente del estado de PIK3CA. El estudio BOLERO-2 (*the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer*) incluyó 724 pacientes posmenopáusicas con enfermedad refractaria a IA que habían progresado durante la HT adyuvante, en los primeros 12 meses tras finalizar la adyuvancia hormonal, o durante el manejo hormonal para la enfermedad avanzada. Este estudio permitió el manejo previo con hasta una línea de quimioterapia para enfermedad avanzada. Las participantes fueron aleatorizadas a recibir exemestano más everolimus vs. exemestano más placebo. Para el primer reporte, la mediana de SLP para el brazo de everolimus fue 10.6 meses vs. 4.1 meses para el brazo placebo (HR 0.36; IC95%: 0.27-0.47) (5). Sin embargo, para el desenlace de mortalidad, la mediana de SG fue 31 meses vs. 26.6 meses para los grupos everolimus y placebo, respectivamente (HR 0.89; IC95%: 0.73-1.10) (27).

Finalmente, everolimus combinado con fulvestrant podría ser considerado en pacientes sin exposición previa a fulvestrant, con base en los resultados del estudio PrE0102 (*Randomized Phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy*). Este ensayo clínico fase 2, realizado en pacientes posmenopáusicas con recaída o progresión durante la HT adyuvante con IA, aleatorizó a 131 pacientes para recibir fulvestrant más everolimus vs. fulvestrant más placebo. La SLP con everolimus fue 10.3 meses vs. 5.1 meses con placebo (HR 0.61; IC95%: 0.40-0.92). Aunque la población de este estudio no había recibido un iCDK4/6 previamente, esta combinación podría ser una alternativa en pacientes sin exposición previa a fulvestrant (28).

La Tabla 1 resume los resultados de los estudios más relevantes del manejo hormonal en pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Tabla 1. Principales estudios de hormonoterapia más terapia blanco en cáncer de mama metastásico RH+/HER2 negativo

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas			
Primera línea de manejo hormonal			
PALOMA-2	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 666 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	- Mediana de SLP: Palbociclib 24.8 m vs. Placebo 14.5 m ($p < 0.001$) - A 38 m de seguimiento: 27.6 m para Palbociclib vs. 14.4m para placebo - SG: datos inmaduros
MONALEESA-2	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 668 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	- Mediana de SLP: Ribociclib 25.3 m vs. Placebo 16 m ($p < 0.000000009$) - SG: datos inmaduros - Ribociclib prolongó la SLP independientemente del estado mutacional de PIK3CA o TP53
MONARCH-3	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 672 pacientes pre y perimenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Ribociclib + Tam/IA + aGnRH vs. Placebo + Tam/IA + aGnRH	- Mediana de SLP en la población general: Ribociclib 23.8 m vs. Placebo 13 m ($p < 0.0001$) - Porcentaje de SG en la población general: A 42 meses: Ribociclib 70.2% Placebo 46% ($p < 0.0097$), sólo significativo en las pacientes que recibieron IA
Segunda línea de manejo hormonal			
PALOMA-3	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 521 pacientes pre, peri y posmenopáusicas - RH+/HER2- - Una línea previa de tratamiento sistémico para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	- Mediana de SLP para la población general: Ribociclib 20.6 m vs. Placebo 12.8 m (HR 0.59; IC95%: 0.49-0.71) - Mediana de SLP como primera línea de manejo: Ribociclib 33.6 m vs. Placebo 19.2 m (HR 0.55; IC95%: 0.42-0.72) - Mediana de SLP como segunda línea de manejo o en recaída temprana: Ribociclib 14.6 m vs. Placebo 9.1 m (HR 0.57; IC95%: 0.44-0.74) - Porcentaje de SG en la población general: A 42 meses: Ribociclib 57.8% vs. Placebo 45.9% ($p < 0.00455$)
MONALEESA-3	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 726 pacientes pre, peri y posmenopáusicas - RH+/HER2- - Una línea previa de tratamiento sistémico para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ***Dos grupos: primera y segunda línea de manejo hormonal para la enfermedad avanzada	Recurrencia: SLE: HR 0.79 (IC 95% 0.62-1.02); sin diferencia

MONARCH-2	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 669 pacientes pre, peri y posmenopáusicas - RH+/HER2- - Una línea previa de hormonoterapia o quimioterapia para tratamiento de la enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	- Mediana de SLP para la población general: Abemaciclib 16.4 m vs. Placebo 9.3 m (p<0.001) - Mediana de SG: Abemaciclib 46.7 m vs. Placebo 37.3 m (p=0.01): incremento absoluto de 9.4 meses
Otros			
FALCON	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 462 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada - ECC fase 3, multicéntrico	Fulvestrant vs. Anastrozol	- Mediana de SLP: Fulvestrant 16.6 vs. Anastrozol 13.8 meses (p=0.0486) - Mediana de SLP en el grupo de pacientes sin enfermedad visceral: Fulvestrant 22.3 vs. Anastrozol 13.8 meses (HR 0.59; IC95%: 0.42-0.84) - SG: datos inmaduros
SOLAR-1	- Ca. de mama avanzado - 572 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Tratamiento previo con un IA en el contexto (neo)adyuvante o avanzado - ECC fase 3, multicéntrico	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	- Mediana de SLP - PIK3CA mutado: Alpelisib 11 meses vs. Placebo 5.7 meses (p<0.001) - Mediana de SLP PIK3CA de tipo salvaje: Alpelisib 7.4 meses vs. Placebo 5.6 meses (HR 0.85; IC95%: 0.58-1.25) - Actualización, ESMO 2020 (abstract): mediana de SG en la población general: Alpelisib 39.3 meses vs. 31.4 meses (p=0.15) / mediana de SG en la población con enfermedad metastásica a hígado o pulmón: Alpelisib 35.1 meses vs. 23 meses (HR 0.68; IC 95% 0.46-1.00)
BOLERO-2	- Ca. de mama avanzado - 724 Pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Enfermedad refractaria a IA - ECC fase 3	Exemestano + Everolimus vs. Exemestano + Placebo	- Mediana de SLP: Everolimus 10.6 meses vs. Placebo 4.1 meses (p<0.001). - Mediana de SG: Everolimus 31 meses vs. Placebo 26.6 (p=0.14)
PrE0102	- ECC fase 2, Estados Unidos - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica	Fulvestrant + Everolimus vs. Fulvestrant + Placebo	- Mediana de SLP: Everolimus 10.3 meses vs. Placebo 5.1 meses (p=0.02).

ECC: Ensayo clínico controlado, Ca: cáncer, RE+: Receptores de estrógeno positivos, HER2-: Receptor epidérmico humano tipo 2 negativo, m: meses, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global

Abordaje terapéutico adoptado por las Unidades Funcionales de Mama / Tejidos Blandos y Oncología Clínica del INC

- Siempre que sea posible, se debe tomar biopsia de las lesiones metastásicas para realizar estudios adicionales de RH, HER2 y PIK3CA (mutación de la subunidad alfa).
- Definir el esquema de tratamiento para la enfermedad metastásica de acuerdo con el estado menopáusico de las pacientes, el grado de sensibilidad a la HT (tiempo libre de progresión y los tratamientos previamente administrados), la presencia o no de crisis visceral y la localización de la enfermedad metastásica.

- La primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, sin crisis visceral, debe ser un iCDK4/6 (palbociclib o ribociclib) combinado con un IA.
- En pacientes con mutación germinal en los genes BRCA1 y BRCA2, se deben considerar los iPARP como una opción de tratamiento ante la progresión con iCDK4/6.

La figura 1 resume el abordaje de tratamiento para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-

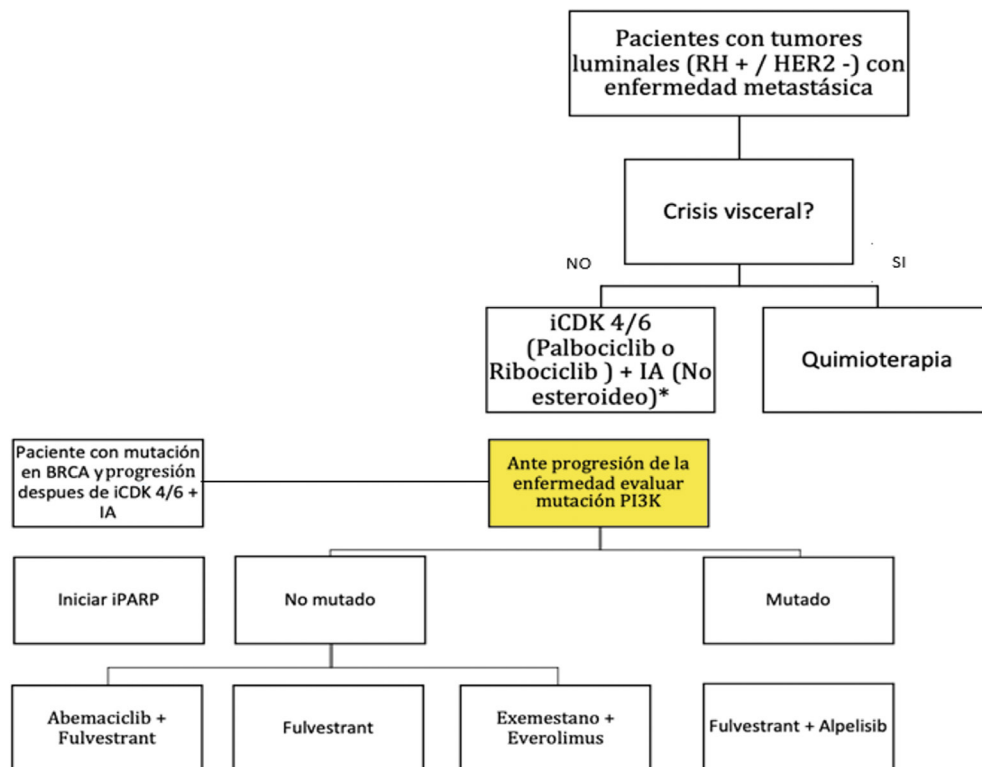


Figura 1. Tratamiento para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-

Consideraciones especiales:

*Premenopáusicas iniciar a GnRH + Ribociclib + IA no esteroideo

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Díaz S, Nuñez-Lemus M, et al. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and the Molecular Classification of Locally Advanced Breast Cancer in a Latin American Cohort.

Oncologist. 2019;24(12):1360-70. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>

2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence After Stopping Endocrine Therapy At 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
3. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana , tratamiento integral , seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Bogotá DC [Internet]. 2013;1-930. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama versión completa.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Guía%20de%20Práctica%20Clínica%20de%20Cáncer%20de%20Mama%20versión%20completa.pdf)
4. Sammons S, Shastry M, Dent S, Anders C, Hamilton E. Practical Treatment Strategies and Future Directions After Progression While Receiving CDK4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Advanced HR+/HER2- Breast Cancer. Clin Breast Cancer [Internet]. 2020;20(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.06.017>
5. Beaver JA, Park BH. advanced breast cancer Clinical Trial Commentary. 2012;651-7.
6. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast. 2014;23(5):489-502. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.009>

7. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014;25(10):1871-88. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl385>
8. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10226):817-27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30165-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30165-3)
9. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. HHS Public Access. 2018;23(17):5218-24.
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
12. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>
14. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>
15. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
16. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(7):904-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
17. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>
19. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>
20. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
21. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
22. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy - MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-24. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
23. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):250-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30804-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30804-6)
24. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10063):2997-3005. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3)
25. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
26. Xi J, Ma CX. Sequencing Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer: What Do We Do After Disease Progression on a CDK4/6 Inhibitor? *Curr Oncol Rep*. 2020;22(6). <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00917-8>
27. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl456>
28. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: Results of PrE. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1556-63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9331>

ARTÍCULO ESPECIAL

Ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia

Post-neoadjuvant chemotherapy sentinel node in breast cancer: Therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

Leidy Juliana Puerto-Horta^a , Patricia Lopez-Correa^b , Sergio Cervera-Bonilla^c , Luis Guzman-Abisaab^d, Mauricio García-Mora^e , Carlos Lehmann-Mosquera^c , Javier Angel-Aristizabal^c, Carlos Duarte-Torres^e , Aidee Zoraya Baez-Guzman^f, Edgar Iván Gonzalez-Rodriguez^f, Sandra Esperanza Díaz-Casas^c

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 25/04/2021

Disponible en internet: 15/06/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.744>

Abstract

The status of axillary lymph nodes is one of the most important prognostic factors in breast cancer. Thus, sentinel lymph node biopsy is a standard in current management for axillary staging. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) plays an important role in the treatment of breast cancer, and it has been established that getting a complete pathological response in both the breast and the axilla is a predictor for disease-free and overall survival. Currently, the use of SLN biopsy after treatment with NAC in patients with clinically positive lymph nodes is controversial; thus, there are multiple techniques for its adequate detection and reduction of false negative rates. A literature search was conducted in the two most important bibliographic databases as sources for clinical trials. Joint meetings were held between the functional units for breast and soft tissue tumors, pathology, and radiology to establish the requirements to perform sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, neoadjuvant chemotherapy

Resumen

El estado de los ganglios axilares es uno de los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama, siendo la biopsia de ganglio centinela (GC) un estándar en el manejo actual para la estadificación axilar. La quimioterapia neoadyuvante juega un papel cada vez más importante en el tratamiento del cáncer de mama y hoy se conoce que obtener una respuesta patológica completa (pCR), tanto en la mama como en la axila, es un predictor para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Actualmente, es controvertido el uso de la biopsia de GC posterior al tratamiento con NAC en pacientes que presentan ganglios linfáticos clínicamente positivos, estableciendo múltiples técnicas para su detección adecuada y disminución de falsos negativos. Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos. Se realizaron reuniones conjuntas entre las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, patología y radiología, y se definieron los requisitos para la realización de ganglio centinela posterior al manejo con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología.

Palabras clave: Cáncer de mama, biopsia de ganglio linfático centinela, quimioterapia neoadyuvante

^a. Especialista en entrenamiento de Cirugía de Mama y Tejidos Blandos. FUCS - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en Patología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, Unidad funcional de mama y tumores de tejidos blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Mastología. Unidad funcional de mama y tumores de tejidos blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e. Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad funcional de mama y tumores de tejidos blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f. Especialista en Radiología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Introducción

El ganglio centinela es una técnica quirúrgica estandarizada, reproducible, que logra estadiar de manera confiable la axila con baja tasa de complicaciones. Esta técnica se limitó en un principio a los tumores mamarios tempranos con axila clínicamente negativa, pero gracias a los avances en el conocimiento de la biología tumoral y el uso de mejores tratamientos sistémicos en el escenario neoadyuvante, se han logrado aumentar de manera considerable los porcentajes de respuesta patológica completa tanto en la mama como en la axila, permitiendo la realización de procedimientos menos radicales, omitiendo en casos seleccionados la linfadenectomía axilar y por ende disminuyendo la morbilidad en los pacientes (1-3). Los estudios clínicos que evaluaron la omisión de vaciamiento ganglionar demostraron que la linfadenectomía no tenía impacto en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global (4-6).

El meta-análisis de Cortazar encontró un compromiso axilar ganglionar de 46% con tasas de pCR postquimioterapia neoadyuvante entre 13 y 22% e impacto en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global para algunos subtipos biológicos (7). La experiencia de la Unidad Funcional (UF) de Mama y Tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología mostró que en el 43.9% de los pacientes con axila clínicamente positiva se logró pCR a nivel axilar después de recibir quimioterapia neoadyuvante (8).

La Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el año 2013 (9), no contempló dentro de los temas la realización de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante, dado que para ese momento no existía evidencia sólida al respecto. Es por esta razón que la Unidad decidió incluir este tema dentro de sus actualizaciones.

Objetivos:

- Definir los requisitos para la realización de la biopsia de ganglio centinela posterior a la quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Revisar la evidencia científica existente sobre la realización de ganglio centinela posterior a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.

- Establecer los métodos de marcación del ganglio centinela para aumentar su tasa de detección y disminuir la tasa de falsos negativos posterior al manejo con quimioterapia neoadyuvante.
- Estandarizar los criterios que deben registrarse en el reporte de patología del ganglio centinela.

Justificación:

- En el cáncer de mama, el estado de los ganglios axilares es uno de los factores pronósticos más importantes.
- El estándar de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente positivos, incluía de manera rutinaria la linfadenectomía axilar con o sin terapia sistémica neoadyuvante.
- El vaciamiento ganglionar axilar se asocia con altas tasas de complicaciones como linfedema, dolor crónico y limitación funcional del brazo (10).
- En pacientes con ganglios clínicamente negativos, la biopsia de ganglio linfático centinela ha reemplazado en gran medida el uso del vaciamiento ganglionar axilar.
- La biopsia de ganglio linfático centinela proporciona una evaluación precisa del estado histológico de los ganglios y se asocia con menor morbilidad que la disección completa de los ganglios linfáticos axilares (10).
- La quimioterapia neoadyuvante juega un papel cada vez más importante en el tratamiento del cáncer de mama y con frecuencia se recomienda en la mayoría de pacientes que presentan ganglios clínicamente positivos.
- Reportes de estudios clínicos muestran que 40% de los pacientes con cáncer de mama pueden lograr una pCR en la axila después del uso de quimioterapia neoadyuvante (11).

Conceptos clave:

- Ganglio centinela: Primer ganglio o ganglios de una cadena linfática que drena un territorio tisular determinado.
- Quimioterapia neoadyuvante: Terapia sistémica administrada en pacientes con tumor infiltrante previo a la cirugía definitiva.

- Evaluación patológica del ganglio centinela: determinación de la enfermedad medible en el ganglio o ganglios linfáticos axilares resecados en cirugía posterior a quimioterapia neoadyuvante, siempre utilizando la tinción de hematoxilina y eosina (HE) y realización de IHC obligatoria en los casos de ser negativa la tinción básica. Los estudios FNAC y GANEA, el GC con metástasis de cualquier tamaño se consideró positivo, en el ACOSOG Z1071 y el SENTINA los GC positivos se definieron como aquellos con metástasis mayores de 0,2 mm (según el sistema de estadificación AJCC).

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado con términos del Medical Subject Headings (MeSH), *breast cancer, sentinel lymph node biopsy, neoadjuvant chemotherapy* con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se eligieron los ensayos clínicos publicados en idioma inglés hasta Noviembre 2020, que evaluaran ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. La búsqueda fue realizada por el especialista en entrenamiento asignado (LJPH); realizando la tamización de los artículos por título y resumen, se encontraron 63 ensayos clínicos de los cuales se descartaron 59 artículos porque muchos de ellos eran derivados de los estudios primarios y algunos otros porque no respondían la pregunta sobre la eficacia y precisión del uso de la biopsia del ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante.

Posteriormente, el especialista en entrenamiento encargado (LJPH) expuso los ensayos clínicos elegidos en una presentación de PowerPoint, previa supervisión por uno de los docentes del servicio (SEDC). Esta presentación incluyó la información sobre la respuesta patológica posterior a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes atendidos en la Unidad Funcional (UF) de Mama y Tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología publicados en el año 2019 (8), los puntos más importantes de cada ensayo clínico elegido y una revisión académica de los métodos para realizar detección de ganglio centinela en cáncer de mama posterior al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Se realizaron dos reuniones con la participación de las UF de Mama, Patología y Radiología, donde se socializó la evidencia científica existente, se

discutieron puntos de discrepancia y se establecieron los requisitos para la realización de la biopsia de ganglio centinela posterior a la quimioterapia neoadyuvante en el INC.

Resumen de la evidencia disponible:

El SENTINA (*Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy*) fue un estudio multicéntrico prospectivo que asignó en cuatro brazos a 1.737 pacientes con cáncer de mama manejadas al menos con seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Los objetivos del estudio fueron determinar la precisión de la biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes que se convirtieron de cN1 a cN0 (brazo C), la comparación de la tasa de detección de la biopsia de ganglio centinela antes y después de la quimioterapia neoadyuvante y la tasa de falsos negativos (brazo B y C). La asignación de los pacientes a los cuatro brazos del estudio se realizó según el estado clínico (palpación y ecografía) de los ganglios axilares antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. El grupo A incluyó pacientes con axila clínicamente negativa (cN0) que se sometieron a biopsia del ganglio linfático centinela antes de la quimioterapia neoadyuvante y no recibieron ninguna cirugía axilar adicional si tenían un ganglio centinela histológicamente negativo. El brazo B incluyó pacientes con ganglio centinela positivo antes de la quimioterapia neoadyuvante sometidas a un segundo procedimiento de biopsia ganglionar después de la quimioterapia, seguido de disección de los ganglios linfáticos axilares. El grupo C incluyó pacientes con axila clínicamente positiva (cN1 o cN2) manejados con quimioterapia neoadyuvante convirtiéndose a N0; posteriormente sometidos a biopsia de ganglio centinela y disección axilar. Finalmente, el brazo D incluyó pacientes que tenían ganglios sospechosos antes y después de la quimioterapia neoadyuvante (cN1) y que posteriormente fueron llevadas a vaciamiento ganglionar axilar. La marcación del ganglio centinela se realizó con radiocoloide y linfogamagrafía preoperatoria. Los resultados mostraron que 1.022 pacientes (59%) presentaron axila clínicamente negativa y se sometieron a una biopsia del ganglio linfático centinela antes de la quimioterapia neoadyuvante; de éstas, 662 pacientes (65%) tenían un ganglio centinela libre de tumor (incluidas en el brazo A) y 360 pacientes (35%) tenían estado pN1sn (incluidas en el brazo B). De las 1.737 pacientes, 715 (41%) presentaron ganglios inicialmente sospechosos y se sometieron a quimioterapia neoadyuvante como primer tratamiento;

de éstas, 592 pacientes (83%) pasaron de un estado axilar clínicamente positivo a negativo después de la quimioterapia neoadyuvante (incluidas en el brazo C), mientras que 123 pacientes (17%) tenían ganglios sospechosos persistentes y se sometieron a vaciamiento axilar después de la quimioterapia neoadyuvante (incluidas en el brazo D). La tasa de detección del ganglio centinela fue 99,1% en los brazos A y B antes de la quimioterapia neoadyuvante; 60.8% (219 de 360) en el brazo B y 80.1% (474 de 592) en el brazo C después de la quimioterapia neoadyuvante. La marcación del ganglio centinela con técnica dual (radiocoloide y azul) después de quimioterapia neoadyuvante, se asoció con un aumento significativo en la tasa de detección 76.2% vs 52.9% en el brazo B y 87.8% vs 77.4% en el brazo C, con un mayor número de ganglios en el brazo C (mediana de tres frente a dos en brazo B; $p = 0.0059$). De los 219 pacientes en el brazo B que se sometieron a una segunda biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante, 155 (70.8%) tenían estado de pN0 y 64 (29.2%) tenían pN1. La tasa de falsos negativos (TFN) fue 51.6% (33/64; IC 95% 38.7-64.2) para las pacientes con ganglio centinela positivo antes del tratamiento sistémico que fueron llevadas a una segunda biopsia de ganglio linfático centinela después de quimioterapia neoadyuvante (brazo B) y de 14.2% (32/226; IC 95% 9.9-19.4) para las pacientes del brazo C. En el análisis por subgrupos se evidenció una relación significativa entre el número de ganglios linfáticos centinela resecados y la tasa de falsos negativos; es así como las pacientes con resección de un solo GC presentaron TFN de 24.3% (17 de 70), con dos GC la TFN fue 18.5% (10 de 54); y fue inferior a 10% para los pacientes con tres o más GC resecados. La tasa de falsos negativos fue 8.6% (6 de 70) para los pacientes que se sometieron al método de detección dual (radiocoloide y azul) en comparación al 16.0% (23 de 144) de los que recibieron únicamente radiocoloide; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa después del análisis multivariado (12).

El estudio **ACOSOG Z1071** (*Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection*) incluyó 756 pacientes con cáncer de mama T0-4, N1-2, M0, programadas para tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, cuyos objetivos fueron identificar la tasa de falsos negativos de la biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia en pacientes con enfermedad cN1 con confirmación histopatológica y establecer la tasa

de respuesta ganglionar patológica completa (pCR). De los 756 pacientes, 707 cumplieron los criterios de inclusión, de estas 663 tenían cN1 y 38 pacientes cN2. Para las pacientes cN1 la tasa de detección de al menos un ganglio centinela fue 92.9% ($n = 605$; IC 95%, 90.7%-94.8%) vs. 89.5% ($n = 34$; IC 95%, 75.2%-97.1%) para las pacientes cN2. La tasa de pCR ganglionar fue 41.0% (IC 95%, 36.7%-45.3%) y la TFN fue 12.6% (IC 90%, 9.85%-16.05%). En el análisis bivariado se encontró que las pacientes cN1 con marcación dual con azul y radiocoloide tuvieron una TFN significativamente más baja de 10.8% vs. 20.3% cuando se realizó marcación con agente único ($p = 0.05$); adicionalmente, se encontró que en las pacientes con al menos tres GC resecados, la TFN fue significativamente menor (9.1% vs. 21.1%) para los pacientes con dos GC resecados ($p = 0.007$). Para las pacientes cN2 la tasa de pCR fue del 46.1% (IC del 95%, 26.6% - 66.6%) y la TFN fue 0% (IC del 95%, 0% -23.2%) (13).

El estudio **SN-FNAC** (*Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer*) incluyó 153 pacientes con cáncer de mama llevadas a quimioterapia neoadyuvante con axila clínicamente positiva, confirmada por biopsia, donde las metástasis de cualquier tamaño, incluidas las células tumorales aisladas (≤ 0.2 mm), se consideraron positivas. El objetivo primario del estudio fue establecer la TFN de la biopsia de ganglio centinela, la cual fue 8.4% (7 de 83; IC 95% CI, 2.4%-14.4%). La tasa de identificación del GC fue 87.6% (127 de 145; 95% IC, 82.2%-93.0%) y la tasa de pCR axilar 30,3% (44 de 145). En el análisis por subgrupos, la TFN aumentó a 18.2% y la precisión disminuyó a 87.5% cuando solo se obtenía un GC, y en presencia de más de dos GC la TFN disminuyó a 4.9% y la precisión aumentó a 96.8%. La precisión del examen clínico fue 45%, la ecografía axilar 62% y la biopsia de GC 95% (14).

El estudio **GANE 2** (*Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients*) incluyó 957 pacientes con cáncer de mama T1-T3, N0-N2, M0 llevadas a quimioterapia neoadyuvante, en las que se realizó estadificación axilar obligatoria clínica, ecográfica y con BACAF en caso de presentar ganglios sospechosos (>1 cm, grosor cortical irregular, pérdida del hilio graso). Después de la quimioterapia neoadyuvante, las pacientes asignadas al grupo cN0 se sometieron a una biopsia de GC y posteriormente a vaciamiento axilar solo en casos de falla del mapeo axilar o GC positivo para micro o macrometástasis, y

las pacientes asignadas al grupo pN1 se sometieron a una biopsia de GC y vaciamiento axilar obligatorio. La marcación dual con azul y radiocoloide no era obligatoria. Se consideró GC positivo la presencia de metástasis de cualquier tamaño y vaciamiento axilar positivo solo si se presentaba macrometástasis >2mm. Se identificaron 606 pacientes cN0; de estas, en 575 se obtuvo un mapeo axilar exitoso, con una tasa de detección de 97.6% (IC 95%, 96-98.7%). Un subgrupo de 419 pacientes del grupo cN0 fueron tratadas solo con GC y se les realizó seguimiento por 36 meses (IC 95%, 34-37); se encontró una supervivencia global de 97.2% (IC 95%, 94.7-98.5) y una supervivencia libre de enfermedad de 97.8% (IC 95%, 95.4-98.9). El grupo pN1 incluyó 351 pacientes, de las cuales 244 tuvieron un mapeo axilar exitoso, con una tasa de detección de 79.5% (IC 95%, 74.5-83.9%). La tasa de pCR axilar global fue 34.4% (IC 95%, 28.4-40.4%). La TFN global fue 11.9% (IC 95% 7.3-17.9%); cuando se resecó solo un GC fue de 19.3% (IC 95%, 10.0-31.9%) vs. 7.8% (IC 95%, 1.3-16.9%) cuando se resecaron dos o más GC ($p = 0.041$). El análisis

multivariado mostró que las pacientes N1 y biopsia de GC negativa postquimioterapia neoadyuvante con tumor residual en mama menor de 5 mm y sin invasión linfovascular, la tasa de disección ganglionar positiva fue 3.7% (IC 95%, 0.4-12.7%) vs. 42.1% (IC 95%, 26.3-59.2%) cuando existía invasión linfovascular y el tumor residual era mayor a 5mm ($p = 0.001$). Se concluyó que, en las pacientes sin compromiso ganglionar inicial (N0) con biopsia de GC negativa postquimioterapia neoadyuvante y en las pacientes con compromiso ganglionar inicial (N1) con biopsia de GC negativa postquimioterapia neoadyuvante sin invasión linfovascular y con tumor residual menor de 5mm, podría evitarse la disección ganglionar axilar de manera segura (15).

La tabla 1 resume las características de los estudios mas representativos sobre la técnica de la biopsia de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante.

Tabla 1. Características generales de los estudios de ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante.

	SENTINA	ACOSOG Z1071	SN-FNAC	GANEA 2
Número de pacientes incluidos	1737	756	153	957
Estadificación clínica Tamaño (T) y ganglios (N)	T1-T3/ N0-N2	T0-T4/ N1-N2	T0-T3/ N1-N2	T1-T3/ N0-N2
Porcentaje identificación del ganglio centinela (GC)	80.1%	92.7%	87.6%	79.5%
Tasa de falsos negativos (TFN)	14.2%	12.6%	8.4%	11.9%
TFN mapeo con un solo agente	16%	20.3%	16%	NR
TFN mapeo con agente dual	8.6%	10.8%	5.2%	NR
TFN resección de 2 GC	18.5%	21.1%	4.9%	7.8%
TFN resección de 3 GC	7.3%	9.1%	NR	NR

Abordaje terapéutico adoptado por las Unidades Funcionales de Mama y Tejidos Blandos, Patología y Radiología del INC, en relación a la biopsia de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante.

1. Pacientes candidatas a ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante:

Pacientes con cáncer de mama infiltrante T1, T2 y T3, con axila N0 o N1. (16)

2. Requisitos antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante:

Ecografía de mama bilateral que incluya evaluación completa de la axila.

De acuerdo a los siguientes hallazgos se define:

- Axila ecográficamente negativa: no se realizará biopsia del ganglio axilar.
- Axila ecográficamente sospechosa: si se encuentran dos ganglios sospechosos, se tomará

biopsia con aguja gruesa (Core biopsy: TRU-CUT®) del ganglio considerado más sospechoso por el radiólogo y colocación de clip en el mismo procedimiento (17).

- Si se observan tres o más ganglios sospechosos, no se realizará biopsia ni marcación y por consiguiente no aplicaría ganglio centinela post neoadyuvancia.

3. Evaluación posterior a quimioterapia neoadyuvante:

Examen clínico por cirujano de mama del servicio; mamografía y ecografía de la mama que incluya la valoración completa de la axila. Se deben reportar los hallazgos y registrar si se visualiza el clip.

- Si la axila es positiva por clínica e imágenes, se debe realizar vaciamiento axilar.
- Si la axila es negativa por clínica e imágenes, se realizará ganglio centinela.

4. Tratamiento quirúrgico:

- Marcación dual (linfogamagrafía y azul de metileno)
- Resección de mínimo tres ganglios.
- Toma de placa radiológica de la pieza quirúrgica de los ganglios centinela resecados para confirmar la presencia del clip.

5. Estudio de Anatomía- Patológica:

- El espécimen será fijado en formol y se realizarán cortes de 2 mm de espesor a cada ganglio linfático, se incluirán en bloques de parafina y se obtendrá un nivel en Hematoxilina-Eosina (H-E) de todos los ganglios resecados
- Realizar estudios de inmunohistoquímica con citoqueratinas AE1/AE3 a todos los ganglios resecados para definir la necesidad de vaciamiento axilar

6. Otras consideraciones:

- Si el reporte de patología del ganglio centinela informa células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis, la paciente debe ser llevada a vaciamiento axilar y posteriormente a radioterapia.
- En el caso de no identificar el ganglio centinela con ninguna de las dos técnicas, o cuando la placa no muestre el clip, se debe realizar vaciamiento ganglionar de los niveles I y II.

La siguiente gráfica resume el abordaje diagnóstico y los requisitos para la realización de la biopsia de ganglio centinela posterior a la quimioterapia Neoadyuvante.

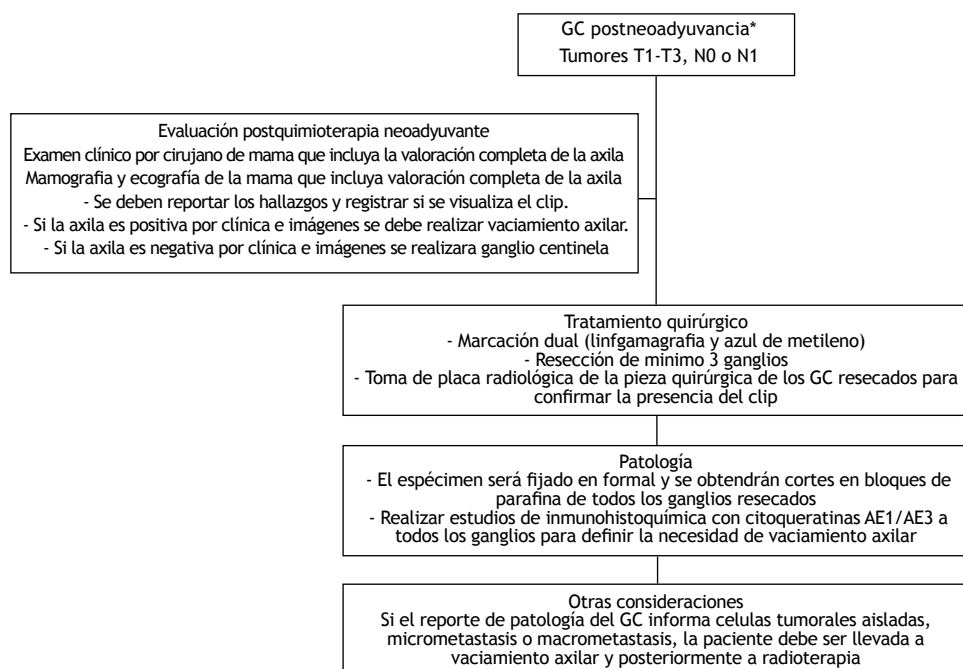


Figura 1.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: Early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer*. 2005;41(2):231-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.05.009>
2. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
3. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj158>
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;305(6):569-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>
5. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297-305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4)
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
8. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarraz JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Díaz S, Nuñez-Lemus M, et al. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and the Molecular Classification of Locally Advanced Breast Cancer in a Latin American Cohort. *Oncologist*. 2019;24(12):1-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>
9. MINSALUD INC COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica Cáncer de seno. 2013;40-100. Available from: www.minsalud.gov.co
10. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16. <https://doi.org/10.1002/cncr.21568>
11. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>
12. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(7):609-18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9) [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
13. Boguey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(14):1455-61. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
14. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7827>
15. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;173(2):343-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7> <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>
16. Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant

chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg.* 2016; 212: 969-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.07.018>.

17. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>

ARTÍCULO ESPECIAL

Manejo sistémico adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a quimioterapia neoadyuvante. Actualización de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá-Colombia

Adjuvant systemic management in patients with breast cancer and residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy: Clinical management at the National Cancer Institute of Colombia

Felipe Gonzalez^a, Andrea Zuluaga-Liberato^b , Patricia Lopez-Correa^c , Juan Carlos Velasquez^d, Carlos Bonilla Gonzalez^d , Oswaldo Sánchez-Castillo^d, Sergio Cervera-Bonilla^e , Ricardo Bruges-Maya^{d,h} , Fernando Contreras-Mejía^d , Luis Guzman-AbiSaab^f, Carlos Lehmann-Mosquera^e , Mauricio García-Mora^g , Javier Angel-Aristizabal^e, Carlos Duarte^e , Sandra E. Díaz-Casas^e

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 25/04/2021

Disponible en internet: 15/06/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.745>

Abstract

Neoadjuvant chemotherapy followed by oncological surgical resection is the standard of care for many patients with breast cancer. The pathological complete response (pCR) is a prognostic factor for disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in some biological subtypes of breast cancer. However, most patients do not achieve pCR, defined as the disappearance of residual disease in the surgical specimen (breast, axilla, or both). The presence of invasive residual disease indicates partial tumor resistance to treatment; multiple strategies have been created to improve outcomes in this subgroup of patients, one of which is to offer additional adjuvant treatment. A literature search was carried out in the two most important databases. Joint meetings were held between the functional units for breast and soft tissue tumors, clinical oncology, and pathology to establish recommendations for the treatment of post-neoadjuvant residual disease. In patients with triple-negative breast cancer with post-neoadjuvant residual disease (RCB II and III), adjuvant chemotherapy with capecitabine is recommended for 14 days every three weeks for 6-8 cycles. In patients with HER2-positive breast cancer with post-neoadjuvant residual disease (RCB II and III, who have received anti-HER2 therapy with trastuzumab), adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) is recommended for 14 cycles. Recommendations were issued for the management and reporting of pathology studies.

Keywords: Breast cancer, residual disease, treatment, pathological response, chemotherapy.

Resumen

La quimioterapia neoadyuvante, seguida de resección quirúrgica con principios oncológicos, es el manejo estándar en muchos pacientes con cáncer de mama. La respuesta patológica completa (RPC) es un factor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en algunos subtipos biológicos de cáncer de mama. No obstante, la mayoría de pacientes no alcanzan RCP, definida como la presencia de enfermedad residual en el espécimen quirúrgico (mama, axila o ambas). La presencia de enfermedad residual invasiva indica una resistencia parcial del tumor al tratamiento y se han creado múltiples estrategias para mejorar los desenlaces en este subgrupo de pacientes, una de ellas es ofrecer un tratamiento adicional adyuvante. Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos. Se realizaron reuniones conjuntas entre las unidades funcionales de seno y tejidos blandos, oncología clínica y patología, y se establecieron conductas a seguir en el abordaje terapéutico de la enfermedad residual postneoadyuvancia. En pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III), se recomienda quimioterapia adyuvante con capecitabine por 14 días cada 3 semanas por

^a. Especialista en entrenamiento en Cirugía Oncológica. UMNG – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en entrenamiento en Oncología clínica. Universidad del Bosque - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Patología Oncológica. Unidad Funcional de Patología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Oncología clínica. Unidad Funcional de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e. Especialista en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f. Especialista en Mastología. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^g. Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^h. Especialista en Oncología Clínica en Hospital San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia: Sandra E. Díaz Casas **Correo electrónico:** sdiaz@cancer.gov.co

6-8 ciclos. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivos con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III, que hayan recibido terapia anti HER-2 con trastuzumab), se recomienda adyuvancia con trastuzumab emtansine (T-DM1) por 14 ciclos. Se emitieron recomendaciones para el manejo y reporte de los estudios de patología.

Palabras clave: cáncer de mama, enfermedad residual, tratamiento, respuesta patológica, quimioterapia.

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante, definida como la terapia sistémica administrada previamente a la cirugía mamaria definitiva, es ampliamente utilizada en el cáncer de mama con los siguientes objetivos: disminuir el tamaño tumoral y permitir la realización de una cirugía menos extensa, estimar la efectividad de la terapia sistémica por medio de la evaluación de la respuesta patológica, guiar el tratamiento adyuvante y aportar un valor pronóstico (1).

En un análisis combinado de 12 ensayos clínicos aleatorizados, se reportó una respuesta patológica completa (RPC) de 18% en la población general, 50.3% en el subtipo HER2+ y 33.6% en los tumores triple negativos (TN), lo que indica que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad residual invasiva después del tratamiento neoadyuvante (1).

La presencia de enfermedad residual invasiva indica una resistencia parcial del tumor al tratamiento y se han creado múltiples estrategias para mejorar los desenlaces en este subgrupo de pacientes, una de ellas es ofrecer un tratamiento adicional adyuvante. Se eligieron los ensayos clínicos aleatorizados publicados en idioma inglés hasta Noviembre 2020, que evaluaran quimioterapia adyuvante en cáncer de mama con enfermedad residual invasiva posterior al tratamiento neoadyuvante en tumores HER2+ o triple negativo (TN).

Objetivos:

- Revisar la evidencia científica existente sobre la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a la quimioterapia neoadyuvante.
- Presentar y discutir la evidencia científica encontrada, en los servicios de la Unidad Funcional de Mama, Oncología Clínica y Patología, con el fin de definir la conducta médica que será adoptada en el Instituto Nacional de Cancerología para las pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a quimioterapia neoadyuvante.

- Estandarizar los criterios que deben registrarse en el reporte de patología de los especímenes post tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

Justificación

- La RPC es un factor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en algunos subtipos biológicos de cáncer de mama (1).
- La asociación entre RPC y desenlaces a largo plazo, como SLE y SG, es más fuerte en pacientes con subtipos más agresivos de cáncer (TN; receptores hormonales negativos; HER2 positivo y RH positivos; HER2 negativo de alto grado) (1).
- El 20% de las pacientes con cáncer de mama que tienen enfermedad residual en la pieza quirúrgica después de quimioterapia neoadyuvante van a presentar recaída tumoral en los siguientes 5 años (2).
- Aproximadamente la mitad de las pacientes con cáncer de mama triple negativo van a presentar recidiva tumoral (1).
- En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se encontró RPC en el 22,2% de las pacientes con tumores localmente avanzados sometidos a quimioterapia neoadyuvante (3)
- El 17,6% de las pacientes con tumores localmente avanzados de mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el INC presentan progresión de la enfermedad (3). En su mayoría, se trata de pacientes con tumores luminal B HER-2 negativo (38,3%), seguido de pacientes con tumores TN (31,5%) y paciente con tumores HER-2 positivos (15,1%) (3).
- El 93,2% de las pacientes con tumores localmente avanzados y que presentaron recidiva tumoral, tenían enfermedad residual en la mama o en la axila en la pieza quirúrgica de la mastectomía posterior a la quimioterapia neoadyuvante (3).
- La terapia sistémica adyuvante, en pacientes con tumores triple negativos con enfermedad residual invasiva después de la neoadyuvancia

con antraciclinas o taxanos, mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (4).

- La terapia sistémica adyuvante, en pacientes con tumores HER-2 positivos con enfermedad residual invasiva, después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante y agente anti HER-2, mejora la supervivencia libre de enfermedad invasiva y supervivencia libre de recurrencia a distancia (5).

Conceptos clave:

- Quimioterapia neoadyuvante: Terapia sistémica citotóxica administrada en pacientes con tumores en estadios tempranos, previamente a la cirugía definitiva.
- Quimioterapia adyuvante: Terapia sistémica citotóxica administrada posteriormente a la resección quirúrgica del tumor primario con la intención de eliminar las células neoplásicas viables que puedan permanecer luego de la cirugía.
- Respuesta patológica completa (RPC): La ausencia de enfermedad residual invasiva en la mama y ausencia de enfermedad medible en cualquier ganglio linfático axilar evaluado en la patología postneoadyuvancia (ypT0/is ypN0).

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado con términos del Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, para *adjuvant chemotherapy, breast neoplasm, neoadjuvant treatment y neoplasm residual*, con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos, resultando 20 artículos de la búsqueda. Se eligieron los ensayos clínicos aleatorizados, fase III, publicados en idioma inglés hasta Noviembre 2020, que evaluaran quimioterapia adyuvante en cáncer de mama con enfermedad residual invasiva posterior al tratamiento neoadyuvante en tumores HER2 positivos o TN. La búsqueda fue realizada por el investigador principal (FG) realizando la tamización de los artículos por título y resumen, eligiendo finalmente dos artículos.

Posteriormente, el especialista en entrenamiento encargado, expuso los ensayos clínicos elegidos en

una presentación de PowerPoint, previa supervisión por uno de los docentes del servicio (SDC). Esta presentación incluyó la información sobre la respuesta patológica posterior a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes atendidos en la Unidad Funcional (UF) de Mama y Tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología publicados en el año 2019 (3), los puntos más importantes de cada ensayo clínico elegido y una revisión académica de los métodos para evaluar la respuesta patológica en cáncer de mama posterior al tratamiento neoadyuvante, la cual fue realizada por uno de los patólogos de la institución (PLC). Se realizaron dos reuniones con la participación de las UF de Mama, Oncología Clínica y Patología, donde se socializó la evidencia científica existente, se discutieron puntos de discrepancia, se realizó un sistema de votación y se establecieron conductas a seguir en el abordaje terapéutico de la enfermedad residual postneoadyuvancia.

Resumen de la evidencia disponible

El estudio CREATE-X (*Capecitabine for Residual Cancer as Adjuvant Therapy*) incluyó 887 pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo con estadios I a IIIB, manejadas con quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas o taxanos y cirugía con evidencia de enfermedad residual en la pieza quirúrgica de la mama o en la axila. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir capecitabine en dosis de 1250 mg/m² dos veces al día, por 14 días, cada 3 semanas por 6-8 ciclos vs. hormonoterapia en pacientes con receptores hormonales (RH) positivos o seguimiento en pacientes con RH negativos (4). El desenlace primario del estudio fue la SLE y el desenlace secundario la SG. El estudio fue terminado de manera temprana en junio de 2016, tras alcanzar el desenlace primario en el análisis interino de eficacia con una mediana de seguimiento de 3.6 años. La SLE fue mayor en el grupo de capecitabine comparado con el grupo control (82,8% vs 73,9% de los pacientes estaban vivos y libres de recurrencia o segundo cáncer a los 3 años, y 74,1% vs 67,6% estaban vivos y libres de recurrencia o segundo cáncer a los 5 años). El tiempo de recurrencia, segundo cáncer o muerte, fue más largo en el grupo de capecitabine que en el grupo control (HR para recurrencia, segundo cáncer o muerte de 0.70, IC 95% 0,53-0,92). La SG fue mayor en el grupo de capecitabine comparado con el grupo control (94,0% vs 88,9% de los pacientes estaban vivos a los tres años y 89,2% vs 83,6% estaban

vivos a los cinco años) con un HR para muerte de 0,59 (IC 95% 0,39-0,90). El beneficio de capecitabine sobre la SLE y la SG fue consistente en los subgrupos evaluados; sin embargo, sólo alcanzó significancia estadística en el subgrupo de pacientes con tumores TN (HR para SLE de 0,58 IC95% 0,39-0,87 y HR para SG de 0,52 IC95% 0,30-0,90) y en los pacientes con respuesta patológica 0, 1a o 1b de la Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cáncer de Mama (HR para SLE de 0,62 IC95% 0,44-0,88 y HR para SG de 0,54 IC95% 0,33-0,88).

Los efectos adversos mas frecuentes en el grupo de capecitabine fueron el síndrome mano-pie (73,4%), seguido de eventos hematológicos como leucopenia, trombocitopenia, neutropenia y anemia (40%), y eventos no hematológicos como fatiga, náusea, diarrea, estomatitis y alteración del perfil hepático (20%). Los eventos fueron en su mayor parte leves, con solo 4 pacientes presentando eventos serios (neutropenia, diarrea, dolor epigástrico), ninguno de ellos fatal.

Los autores concluyen que el uso de capecitabine, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante, mejora los desenlaces clínicos. Sin embargo, existen estudios que incluyeron pacientes con alto y bajo riesgo de recaída, que no pudieron demostrar el beneficio de la adyuvancia con capecitabine, por lo que su evidencia es conflictiva.

Otro fármaco utilizado en el contexto adyuvante y metastásico para la enfermedad HER2 positiva es trastuzumab-emtansine (T-DM1), un conjugado anticuerpo-fármaco del agente anti HER-2 trastuzumab y el agente citotóxico emtansina, un derivado de la maytansina e inhibidor de los microtúbulos. T-DM1 tiene afinidad por las células tumorales gracias a su unión al receptor HER-2 y una vez ingresa a la célula ejerce su actividad citotóxica.

El estudio KATHERINE (*Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer*) incluyó 1.486 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo estadios cT1-T4, N0-N3, M0 (excepto T1aN0 y T1bN0) que previamente habían recibido neoadyuvancia incluyendo trastuzumab y con respuesta parcial a la misma (5). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir T-DM1 en dosis de 3,6 mg/Kg vs trastuzumab 6 mg/kg IV cada tres

semanas durante 14 ciclos. El desenlace primario fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva y los desenlaces secundarios la supervivencia libre de enfermedad invasiva, incluyendo segundos primarios extramamarios, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, la supervivencia libre de recurrencia a distancia y la seguridad.

La supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años fue significativamente mayor en el grupo de T-DM1 comparado con el grupo de Trastuzumab (88.3% vs 77.0%) con una disminución del riesgo de recurrencia de 50% (HR 0,50; IC 95% 0,39-0,64). La recurrencia a distancia también fue menor en el grupo de T-DM1 (10,5% vs 15,9%, HR 0,60; IC 95% 0,45-0,79). El análisis por subgrupos demostró que los beneficios de T-DM1 en supervivencia libre de enfermedad invasiva persistió independiente del esquema neoadyuvante utilizado, el estadio tumoral, el estado de receptores hormonales y el tamaño de la enfermedad residual. A pesar de que hubo menos muertes en el grupo de T-DM1, el análisis de SG no alcanzó el umbral estadístico (HR para muerte 0,70; IC 95% 0,47-1,05) por lo que se requiere mayor seguimiento. Como era de esperar, los eventos adversos fueron mayores en el grupo de T-DM1 (25,7% vs 15,4% para eventos grado 3 o mayores). Aunque la mayoría de pacientes en ambos grupos reportaron algún grado de eventos adversos (98,8% para el grupo de T-DM1 y 93,3% para el grupo de trastuzumab), casi todos se habían resuelto para el momento del punto de corte. Un paciente en el grupo de T-DM1 murió por hemorragia intracraneal secundaria a trombocitopenia. En conclusión, T-DM1 reduce en 50% el riesgo de recaída o muerte en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo con enfermedad residual postneoadyuvancia comparado con la administración de trastuzumab solo. El beneficio se mantiene en todos los subgrupos de pacientes.

Evaluación patológica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

La evaluación patológica es el estándar de oro para determinar la respuesta y la eficacia frente al tratamiento neoadyuvante, por lo que es necesario estandarizar criterios de procesamiento, muestreo y estudio histopatológico de los especímenes posteriormente a la neoadyuvancia (6).

A continuación, se expone la manera correcta de evaluar los especímenes quirúrgicos con el fin de evaluar y clasificar la respuesta patológica a la neoadyuvancia.

Evaluación macroscópica

Primero se secciona el espécimen cada dos a cinco milímetros, luego se identifica el lecho tumoral y se procesan uno o dos cortes por cada centímetro de la dimensión mayor de la lesión o del tamaño tumoral previo al tratamiento. Se procesan cortes de todos los márgenes en relación a la lesión y cortes de tejido adyacente a la lesión. Acto seguido, se realiza un esquema (dibujo) en relación a los cortes. Todos los especímenes menores a cinco centímetros de diámetro o 30 gramos de peso deben ser procesados completamente. También se deben procesar todos los ganglios linfáticos identificados, cada uno por separado. Si no hay una lesión macroscópica evidente, se realiza un amplio muestreo de la zona en que se encontraba el tumor antes del tratamiento, para poder garantizar la existencia de respuesta patológica completa (7).

Evaluación microscópica

Se debe identificar el lecho tumoral evaluando el tipo histológico y grado tumoral, la presencia de carcinoma in situ, de invasión linfovascular, el porcentaje de celularidad tumoral residual viable y el estado de los márgenes. Además, se deben evaluar todos los ganglios linfáticos e informar el tamaño del foco tumoral metastásico mayor, así como la presencia y el tamaño de la extensión extracapsular. Finalmente, se debe informar el número de ganglios que tienen cambios debidos al tratamiento previo (7).

Evaluación de respuesta al tratamiento

Hay múltiples sistemas para determinar la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Hasta el momento, no existe un sistema único aceptado universalmente para valorar dicha respuesta (8). Los dos sistemas más utilizados para evaluar la enfermedad residual post tratamiento son el sistema RCB (*Residual Cancer Burden*) y el sistema de AJCC 8ª edición (*American Joint Committee on Cancer*). Otro sistema es el de la Sociedad Japonesa de Cáncer de Mama, que fue utilizado para evaluar la respuesta patológica después de la neoadyuvancia en el estudio CREATE-X.

Sistema RCB (Residual Cancer Burden)

Este sistema calcula la carga residual tumoral que da información pronóstica. Es un método objetivo, clínicamente validado, reproducible y fácil de usar. Para calcularlo, se requiere el tamaño del lecho tumoral medido en dos dimensiones, el porcentaje de celularidad residual viable de carcinoma invasivo en el lecho tumoral, el porcentaje de carcinoma ductal in situ, el número de ganglios linfáticos con carcinoma metastásico y el tamaño del foco tumoral metastásico mayor. Con estas variables se obtiene como resultado un índice que se clasifica en 4 categorías:

RCB-0: No carcinoma presente en mama o ganglios linfáticos (respuesta patológica completa)

RCB-I: Respuesta parcial (enfermedad residual mínima)

RCB-II: Respuesta parcial (enfermedad residual moderada)

RCB III: Quimioresistente (enfermedad residual extensa)

El cálculo del índice requiere del uso de una fórmula matemática, para lo cual está disponible una herramienta en línea en la que se introducen las variables anteriormente descritas y se calcula el índice correspondiente (variable continua) y la categoría de respuesta.

La información detallada y la herramienta para realizar el cálculo se encuentra disponible gratuitamente en el link http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

Sistema AJCC 8 edición (*American Joint Committee on Cancer*):

Este sistema asigna una clasificación TNM al tumor añadiendo una “y” para identificar que es estadiaje post neoadyuvancia. El tamaño tumoral (ypT) está dado por el diámetro del mayor foco de carcinoma invasivo continuo; esta medida no incluye las áreas de fibrosis del lecho tumoral.

Interpretación de la respuesta patológica a la neoadyuvancia según las escalas RCB y AJCC 8ª Edición

Respuesta Patológica Completa (cRP)	Ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos, ausencia de invasión linfovascular y de células tumorales aisladas ypT0N0, ypTisN0
Respuesta Patológica Parcial (pRP)	Reducción en T o del estadio en N
No Respuesta Patológica (nRP)	No cambio o aumento del T o del estadio N

Se adoptan las siguientes conductas por las Unidades Funcionales de Seno y Tejidos Blandos, Oncología Clínica y Patología del INC

- En pacientes con cáncer de mama triple negativo, con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III), se recomienda quimioterapia adyuvante

con capecitabine por 14 días cada 3 semanas por 6-8 ciclos.

- En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III, que hayan recibido terapia anti HER-2 con trastuzumab), se recomienda adyuvancia con trastuzumab emtansine (T-DM1) por 14 ciclos.
- No se recomienda adyuvancia con T-DM1 en pacientes con ypTisN0, ypT1aN0 y ypT1bN0.
- El reporte de patología del espécimen quirúrgico post tratamiento debe incluir todos los parámetros necesarios para utilizar el Sistema RCB (Residual Cancer Burden) y el Sistema de AJCC 8th edición (American Joint Committee on Cancer). Se considerará la respuesta patológica completa la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos, la ausencia de invasión linfovascular y de células tumorales aisladas o el equivalente ypT0N0, ypTisN0 según la clasificación AJCC 8ª edición.

Tabla 1. Ensayos clínicos de enfermedad residual post quimioterapia neoadyuvante

ESTUDIO	Nº. Pacientes	Región Geográfica	Características de los pacientes	Brazos	SG a 5 años	SLE a 5 años	observaciones
CREATE-X (4)	887	Japón, Corea del Sur	HER-2 negativo	Capecitabina 1250 mg/m ² c 12 horas por 14 días x 3 semanas x 6-8 ciclos	89.2%	74.1%	Sólo alcanzó significancia estadística en el subgrupo de RH negativos (triple negativo)
			Est. I-IIIB	Manejo estándar (control)	83.6%	67.6%	
					HR 0.53 (IC 95% 0.39-0.90, P=0,01)	HR 0.70 (IC 95% 0.53-0.92, P=0,01)	
KATHERINE (5)	1486	273 centros en 28 países	HER-2 positivo	Trastuzumab-emtansina 3.6 mg/kg c 21 días x 14 ciclos	5.7%	88.3%	89.7%
			Est. T1-4, N0-N3, M0	Trastuzumab 6 mg/kg c 21 días x 14 ciclos	7.5%	77.0%	83.0%
			No incluyó T1aN0 ni T1bN0		HR 0.70; IC 95% 0.47-1.05	HR 0.50; IC 95% 0.39-0.64, P<0.001	HR 0.60 (95% CI, 0.45-0.79)

SG: supervivencia global, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SLRD: Supervivencia libre de recurrencia a distancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long- term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
2. Kuroi K, Toi M, Ohno S, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. *Breast Cancer* 2015; 22:486-95. <https://doi.org/10.1007/s12282-013-0511-1>.
3. Diaz-Casas S, Castilla-Tarra J, Pena-Torres E, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy and the molecular classification of locally advanced breast cancer in a Latin American cohort. *The oncologist* 2019;24:1-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>.
4. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
5. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
6. Mrkonjic M, Berman HK, Done SJ, et al. Breast specimen handling and reporting in the postneoadjuvant setting: challenges and advances. *J Clin Pathol* 2019; 72:120-132. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205598>.
7. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Modern Pathology* 2015; 28: 1185-1201. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.74>.
8. Han R, Regpala S, Slodkowska E, et al. Lack of Standardization in the Processing and Reporting of Post-Neoadjuvant Breast Cancer Specimens. *Arch Pathol Lab Med*-vol 144, October 2020. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0539-OA>.

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento quirúrgico ganglionar regional en los pacientes con melanoma primario localizado y biopsia de ganglio centinela positivo: Conducta clínica en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Surgical regional lymph node treatment in patients with localized primary melanoma and positive sentinel lymph node biopsy: Clinical management at the National Cancer Institute of Colombia

Ivan Mariño-Lozano^a , Carlos Lehmann-Mosquera^b , Mauricio García-Mora^c , Javier Angel-Aristizabal^b, Carlos Duarte-Torres^b , Sergio Cervera-Bonilla^b , Patricia López-Correa^d , Sandra Esperanza Díaz-Casas^b

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 30/04/2021

Disponible en internet: 15/05/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.748>

Abstract

Sentinel lymph node status has been identified as the strongest prognostic factor for survival in patients with localized melanoma. There is controversy regarding surgical treatment versus observation in patients with a diagnosis of localized melanoma and tumor involvement in the sentinel lymph node. Traditionally, complete regional lymphadenectomy has been the standard management, however, this procedure has not shown benefits in melanoma-specific overall survival. Additionally, it is associated with greater morbidity and a delay in the initiation of systemic therapies with an impact on disease-free survival. A literature search was carried out in the two most important bibliographic databases as sources of clinical trials. Joint meetings were held between the functional units for breast and soft tissue tumors, clinical oncology, and pathology to establish recommendations for the therapeutic approach in relation to surgical regional lymph node treatment in patients with localized primary melanoma and positive sentinel lymph node biopsy. The decision to omit immediate regional lymphadenectomy in patients with localized cutaneous melanoma and lymph node tumor involvement in the sentinel lymph node biopsy must be individualized and made together with the patient, taking into account several aspects, including a complete pathology analysis of the surgical specimen, clinical and ultrasound follow-up of regional nodes, knowledge and awareness of the patient about their disease, early initiation of adjuvant systemic therapy, and the possibility of immediate therapeutic lymphadenectomy if regional relapse occurs.

Keywords: Melanoma, sentinel lymph node, lymph node excision.

Resumen

El estado del ganglio centinela se ha identificado como el factor pronóstico más fuerte de supervivencia en pacientes con diagnóstico de melanoma localizado. Existe controversia en el tratamiento quirúrgico versus la observación en los pacientes con diagnóstico de melanoma localizado y compromiso tumoral en el ganglio centinela. La conducta estándar, hasta hace un par de años, era la linfadenectomía regional completa; sin embargo, este procedimiento no ha demostrado beneficio en la supervivencia global específica por melanoma, pero sí asociación con una mayor morbilidad y retraso en el inicio de terapias sistémicas que sí tienen impacto probado en supervivencia libre de enfermedad. Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos. Se realizaron reuniones conjuntas entre las unidades funcionales de mama y tejidos blandos, oncología clínica y patología, estableciendo conductas a seguir en el abordaje terapéutico en relación al tratamiento quirúrgico ganglionar regional en los pacientes con melanoma primario localizado y biopsia de ganglio centinela positivo. La decisión de omisión de linfadenectomía ganglionar regional inmediata, en los pacientes con melanoma cutáneo localizado y compromiso tumoral ganglionar en la biopsia de ganglio centinela, debe ser individualizada y en conjunto con el paciente, teniendo en cuenta el análisis completo de la pieza quirúrgica en patología, el inicio temprano de la terapia sistémica adyuvante, la garantía del seguimiento clínico y

^a. Especialista en entrenamiento Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos blandos, FUCS – INC, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en Cirugía de Mama y Tumores Tejidos Blandos, Unidad funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Cirugía Oncológica, Unidad funcional de Mama y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia: Sandra E. Díaz Casas **Correo electrónico:** sdiaz@cancer.gov.co

ecográfico de las cadenas ganglionares regionales, todo lo cual requiere conocimiento y concientización del paciente sobre su enfermedad, y sobre la posibilidad de realizar linfadenectomía terapéutica inmediata, de llegar a presentarse recaída regional.

Palabras clave: melanoma, ganglio linfático centinela, escisión del ganglio linfático

Introducción

Según datos de GLOBOCAN, para el año 2020 la incidencia y mortalidad de melanoma por 100.000 habitantes en el mundo fue 3.4 y 0.56 respectivamente (1). Las tasas de mortalidad por cáncer de piel atribuidas al melanoma maligno alcanzan 60% (1). La incidencia estimada del melanoma maligno en Colombia corresponde a 4,6 por 100.000 en mujeres y 4,4 por 100.000 en hombres (2).

El compromiso ganglionar en los pacientes con melanoma se ha considerado un factor de mal pronóstico desde sus reportes iniciales (3). Históricamente, la linfadenectomía regional electiva inmediata se consideró como parte importante en el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad, incluso en la ausencia de compromiso ganglionar clínicamente evidente (4, 5). Lo anterior se realizaba basándose en la premisa de que la resección temprana de las cadenas ganglionares regionales permitiría eliminar la enfermedad antes de que esta se diseminara más allá de los ganglios linfáticos, conducta tomada con evidencia de baja calidad, poco entendimiento de la biología tumoral y ausencia de tratamientos sistémicos efectivos (6). El desarrollo de la biopsia de ganglio centinela —y su introducción en el tratamiento del melanoma—, permitió una evaluación con menor morbilidad y mayor exactitud de las cadenas ganglionares regionales (7, 8). Con la evolución del conocimiento del comportamiento del melanoma, se evidencia controversia histórica sobre el papel de la linfadenectomía completa en el manejo de los pacientes con melanoma. Resultados de estudios clínicos aleatorizados no encontraron beneficio en la supervivencia global específica por melanoma al realizar linfadenectomía, después de la biopsia de ganglio centinela, con reporte de patología positivo (9,10,11). A eso se suma que las complicaciones tardías de los vaciamientos ganglionares dejan una morbilidad importante en los pacientes, que impactan de manera directa su calidad de vida (7, 8) y generan retraso en el inicio del tratamiento sistémico adyuvante como consecuencia del tiempo para la realización de otro procedimiento quirúrgico, el manejo post operatorio, y en algunos casos por las complicaciones derivadas del mismo,

más aun cuando las nuevas terapias (anti PD-L1 y anti BRAF) muestran beneficio en supervivencia libre de enfermedad (12, 13, 14).

Objetivos:

- Establecer los requisitos y consideraciones clínicas para la omisión de linfadenectomía en los pacientes con melanoma de tronco y extremidades localizado y compromiso tumoral metastásico del ganglio centinela.
- Revisar la evidencia científica actual, referente al tratamiento quirúrgico ganglionar regional, en los pacientes con diagnóstico de melanoma primario localizado y biopsia de ganglio centinela con reporte de patología positivo para compromiso tumoral.

Justificación:

- El estado del ganglio centinela se ha identificado como el factor pronóstico más fuerte de supervivencia en pacientes con diagnóstico de melanoma localizado (3).
- No hay beneficio en la supervivencia global específica por melanoma, al realizar linfadenectomía regional en los pacientes con compromiso tumoral en el ganglio centinela, por lo que existe controversia en la indicación de este procedimiento actualmente (11).
- La linfadenectomía regional completa se asocia con retraso en el inicio de tratamiento sistémico y con mayor morbilidad, por lo que es importante evaluar el valor de este procedimiento (11).
- Surgimiento de terapias sistémicas con impacto en supervivencia libre de enfermedad (12, 13, 14).

Conceptos clave:

- Ganglio centinela: Primer ganglio o ganglios de una cadena linfática que drena un territorio tisular determinado.
- Biopsia de ganglio centinela: Procedimiento quirúrgico que permite la identificación, extracción y análisis del ganglio centinela.

- Linfadenectomía regional completa: Procedimiento quirúrgico en el cual los ganglios linfáticos de una cadena ganglionar específica son removidos.

Metodología:

Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado con términos del Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, para “melanoma”, “lymph nodes”, “lymph node excision”, “sentinel lymph node”, con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se eligieron los ensayos clínicos aleatorizados publicados en idioma inglés hasta Noviembre 2020, que evaluaran el tratamiento quirúrgico ganglionar regional en los pacientes con diagnóstico de melanoma primario localizado y biopsia de ganglio centinela con reporte de patología positivo para compromiso tumoral. La búsqueda fue realizada por el investigador principal (IFML), realizando la tamización de los artículos por título y resumen. Posteriormente, el especialista en entrenamiento encargado (IFML), expuso los ensayos clínicos elegidos en una presentación de PowerPoint, previa supervisión por uno de los docentes del servicio (CLM). Esta presentación incluyó una revisión académica de los puntos más importantes de cada ensayo clínico elegido. Se realizó una reunión inicial con la participación de las UF de Mama y Tejidos Blandos, Oncología Clínica y Patología, y una segunda reunión al interior de la UF de Mama y Tejidos Blandos, donde se socializó la evidencia científica existente, se discutieron puntos de discrepancia y se establecieron conductas a seguir en el abordaje terapéutico en relación con la omisión de linfadenectomía ganglionar en los pacientes con melanoma de tronco y extremidades con ganglio centinela positivo.

Resumen de la evidencia disponible:

En el año 2006 se publicó el estudio MSLT - I (*First Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*) (15, 16), y sus resultados finales en 2014. Este ensayo incluyó pacientes entre los años 1994 y 2002, con diagnóstico de melanoma cutáneo primario localizado en cabeza, cuello, tronco, extremidades o subungueal, sin compromiso ganglionar regional clínicamente evidente, Breslow mayor o igual a

1mm o Clark mayor o igual a IV, sin tratamiento quirúrgico previo. En el análisis se incluyeron 1.269 pacientes con Breslow 1.2 - 3.5mm (melanoma grosor intermedio), los cuales fueron aleatorizados a resección local amplia del tumor primario y biopsia del ganglio centinela (grupo biopsia) o resección local amplia y observación post operatoria de la cadena regional ganglionar (grupo observación). En el grupo de observación se realizaba linfadenectomía en caso de detectar, en el seguimiento, recurrencia clínicamente evidente, mientras que en el grupo de biopsia se realizaba linfadenectomía inmediata cuando el reporte del ganglio centinela era positivo para compromiso tumoral. El objetivo principal era evaluar la utilidad de la biopsia de ganglio centinela en la identificación de pacientes con metástasis ganglionares clínicamente ocultas y evaluar el efecto clínico de la linfadenectomía regional ganglionar inmediata en los pacientes con compromiso tumoral en el ganglio centinela. La supervivencia específica para melanoma y supervivencia libre de recurrencia a 10 años fue de 81.4% vs. 78.3% (HR 0.84; 95% IC 0.64-1.09; p=0.18), y de 71.3% vs. 64.7% (HR 0.76; 95% IC 0.62-0.94; P= 0.01) para el grupo de biopsia vs. el grupo de observación respectivamente. El MSLT - I no demostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica para melanoma en la población general del grupo biopsia vs. el grupo observación; sin embargo, evidenció mayor supervivencia libre de recurrencia estadísticamente significativa en el grupo de biopsia. En el análisis por subgrupos, los pacientes con melanoma de grosor intermedio con compromiso tumoral en el ganglio centinela vs. el grupo observación, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia específica para melanoma a 10 años de 62.1% vs. 41.5% (HR 0.56; IC 0.37-0.84; P= 0.006) respectivamente, y la supervivencia libre de enfermedad a distancia mejoró cuando los pacientes con compromiso ganglionar fueron sometidos a linfadenectomía inmediata vs. linfadenectomía tardía (HR 0.62; IC 0.42-0.91; P=0.02). En el análisis multivariado, el compromiso metastásico del ganglio centinela fue el predictor más fuerte de recurrencia y muerte asociada a melanoma. Es de resaltar que este estudio no fue diseñado para evaluar ni comparar la utilidad de la linfadenectomía ganglionar inmediata vs. diferida posterior a identificación de compromiso tumoral en ganglio centinela; además, el análisis por subgrupos no fue planeado inicialmente y el análisis estadístico es propio del estudio, no validado en otros escenarios (17, 18).

A pesar de los resultados del MSLT - I, donde quedó establecido el papel pronóstico del ganglio centinela en el enfoque de los pacientes con melanoma cutáneo primario localizado, el papel de la linfadenectomía regional inmediata, posterior a la identificación de compromiso ganglionar tumoral en el ganglio centinela, continuaba siendo un interrogante que dio paso a dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos: DeCOG - SLT (*German Dermatologic Cooperative Oncology Group Selective Lymphadenectomy Trial*) y MSLT - II (*Second Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*).

El ensayo clínico DeCOG - SLT (9, 10), incluyó pacientes entre el año 2006 al año 2014, con diagnóstico de melanoma cutáneo primario localizado de tronco y extremidades, sin compromiso ganglionar regional clínicamente evidente, Breslow mayor o igual a 1mm, sin tratamiento quirúrgico previo y micrometástasis en el ganglio centinela. En el análisis se incluyeron 473 pacientes, los cuales se aleatorizaron en dos grupos: el grupo de intervención sometido a linfadenectomía ganglionar regional inmediata y el grupo observación. En el grupo de observación se realizaba linfadenectomía tardía en caso de detectar recurrencia en el seguimiento. El seguimiento fue similar en los dos grupos, incluyendo examen clínico, ecografía ganglionar regional y exámenes de laboratorio cada tres meses durante los primeros tres años. El objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia libre de enfermedad a distancia. En el análisis final, reportado en septiembre de 2019, con un seguimiento medio de 72 meses, se encontró que el 65.7% de los pacientes tenían compromiso ganglionar tumoral menor o igual a 1mm, el 19.2% entre 1 y 2mm, y el 6.3% mayor a 2mm. La supervivencia libre de enfermedad a distancia, supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia a cinco años en los grupos de linfadenectomía ganglionar inmediata y observación fue de 64.9% vs. 67.6% (HR 1.08, 90% IC 0.83-1.39; p=0.65), 72.3% vs. 71.4% (HR 0.99, 90% IC 0.74 - 1.31; p=0.94) y 59.9% vs. 60.9% (HR 1.01, 90% IC 0.80 - 1.28, p=0.94) respectivamente. Se realizó análisis por subgrupos de acuerdo a la carga tumoral del ganglio centinela, menor o igual a 1mm y mayor a 1 mm, para evaluar la supervivencia libre de enfermedad a distancia entre los dos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas (HR 1.12, 90% IC 0.80 - 1.57, p=0.58 y HR 0.98, 90% IC 0.63 - 1.53; p=0.95) respectivamente. En el análisis multivariado, la carga tumoral, Breslow y la ulceración fueron asociados con mayor riesgo

de metástasis a distancia, supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia.

Los resultados de este estudio confirman que la linfadenectomía ganglionar regional inmediata, en pacientes con compromiso ganglionar tumoral en el ganglio centinela, no es superior a la observación en cuanto a supervivencia libre de enfermedad a distancia, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global.

El otro ensayo clínico es el MSLT - II (11), que incluyó a pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario localizado en cabeza, cuello, tronco, extremidades o subungueal, sin compromiso ganglionar regional clínicamente evidente, Breslow mayor o igual a 1mm o Clark mayor o igual a IV, sin tratamiento quirúrgico previo y ganglio centinela positivo para metástasis. Se incluyeron 1.939 pacientes, los cuales se aleatorizaron en dos grupos: el grupo de intervención sometido a linfadenectomía ganglionar regional inmediata y el grupo de observación, en el que se realizaba linfadenectomía tardía en caso de detectar recurrencia durante el tiempo de seguimiento. Los pacientes asignados al grupo de observación tenían seguimiento clínico y ecográfico de la cadena ganglionar cada 4 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses hasta los 5 años y luego cada año. El estudio no encontró diferencias en la supervivencia específica para melanoma a 3 años: 86.0% para el grupo de intervención vs. 86.0% para el grupo observación (HR 1.08, 95% IC 0.88 - 1.34, P=0.42). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de metástasis a distancia entre los dos grupos (HR 1.1, 95% IC 0.92- 1.31, P=0.31). La supervivencia libre de recurrencia a 3 años fue de 68.0% en el grupo de intervención vs. 63.0% en el grupo observación (p=0.05); esta diferencia es el resultado de la reducción de recurrencia ganglionar regional en el grupo de intervención posterior a la linfadenectomía ganglionar regional inmediata de 92.0% vs. 77.0% en el grupo observación (HR 0.31, IC 0.21 - 0.41, p< 0.001). Estos efectos se mantuvieron en los grupos en los cuales se identificó compromiso ganglionar tumoral mediante técnica de PCR. En el análisis multivariado, el Breslow y la ulceración fueron los factores pronósticos más importantes para muerte asociada a melanoma en los dos grupos. Se encontró compromiso metastásico de otros ganglios no centinelas en el 11.5% de los pacientes sometidos a linfadenectomía inmediata. Se presentó linfedema en 24.1% de los pacientes en el grupo de

linfadenectomía vs. 6.3% en el grupo de observación ($p < 0.001$). El estudio concluyó que la linfadenectomía inmediata en pacientes con ganglio centinela positivo no aumenta la supervivencia específica para melanoma, comparado con linfadenectomía electiva a la recaída en pacientes del grupo observación, e incrementó la tasa de control ganglionar regional pero sin impacto en la supervivencia específica para melanoma en los pacientes con compromiso tumoral en el ganglio centinela.

Dentro de las observaciones a estos ensayos clínicos, el DeCOG - SLT no alcanzó el reclutamiento ni la tasa de eventos propuestos en el diseño inicial del estudio. Sin embargo, en el análisis final para septiembre de 2019, con un mayor seguimiento, los datos son consistentes con el no beneficio del vaciamiento inmediato en pacientes con ganglio centinela positivo. El ensayo clínico MSLT - II es un estudio más robusto, en el cual el reclutamiento sí se alcanzó según el protocolo inicial, con un diseño muy similar al DeCOG - SLT. En ninguno de los dos se demostró beneficio en la supervivencia específica para melanoma con la linfadenectomía temprana vs. observación en los pacientes con ganglio centinela positivo. En el MSLT II, se encontró mayor tasa de recurrencia regional ganglionar en el grupo de observación, lo cual es un resultado esperado que también se ha evidenciado en situaciones similares en otras enfermedades, como el cáncer de mama, sin que esto tenga impacto en la supervivencia global de estos pacientes. La linfadenectomía se asocia con mayor morbilidad de la extremidad y las complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico pueden retrasar el inicio del tratamiento sistémico adyuvante; por lo tanto, la observación clínica, ecográfica y la linfadenectomía electiva en caso de presentar recurrencia, permitirán a los pacientes mayor tiempo libre de estas complicaciones y mejor calidad de vida. Es importante mencionar que los pacientes en el MSLT II y el DeCOG - SLT recibieron tratamiento adyuvante con interferón en un 7.2% y un 60.2% respectivamente, siendo esta terapia la única opción adyuvante para la época en la cual se realizaron los estudios. En los últimos años, se han publicado nuevos tratamientos sistémicos adyuvantes, como la inmunoterapia y la terapia dirigida, los cuales han mostrado beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de enfermedad a distancia y se espera un posible beneficio en supervivencia global con un mayor seguimiento en dichos estudios (12,13,14).

El estudio que permita analizar diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes con ganglio centinela positivo, sometidos a linfadenectomía ganglionar inmediata vs. linfadenectomía ganglionar diferida —cuando se presente recurrencia regional después de recibir tratamiento sistémico adyuvante con inmunoterapia o terapia dirigida— no ha sido diseñado y probablemente no se realice, dado que cualquier posible beneficio de la linfadenectomía inmediata sería “diluido” por el beneficio clínico en la supervivencia específica por melanoma del tratamiento sistémico adyuvante con inmunoterapia.

Por esta razón, debemos analizar la evidencia actual para realizar consensos en pro de mejorar el manejo de los pacientes con melanoma con enfermedad ganglionar, disminuyendo el uso de tratamientos que no tienen impacto en la supervivencia específica por melanoma, los cuales pueden generar morbilidad aguda al retrasar la adyuvancia sistémica efectiva, y morbilidad crónica con disminución importante en la calidad de vida de estos pacientes.

La tabla 1 resume los aspectos mas relevantes de cada artículo.

Conducta establecida en la Unidad Funcional del INC

La decisión de omisión de linfadenectomía ganglionar regional inmediata en los pacientes con melanoma cutáneo localizado y compromiso tumoral ganglionar en la biopsia de ganglio centinela, debe ser individualizada y se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Análisis completo de la patología del ganglio centinela, que incluya tamaño de la metástasis, número de ganglios y extensión extracapsular.
- Estandarizar el seguimiento ecográfico de las cadenas ganglionares cada 4 meses los primeros dos años, luego cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente cada año.
- Garantizar el seguimiento del paciente.
- Explicar al paciente la conducta terapéutica, el mayor riesgo de recaída ganglionar regional (15% aproximadamente) sin impacto en su supervivencia, mayor morbilidad de la linfadenectomía y la importancia del seguimiento clínico y ecográfico.

Tabla 1. Ensayos clínicos de omisión de linfadenectomía en pacientes con melanoma y ganglio centinela positivo.

Ensayo clínico	MSLT - II (11)	DeCOG - SLT (9,10)
Diseño del estudio	Prospectivo, aleatorizado, multi-céntrico	Prospectivo, aleatorizado, multicéntrico
Criterios de inclusión	-Melanoma cutáneo localizado. -Ganglio centinela con compromiso tumoral (H&E, IHC, PCR). -Expectativa de vida > 10 años.	-Melanoma cutáneo localizado. -Breslow > 1mm. -Ganglio centinela con evidencia de micrometástasis.
Criterios de exclusión	-Melanoma previo o recurrente. -Metástasis en tránsito, regional o a distancia. -Extensión extracapsular. -Inmunosupresión.	-Melanoma de cabeza y cuello. -Melanoma previo, recurrente o evidencia de otro cáncer. -Metástasis en tránsito, regional o a distancia. -Macrometástasis o extensión extracapsular. -Inmunosupresión.
Población incluida	-1934: Intención a tratar. -967: Linfadenectomía regional. Reclutados en 63 centros internacionales*	-473: intención a tratar. -242: linfadenectomía regional. Reclutados de 41 centros de cáncer de piel de Alemania.
Intervención	Linfadenectomía inmediata vs. Observación de cadena ganglionar con ecografía.	Linfadenectomía inmediata vs. observación de cadena ganglionar con ecografía
Seguimiento	43 meses	72 meses
Breslow (Media)	2.1mm	2.4mm
Ganglio no centinela positivo %	11.5	25
Desenlace primario	Supervivencia específica para melanoma (86% vs. 86%)	Supervivencia libre de metástasis a distancia (64.9% vs. 67.6)
Supervivencia libre de enfermedad	68% vs. 63%. p: 0.05 a 3 años.	59.9% vs. 60.9%. p=0.94 a 5 años.
Control de la enfermedad ganglionar	92% vs. 77% (p: 0.001) control ganglionar a los 3 años.	10.8% vs. 16.3% recurrencia ganglionar regional.
Morbilidad		
1. Linfedema	1. 24.1 vs. 6.3%	1.8%
2. Infección de herida	2. No registrado.	2.1.2%

Modificado de Surg Clin N Am - (2019) Nonsurgical Management of Lymph Node Basins in Melanoma (19)

*Estados Unidos, Australia, Alemania, Canadá, España, Finlandia, Israel, Italia, Holanda, Suecia, Suiza y el Reino Unido.

- Linfadenectomía terapéutica inmediata, de llegar a presentarse la recurrencia ganglionar, siempre y cuando el paciente no tenga enfermedad sistémica.
- Asegurar el inicio temprano de la terapia sistémica adyuvante.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

- [Internet] Gco.iarc.fr. 2021. [cited 10 January 2021]. Available from: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>>
- Pozzobon F, Acosta Á, Castillo J. Cáncer de piel en Colombia: cifras del Instituto Nacional de Cancerología. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2018;26(1):12-17.
- Angeles C, Wong S. Management of Regional Nodal Melanoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2020;29(3):415-431. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.02.007>
- Landry C, McMasters K, Scoggins C. The evolution of the management of regional lymph nodes in melanoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2007;96(4):316-321. <https://doi.org/10.1002/jso.20867>
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie R, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *The Lancet*. 1998;351(9105):793-796. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08260-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08260-3)
- Balch C, Soong S, Bartolucci A, Urist M, Karakousis C, Smith T et al. Efficacy of an Elective Regional Lymph Node Dissection of 1 to 4 mm Thick Melanomas for Patients 60 Years of Age and Younger. *Annals of Surgery*. 1996;224(3):255-266. <https://doi.org/10.1097/00000658-199609000-00002>
- Thompson J, McCarthy W, Bosch C, O'Brien C, Quinn M, Paramesvaran S et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Research*. 1995;5(4):255-260. <https://doi.org/10.1097/00008390-199508000-00008>
- Morton D, Thompson J, Essner R, Elashoff R, Stern S, Nieweg O et al. Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma. *Annals of Surgery*. 1999;230(4):453. <https://doi.org/10.1097/00000658-199910000-00001>
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):757-767. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00141-8)
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(32):3000-3008. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02306>
- Faries M, Thompson J, Cochran A, Andtbacka R, Mozzillo N, Zager J et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(23):2211-2222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>
- Long G, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage IIIBRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1813-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas H, Arance A, Cowey C et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1824-1835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
- Eggermont A, Blank C, Mandala M, Long G, Atkinson V, Dalle S et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1789-1801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>
- Morton D, Thompson J, Cochran A, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(13):1307-1317. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060992>
- Morton D, Thompson J, Cochran A, Mozzillo N, Nieweg O, Roses D et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):599-609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310460>
- Thomas J. Concerns relating to the conduct and statistical analysis of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1) in patients with melanoma. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2009;62(4):442-446. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.01.027>
- Altstein L, Li G. Latent Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial through a Semiparametric Accelerated Failure Time Mixture Model. *Biometrics*. 2013;69(1):52-61. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2012.01818.x>
- Habashi R, Francescutti V. Nonsurgical Management of Lymph Node Basins in Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. 2020;100(1):91-107. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.008>