

NOVEDADES DESDE LA VERSION ANTERIOR

- Indicaciones actuales de quimioterapia neoadyuvante
- Indicaciones y procedimiento de marcaje de lesiones mamarias y axilares
- Nuevos regímenes de quimioterapia neoadyuvante
- Nuevos criterios de valoración de la respuesta clínica a quimioterapia neoadyuvante
- Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama

INDICE

1. Introducción
2. Ventajas y desventajas
3. Indicaciones
4. Criterios de exclusión
5. Requisitos previos a su administración
6. Regímenes de quimioterapia más utilizados
7. Valoración de respuesta clínica
8. Anexo I: Sistema de Miller y Payne para valoración de respuesta patológica a la QTN
9. Anexo II: Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama
10. Bibliografía
11. Tabla: autores, fecha de elaboración y vigencia

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se concibe actualmente como una patología sistémica al diagnóstico, con capacidad de diseminación microscópica ganglionar local, y a distancia, por vía hematogena. Es por ello que a día de hoy se aboga cada vez más por el beneficio de tratamientos sistémicos (quimioterapia y hormonoterapia) aparte de los tratamientos locales clásicos (cirugía y radioterapia).

Se define **Quimioterapia neoadyuvante (QTN)** como aquella que se administra tras la realización del diagnóstico microscópico, previamente a la intervención quirúrgica y/o radioterápica de un tumor, con la finalidad de reducir al máximo la extensión local de la enfermedad tumoral al mismo tiempo que permite erradicar la enfermedad micrometastásica. También se la denomina Quimioterapia (QT) de inducción, QT primaria o protoQT.

2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS

- Aumento de la supervivencia de las pacientes al tratar precozmente la enfermedad diseminada.
- Aumento de las posibilidades de cirugía conservadora al disminuir el estadio (downstaging) o bien al convertir un tumor inicialmente inoperable en un candidato a cirugía.
- Posibilidad de tratamiento quirúrgico en tumores localmente avanzados (incluido el carcinoma inflamatorio).
- Posibilidad de determinar la quimiosensibilidad in vivo del tumor.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama

- Aumento de la sensibilidad del tumor a la radioterapia (RT) posterior al mejorar la vascularización y la oxigenación del lecho tumoral.
- Disminución del porcentaje de recidiva local.
- Disminución del riesgo de metástasis a distancia.

DESVENTAJAS

- Retraso del tratamiento locorregional con riesgo progresión tumoral en el seno de la neoadyuvancia, especialmente en tumores quimiorresistentes (<5%).
- Aumento de complicaciones en la cirugía y RT posterior.
- Encarecimiento y prolongación del tratamiento.
- Riesgo de sobretratamiento sistémico (si el estadio clínico se sobreestima).
- Compromiso de las posibilidades de paliación con QT cuando aparezca recaída, metástasis o ambas.

3. INDICACIONES

Los factores predictores de respuesta a la quimioterapia son:

- Alto grado histológico
- Receptores Hormonales negativos
- Elevada proliferación tumoral (Ki-67 > 20-30%)
- Sobreexpresión de HER-2
- Infiltrado inflamatorio (TILs: Tumor infiltrating lymphocytes)

La indicación de quimioterapia neoadyuvante se extiende a los **estadios clínicos II y III**, sobre todo si:

- El tumor pertenece a los subtipos HER-2 o triple negativo.
- El tumor es operable, pero no tributario de cirugía conservadora debido al tamaño tumoral o a una relación desfavorable entre volumen tumoral y volumen mamario (T < T4 y N < N2).
- El tumor es inoperable o de dudosa reseccabilidad (inflamatorios, T4, N2-N3).

Así pues, quedarían incluidos los siguientes casos:

Estadio IIA:

- No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. No se ha diseminado a partes distantes del cuerpo. (T0, N1, M0).
- El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0).
- El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0).

Estadio IIB:

- El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0).
- El tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0).

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama

Estadio IIIA: el cáncer de cualquier tamaño se ha diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamaros internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). También puede ser un tumor mayor que 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T3, N1, M0).

Estadio IIIB: el tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama. Es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamaros internos o axilares. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; N0, N1 o N2; M0).

Estadio IIIC: tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos mamaros internos o los ganglios linfáticos debajo de la clavícula. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0).

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aquellos casos que no se encuentren dentro de las indicaciones previamente descritas.
- Ausencia de estudio de extensión previo.
- Enfermedades intercurrentes o mal estado funcional (la edad avanzada no se considera una contraindicación por sí misma).

5. REQUISITOS PREVIOS A SU ADMINISTRACIÓN

- **Estudio de extensión local** que incluya: mamografía, ecografía y resonancia magnética.
- **Estudio de extensión a distancia** según la probabilidad metastásica: gammagrafía ósea, ecografía abdominal, TAC toraco-abdominal o PET-TC (18-FDG) de cuerpo entero.
- **Marcaje de la lesión mamaria** a fin de facilitar la disección del área donde se localizaba el tumor inicial en el caso de máxima respuesta; excepto en casos en que puedan coexistir microcalcificaciones que se prevean van a persistir y van a ser la guía para el marcaje.
- **Considerar el marcaje de ganglios positivos**, por si, en caso de buena respuesta al tratamiento, se pueda considerar la realización de una exéresis de los mismos asociados a ganglio centinela, lo que actualmente se conoce como “Disección axilar dirigida” (*Targeted axilar dissection*).

El **marcaje de la axila** se llevará a cabo cuando por pruebas de imagen, siendo en este caso la ecografía axilar el *gold standard*, se visualicen **hasta 3 ganglios positivos**. En caso de que exista mayor número de ganglios afectados, se optará por linfadenectomía axilar posterior y el marcaje no será necesario.

En nuestro centro, tanto la indicación de QTN como el tipo de marcaje se decide en un **comité multidisciplinar** (donde participan especialistas de Ginecología, Oncología médica y radioterápica, Anatomía Patológica y Medicina Nuclear).

El **marcaje de la lesión** tanto a nivel mamario como a nivel axilar se podrá realizar **a través de tutores metálicos (clips, arpón) o marcadores isotópicos (semilla de I-125)**. La decisión de emplear un tipo u otro dependerá del tipo de cirugía que se considere probable llevar a cabo tras la QTN:

- **Si cirugía conservadora: Marcaje con semilla en la mama y en la axila.**
- **Si mastectomía: Marcaje con clips metálicos.**

6. REGÍMENES DE QTN MÁS UTILIZADOS

Los esquemas que han mostrado más índice de respuesta patológica completa son los que incluyen un tratamiento secuencial de **antraciclinas y taxanos de 6 meses de duración**.

Los **tumores que sobreexpresan HER-2** se benefician de la adición de **Trastuzumab y Pertuzumab** con un porcentaje de respuesta completa superior al 60%.

No existe evidencia del número de ciclos que deben ser administrados, pero la tendencia actual es administrar **de 6-8 ciclos previos a la cirugía**. Si se administran previos a la cirugía, después no se pautará más quimioterapia adyuvante. Si solo se han administrado 4 ciclos previos a cirugía y se ha obtenido respuesta, tras la misma se valorará completar el tratamiento entre dos y cuatro ciclos con el mismo esquema o, en caso de no respuesta, con fármacos sin resistencia cruzada.

Combinaciones que no contienen Trastuzumab	Combinaciones que contienen Trastuzumab
<ul style="list-style-type: none"> • FAC: 5-fluorouracilo (5-FU), doxorubicina y ciclofosfamida • CAF: ciclofosfamida, doxorubicina y 5-FU • FEC: 5-FU, epirubicina y ciclofosfamida • AC: doxorubicina y ciclofosfamida • AC seguido de paclitaxel • EC: epirubicina y ciclofosfamida • TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida • CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU • A o E seguido de CMF: doxorubicina o epirubicina seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU • AC con dosis intensificada seguido de paclitaxel • A-T-C con dosis intensificada: doxorubicina seguido de paclitaxel y seguido de ciclofosfamida • FEC seguido de docetaxel • TC: docetaxel y ciclofosfamida 	<ul style="list-style-type: none"> • AC seguido de paclitaxel con trastuzumab • Docetaxel y trastuzumab seguidos de FEC • TCH: docetaxel, carboplatino, trastuzumab • AC seguido de docetaxel con trastuzumab

7. VALORACIÓN DE RESPUESTA CLÍNICA

La evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia primaria se puede realizar mediante la **valoración clínica** (exploración física y técnicas de imagen) y la **valoración patológica**, estudiando la respuesta patológica. Esta última es considerada a día de hoy el mejor indicador para medir la eficacia de la quimioterapia primaria, siendo además el factor predictivo más importante en cuanto a la supervivencia global y libre de enfermedad.

PROTOSCOLOS ASISTENCIALES

Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama

VALORACIÓN CLÍNICA:

Se valora a partir de los cambios que se producen en el tamaño tumoral a través de la exploración clínica y las pruebas de imagen. En nuestro centro, habitualmente se emplea la **Resonancia Magnética (RM)** como prueba de imagen de elección, dado que se ha comprobado que existe una mayor concordancia entre la valoración que proporciona y la respuesta patológica. En aquellos casos en los que esta no se pueda realizar, ya sea por edad avanzada o por condiciones físicas de la paciente, entonces se podría recurrir a otras pruebas de imagen como son la mamografía y el PET-TC.

Los **criterios** más usados para la **valoración de la respuesta clínico-radiológica** son los **RECIST** y **OMS**:

Respuesta	RECIST	OMS
Completa (RC)	Sin enfermedad	Sin enfermedad
Parcial (RP)	≥ 30% respuesta	≥ 50% respuesta
Estabilidad	Sin RP ni progresión	Sin RP ni progresión
Progresión	Incremento 20%	Incremento 25%

VALORACIÓN PATOLÓGICA:

La quimioterapia induce cambios histomorfológicos que contribuyen a la mala correlación entre la valoración clínica y patológica del tamaño tumoral. Por ello, la evaluación patológica del tamaño tumoral continúa siendo el “gold standard” para la evaluación del tumor residual después de la quimioterapia.

Se define la **respuesta patológica completa (pCR)**, como la ausencia de carcinoma infiltrante a nivel del tumor primario y ganglios axilares, independientemente de la presencia o no de carcinoma ductal in situ.

Existen al menos 11 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la QTN y existe una gran variabilidad en la interpretación, la aplicación y el significado de cada una. Entre estas clasificaciones destaca el **sistema de Miller y Payne** (2003) (*ver anexo*).

ALGORITMO DE MEDIOS DIAGNÓSTICOS PARA UNA CORRECTA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE:

- 1) DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO: Biopsia con aguja gruesa y /o punch de piel.
- 2) RESONANCIA MAGNÉTICA con contraste, antes del comienzo de la quimioterapia (valoración del tamaño y la localización del tumor).
- 3) TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.
- 4) RESONANCIA MAGNÉTICA con contraste antes del tratamiento quirúrgico elegido (valoración del tamaño tumoral).

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama

- 5) ESTUDIO HISTOLÓGICO EXHAUSTIVO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA: Aplicar un sistema de valoración de la respuesta patológica lo más estandarizado posible, el más utilizado es de Miller y Payne.
- 6) ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA RESPUESTA GANGLIONAR.

8. ANEXO I: Sistema de Miller y Payne para valoración de respuesta patológica a la QTN

Sistema de Miller y Payne			
Respuesta patológica local		Respuesta patológica regional	
Grado 1 (pNR)	Mínimos cambios sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva	Tipo A	Ganglios linfáticos negativos sin cambios atribuibles a QT
Grado 2 (pPR)	Reducción discreta de la celularidad (inferior al 30% de la masa tumoral)	Tipo B	Ganglios con metástasis y sin cambios post-QT
Grado 3 (pPR)	Disminución significativa de la celularidad (entre el 30 y el 90% de la masa tumoral)	Tipo C	Ganglios con metástasis y evidencia de respuesta parcial a QT
Grado 4 (casi pCR)	Disminución marcada (superior al 90% de la masa tumoral), con presencia residual de focos microscópicos	Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios atribuibles a respuesta, sin infiltración residual
Grado 5 (pCR)	Ausencia de componente infiltrante residual (puede haber CIS)		

CIS: carcinoma in situ; pCR: respuesta patológica completa; pNR: ausencia de respuesta patológica; pPR: respuesta patológica parcial.

9. ANEXO II: Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama

La técnica recomendada es **vitrificación de ovocitos maduros** tras estimulación ovárica y punción-aspiración folicular.

La frecuente hormono-dependencia del cáncer de mama obliga a tener en cuenta consideraciones especiales durante la estimulación ovárica, siendo los protocolos con antagonistas de la GnRH e inhibidores de la aromatasa y estimulación con gonadotropinas los más adecuados.

Si fuese necesario, la estimulación ovárica puede iniciarse en cualquier momento del ciclo (*random start*) para así retrasar lo menos posible el tratamiento del proceso que motivó la preservación de la fertilidad:

- Estimulación en fase folicular inicial:
 - o estimulación desde el 2-3 día de ciclo con gonadotropinas a dosis de 150-300 UI/día y Letrozol 5mg/día. Se iniciará tratamiento con antagonista 0,25mg/día cuando exista riesgo de pico endógeno de LH. Finalmente la ovulación se desencadenará cuando los folículos alcancen un tamaño de 20-21mm mediante el empleo de análogo de la GnRH (2 ampollas de 0,1mg de triptorelina ó 0,2mL de acetato de leuprorelina). En casos determinados de baja respuesta y sin riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica se podría considerar realizar un doble trigger. El Letrozol se mantendrá a la misma dosis tras la punción para evitar un pico de E2 tras la supresión, y hasta registrar un valor menor de 50pg/dL.
- Estimulación en fase folicular tardía: si existe ya un folículo dominante se puede:
 - o desencadenar ovulación e iniciar una estimulación en fase lútea, o bien
 - o administrar antagonista hasta obtener un E2 por debajo de 50pg/dL y tras ello se iniciará la estimulación.
- Estimulación en fase lútea: en este caso se puede iniciar la estimulación directamente o bien administrar antagonista hasta conseguir un E2 por debajo de 50pg/dL y tras ello se iniciará la estimulación.

10. BIBLIOGRAFÍA

- J. Ferreiro, R. Fernández, I. Rubio, G. Abón. Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza / S.V.S. Barakaldo. Bizkaia. 2000.
- Oncoguía Valenciana de Cáncer de Mama. Plan Oncológico Comunidad Valenciana (POCV). Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2005.
- Oncoguía de mama. Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña. 2008.
- Protocolo de Tratamiento de Cáncer de Mama. Hospital Universitario de Donostia. 2011.
- Protocolo de Cáncer de Mama. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 2013
- Francisco Tresserra, María Ángeles Martínez, María González-Cao, Ignacio Rodríguez, Santiago Viteri, Sonia Baulies, Rafael Fábregas. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science. Vol. 26 (3); 77-84 (Jul - Sept 2013).
- Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid. 2017.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama

- J. I. Chacón López-Muñiz, L. de la Cruz Merino, J. Gavilá Gregori, E. Martínez Dueñas, M. Oliveira, M. A. Seguí Palmer, I. Álvarez López, S. Antolin Novoa, M. Bellet Ezquerro, S. López-Tarruella Cobo. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer. 2018.
- Guía Oncosur de cáncer de mama. 2020.
- Protocolo de “Preservación de la fertilidad femenina”. Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. 2022.

Autores	Dra. Serón Navas / Dra. Pérez Herrezuelo		
Fecha elaboración	Fecha 14/11/2022	Vigencia	14/11/2026